

**ANNEXE I**  
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Marixino 10 mg comprimés pelliculés

Marixino 20 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### Marixino 10 mg comprimés pelliculés

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

### Marixino 20 mg comprimés pelliculés

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

Excipient à effet notoire: lactose monohydraté

### *Marixino 10 mg comprimés pelliculés*

Chaque comprimé pelliculé contient 51,45 mg de lactose monohydraté.

### *Marixino 20 mg comprimés pelliculés*

Chaque comprimé pelliculé contient 102,90 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés pelliculés.

### Marixino 10 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blancs, ovales, biconvexes, avec une barre de cassure d'un côté (longueur du comprimé: 12,2-12,9 mm, épaisseur: 3,5-4,5 mm).

Le comprimé peut être divisé en deux doses égales.

### Marixino 20 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blancs, ovales, biconvexes (longueur du comprimé: 15,7-16,4 mm, épaisseur: 4,7-5,7 mm).

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

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

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

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

#### *Adultes*

##### *Progression posologique*

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

##### *Semaine 1 (jours 1-7)*

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

##### *Semaine 2 (jours 8-14)*

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

##### *Semaine 3 (jours 15-21)*

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

##### *À partir de la semaine 4*

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

##### *Dose d'entretien*

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

#### *Personnes âgées*

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

#### *Insuffisance rénale*

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Enfants et adolescents*

Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

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

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

#### Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### Sodium

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

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

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

- Le mode d'action suggère que les effets de la L-dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques peuvent être augmentés par un traitement associé avec des antagonistes NMDA tels que la mémantine. Les effets des barbituriques et des neuroleptiques peuvent être diminués. L'association de mémantine aux agents antispastiques dantrolène ou baclofène peut modifier leurs effets et un ajustement posologique de ces produits peut s'avérer nécessaire.
- L'association de mémantine et d'amantadine doit être évitée en raison du risque de psychose pharmacotoxique. Les deux composés sont des antagonistes NMDA chimiquement proches. C'est peut-être également le cas de la kétamine et du dextrométhorphanne (voir rubrique 4.4). Il existe un cas publié concernant aussi un risque possible d'interaction lié à l'association mémantine et phénytoïne.
- D'autres substances actives telles que la cimétidine, la ranitidine, le 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 prise 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 Fécondité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

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

##### Allaitement

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

##### Fertilité

Aucun impact de la mémantine sur la fertilité n'a été observée dans les études l'animal masculine et féminine.

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

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

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Au cours des essais cliniques dans la démence légère à sévère ayant inclus 1784 patients traités par mémantine et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des événements indésirables pour mémantine 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 mémantine par rapport au groupe placebo ont été: sensations vertigineuses (6,3 % vs 5,6 %, respectivement), céphalée (5,2 % vs 3,9 %), constipation (4,6 % vs 2,6 %), somnolence (3,4 % vs 2,2 %) et hypertension (4,1 % vs 2,8 %).

##### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

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

Les effets indésirables sont classés par classes systèmes organes en appliquant les conventions suivantes: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

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

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

<sup>2</sup> 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 mémantine.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

#### **4.9 Surdosage**

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

##### Symptômes

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

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

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

##### Traitement

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

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

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

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

##### Études 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  $\mu$ mol) avec d'importantes variations interindividuelles. Avec des doses quotidiennes de 5 à 30 mg, on a calculé un rapport moyen de 0,52 entre le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le sérum. Le volume de distribution se situe autour de 10 l/kg. Environ 45 % de la mémantine est liée aux protéines plasmatiques.

### Métabolisme

Chez l'homme, environ 80 % de la dose est présente sous forme inchangée. Les principaux métabolites chez l'homme sont le N-3,5-diméthyl-gludantan, le mélange isomère de 4- et 6-hydroxy-mémantine, et le 1-nitroso-3,5-diméthyl -adamantane. Aucun de ces métabolites ne présente d'activité antagoniste NMDA. Aucun métabolisme catalysé par le cytochrome P 450 n'a été détecté *in vitro*. Dans une étude avec administration par voie orale de  $^{14}C$ -mémantine, 84 % de la dose en moyenne a été retrouvée dans les 20 jours, dont plus de 99 % par excrétion rénale.

### Élimination

La mémantine est éliminée de manière monoexponentielle avec un  $t_{1/2}$  terminal de 60 à 100 heures. Chez les volontaires présentant une fonction rénale normale, la clairance totale ( $Cl_{tot}$ ) s'élève à 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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/non-linéarité

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

#### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Avec une posologie 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  $\mu\text{mol}$  dans le cortex frontal humain.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

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

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline (E460)  
Silice colloïdale anhydre  
Talc (E553b)  
Stéarate de magnésium (E470b)

#### Pellicule du comprimé

Copolymère acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (1/1)  
Laurylsulfate de sodium  
Polysorbate 80  
Talc (E553b)  
Triacétine  
Siméticone

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

5 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette thermoformée (PVC/PVDC-aluminium): 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100 et 112 comprimés pelliculés dans une boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

### Marixino 10 mg comprimés pelliculés

14 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/001  
28 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/002  
30 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/003  
42 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/004  
50 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/005  
56 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/006  
60 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/007  
70 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/008  
84 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/009  
90 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/010  
98 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/011  
100 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/012  
112 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/013

### Marixino 20 mg comprimés pelliculés

14 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/014

28 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/015  
30 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/016  
42 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/017  
50 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/018  
56 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/019  
60 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/020  
70 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/021  
84 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/022  
90 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/023  
98 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/024  
100 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/025  
112 comprimés pelliculés: EU/1/13/820/026

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 29 avril 2013  
Date du dernier renouvellement : 18 janvier 2018

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

#### **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
SLOVÉNIE

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
ALLEMAGNE

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

#### **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

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

#### **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

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

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

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EN CARTON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Marixino 10 mg comprimés pelliculés  
chlorhydrate de mémantine

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

**Comprimé pelliculé**

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
42 comprimés pelliculés  
50 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
70 comprimés pelliculés  
84 comprimés pelliculés  
90 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés  
112 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Une fois par jour

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

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



**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

EU/1/13/820/001 14 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/002 28 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/003 30 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/004 42 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/005 50 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/006 56 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/007 60 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/008 70 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/009 84 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/010 90 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/011 98 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/012 100 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/013 112 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Marixino 10 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE (PVC/PVDC-ALUMINIUM)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Marixino 10 mg comprimés pelliculés  
chlorhydrate de mémantine

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

KRKA

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EN CARTON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Marixino 20 mg comprimés pelliculés  
chlorhydrate de mémantine

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

**Comprimé pelliculé**

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
42 comprimés pelliculés  
50 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
70 comprimés pelliculés  
84 comprimés pelliculés  
90 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés  
112 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Une fois par jour

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

EU/1/13/820/014 14 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/015 28 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/016 30 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/017 42 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/018 50 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/019 56 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/020 60 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/021 70 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/022 84 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/023 90 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/024 98 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/025 100 comprimés pelliculés  
EU/1/13/820/026 112 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Marixino 20 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE (PVC/PVDC-ALUMINIUM)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Marixino 20 mg comprimés pelliculés  
chlorhydrate de mémantine

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

KRKA

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**



## **Notice: information du patient**

### **Marixino 10 mg comprimés pelliculés** chlorhydrate de mémantine

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

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

#### **Que contient cette notice?:**

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

#### **1. Qu'est-ce que Marixino et dans quel cas est-il utilisé**

Marixino contient la substance active chlorhydrate de mémantine. Il appartient à un groupe de médicaments appelés anti-démence. 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. Marixino appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs NMDA. Marixino agit sur ces récepteurs NMDA, ce qui permet d'améliorer la transmission des signaux nerveux et la mémoire.

Marixino 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 Marixino**

##### **Ne prenez jamais Marixino**

- si vous êtes allergique à la mémantine ou à l'un des autres composants contenus dans les comprimés pelliculés de Marixino mentionnés dans la rubrique 6.

##### **Avertissements et précautions**

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

- 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 de Marixino 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.

### **Enfants et adolescents**

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

### **Autres médicaments et Marixino**

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

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

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

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

### **Marixino avec des aliments et des boissons**

Vous devez informer votre médecin si vous avez récemment changé ou si vous avez l'intention de changer sensiblement de régime alimentaire (d'un régime normal à un régime strictement végétarien, par exemple) 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**

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

### **Grossesse**

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

### **Allaitement**

Il est déconseillé aux femmes prenant Marixino 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 que Marixino compromette votre rapidité de réaction, rendant inappropriées la conduite et l'utilisation de machines.

### **Marixino contient du lactose et du sodium**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

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

### 3. Comment prendre Marixino

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

#### Posologie

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

Semaine 1	Un demi-comprimé de 10 mg
Semaine 2	Un comprimé de 10 mg
Semaine 3	Un comprimé et demi de 10 mg
Semaine 4 et au-delà	Deux comprimés de 10 mg

La dose initiale habituelle est la moitié d'un comprimé une fois par jour (1 x 5 mg) pendant la première semaine. Cette dose passe à un comprimé une fois par jour (1 x 10 mg) au cours de la deuxième semaine et à 1 comprimé et demi une fois par jour (1 x 15 mg) au cours de la troisième semaine. À partir de la quatrième semaine, la dose habituelle est de 2 comprimés une fois par jour (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

Marixino doit être administré par voie orale une fois par jour. Pour assurer l'effet du médicament, prenez-le régulièrement à la même heure chaque jour. Les comprimés s'avalent avec de l'eau. Le comprimé pelliculé de 10 mg peut être divisé en doses égales. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

#### Durée du traitement

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

#### Si vous avez pris plus de Marixino que vous n'auriez dû

- En général, la prise d'une dose élevée de Marixino 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 de Marixino, contactez votre médecin ou demandez un avis médical, dans la mesure où il est possible que vous nécessitiez une attention médicale.

#### Si vous oubliez de prendre Marixino

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

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

### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

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

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

*Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10):*

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

*Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100):*

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

*Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000):*

- Convulsions.

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

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

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

### **Déclaration des effets secondaires**

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

## **5. Comment conserver Marixino**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.

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

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Marixino**

- La substance active est le chlorhydrate de mémantine.  
Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 8,31 mg de mémantine.
- Les autres composants (excipients) sont les suivants:  
*Noyau du comprimé:* lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), silice colloïdale anhydre, talc (E553b), stéarate de magnésium (E470b).  
*Pellicule du comprimé:* copolymère acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (1/1), laurylsulfate de sodium, polysorbate 80, talc (E553b), triacétine, siméticone.  
Voir rubrique 2 « Marixino contient du lactose et du sodium ».

### **Qu'est-ce que Marixino et contenu de l'emballage extérieur**

Comprimés pelliculés blancs, ovales, biconvexes, avec une barre de cassure d'un côté (longueur du

comprimé: 12,2-12,9 mm, épaisseur: 3,5-4,5 mm). Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Marixino comprimés pelliculés est disponible en boîtes de 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100 et 112 comprimés pelliculés conditionnées en plaquettes thermoformées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

#### **Fabricant**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Allemagne

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

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### **Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

#### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

#### **España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

#### **Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

#### **France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

#### **Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

#### **Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

#### **România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Consilient Health Limited  
Tel: + 353 (0)1 2057760

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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

## Notice: information du patient

### Marixino 20 mg comprimés pelliculés chlorhydrate de mémantine

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

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

#### **Que contient cette notice?:**

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

#### **1. Qu'est-ce que Marixino et dans quel cas est-il utilisé**

Marixino contient la substance active chlorhydrate de mémantine. Il appartient à un groupe de médicaments appelés anti-démence. 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. Marixino appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs NMDA. Marixino agit sur ces récepteurs NMDA, ce qui permet d'améliorer la transmission des signaux nerveux et la mémoire.

Marixino 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 Marixino**

##### **Ne prenez jamais Marixino**

- si vous êtes allergique à la mémantine ou à l'un des autres composants contenus dans les comprimés pelliculés de Marixino mentionnés dans la rubrique 6.

##### **Avertissements et précautions**

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

- 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 de Marixino 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.

### **Enfants et adolescents**

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

### **Autres médicaments et Marixino**

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

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

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

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

### **Marixino avec des aliments et des boissons**

Vous devez informer votre médecin si vous avez récemment changé ou si vous avez l'intention de changer sensiblement de régime alimentaire (d'un régime normal à un régime strictement végétarien, par exemple) 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**

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

### **Grossesse**

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

### **Allaitement**

Il est déconseillé aux femmes prenant Marixino 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 que Marixino compromette votre rapidité de réaction, rendant inappropriées la conduite et l'utilisation de machines.

### **Marixino contient du lactose et du sodium**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

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

## **3. Comment prendre Marixino**



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

### **Posologie**

La posologie recommandée de Marixino pour les adultes et les personnes âgées est de 20 mg une fois par jour. Pour réduire le risque d'effets secondaires, cette posologie est atteinte progressivement, selon le schéma thérapeutique quotidien suivant. Pour l'augmentation de la dose, d'autres comprimés sont disponibles.

En début de traitement vous commencerez par prendre un demi comprimé de 10 mg une fois par jour (1 x 5 mg). Cette dose sera augmentée de 5 mg chaque semaine jusqu'à atteindre la dose recommandée (d'entretien). La dose d'entretien recommandée est de 20 mg une fois par jour, ce qui est obtenu en début de 4<sup>e</sup> semaine.

### **Posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale**

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

### **Administration**

Marixino doit être administré par voie orale une fois par jour. Pour assurer l'effet du médicament, prenez-le régulièrement à la même heure chaque jour. Les comprimés s'avalent avec de l'eau. Le comprimé pelliculé de 10 mg peut être divisé en doses égales. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

### **Durée du traitement**

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

### **Si vous avez pris plus de Marixino que vous n'auriez dû**

- En général, la prise d'une dose trop élevée de Marixino 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 de Marixino, 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 Marixino**

- Si vous avez oublié de prendre votre dose de Marixino, 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 ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

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

*Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10):*

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

*Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100):*

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

*Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000):*

- Convulsions.

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

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

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

### **Déclaration des effets secondaires**

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

## **5. Comment conserver Marixino**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.

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

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Marixino**

- La substance active est le chlorhydrate de mémantine.  
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 16,62 mg de mémantine.
- Les autres composants (excipients) sont les suivants:  
*Noyau du comprimé:* lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), silice colloïdale anhydre, talc (E553b), stéarate de magnésium (E470b).  
*Pellicule du comprimé:* copolymère acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (1/1), laurylsulfate de sodium, polysorbate 80, talc E553b, triacétine, siméticone.  
Voir rubrique 2 « Marixino contient du lactose et du sodium ».

### **Qu'est-ce que Marixino et contenu de l'emballage extérieur**

Comprimés pelliculés blancs, ovales, biconvexes (longueur du comprimé: 15,7-16,4 mm, épaisseur: 4,7-5,7 mm).

Marixino comprimés pelliculés est disponible en boîtes de 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100 et 112 comprimés pelliculés conditionnées en plaquettes thermoformées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

**Fabricant**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Allemagne

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

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Ελλάδα**

ΚΡΚΑ ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Ísland**

LYFIS ehf.

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Sími: + 354 534 3500

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Consilient Health Limited  
Tel: + 353 (0)1 2057760

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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