

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Marixino 10 mg comprimate filmate

Marixino 20 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Marixino 10 mg comprimate filmate

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

### Marixino 20 mg comprimate filmate

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

### Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat

#### *Marixino 10 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 51,45 mg.

#### *Marixino 20 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 102,90 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

### Marixino 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albă, marcate cu o linie mediană pe una dintre fețe (lungimea comprimatului: 12,2 - 12,9 mm, grosimea: 3,5 - 4,5 mm). Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

### Marixino 20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albă (lungimea comprimatului: 15,7 - 16,4 mm, grosimea: 4,7 - 5,7 mm).

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților adulți cu boală Alzheimer moderată până la severă.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul demenței Alzheimer.

#### Doze

Terapia trebuie începută doar dacă este disponibil un însoțitor care va monitoriza cu regularitate

administrarea medicamentului de către pacient. Diagnosticul trebuie stabilit conform ghidurilor actuale de practică medicală. Toleranța și doza de memantină trebuie reevaluate la intervale regulate de timp, de preferat în primele trei luni de la inițierea tratamentului. În consecință, beneficiul terapeutic al tratamentului cu memantină și toleranța pacientului la tratament trebuie reevaluate la intervale regulate de timp, în conformitate cu ghidurile de tratament în vigoare. Tratamentul poate fi menținut cât există beneficiu terapeutic, iar pacientul tolerează tratamentul cu memantină. Întreruperea tratamentului cu memantină trebuie luată în considerare atunci când nu mai sunt dovezi ale prezenței efectului terapeutic sau dacă pacientul nu tolerează tratamentul.

#### *Adulți*

##### *Ajustarea dozei*

Doza maximă zilnică este de 20 mg pe zi. Pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor adverse, doza de întreținere este stabilită prin creșterea progresivă a dozei, cu câte 5 mg pe săptămână, într-o perioadă de 3 săptămâni, după cum urmează:

##### *Săptămâna 1 (zilele 1-7):*

Doza recomandată este de o jumătate de comprimat filmat de 10 mg (5 mg) pe zi, timp de 7 zile.

##### *Săptămâna 2 (zilele 8-14):*

Doza recomandată este de un comprimat filmat de 10 mg (10 mg) pe zi, timp de 7 zile.

##### *Săptămâna 3 (zilele 15-21):*

Doza recomandată este de 1 ½ comprimate filmate de 10 mg (15 mg) pe zi, timp de 7 zile.

##### *Din săptămâna 4:*

Doza recomandată este de două comprimate filmate de 10 mg (20 mg) sau un comprimat filmat de 20 mg pe zi.

##### *Doza de întreținere*

Doza de întreținere recomandată este de 20 mg pe zi.

#### *Vârstnici*

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

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min) nu se impune ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 30 - 49 ml/min) doza zilnică recomandată este de 10 mg. Dacă pe o perioadă de cel puțin 7 zile de tratament dozele au fost bine tolerate, acestea pot fi crescute ulterior până la 20 mg pe zi, conform schemei de tratament recomandate. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 5 - 29 ml/min) doza zilnică recomandată este de 10 mg.

#### *Insuficiență hepatică*

Marixino nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile date clinice.

#### Mod de administrare

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

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a antagoniștilor N-metil-D-aspartatului (NMDA), cum ar fi amantadină, ketamină sau dextrometorfan. Aceste substanțe acționează pe același sistem receptor ca și memantina și, de aceea, reacțiile adverse (mai ales cele privind sistemul nervos central - SNC) pot fi mai frecvente sau mai pronunțate (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

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

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

##### *Lactoză*

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

##### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică poate fi considerat „fără sodiu”.

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

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

- Modul de acțiune sugerează că efectele L-dopa, agoniștilor dopaminergici și anticolinergicilor pot fi potențate de către tratamentul concomitent cu antagoniști ai NMDA, cum este memantina. Efectele barbituricelor și neurolepticelor pot fi reduse. Administrarea concomitentă a memantinei cu antispastice, dantrolen sau baclofen, poate modifica efectele acestora și poate fi necesară o ajustare a dozelor.
- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a memantinei și amantadinei, din cauza riscului de psihoză farmacotoxică. Ambele substanțe sunt antagoniști ai NMDA înrudiți chimic. Aceeași afirmație poate fi valabilă și pentru ketamină și dextrometorfan (vezi, de asemenea, pct. 4.4). De asemenea, există un raport de caz publicat despre riscul posibil al administrării concomitente a memantinei cu fenitoină.
- Alte substanțe active, cum sunt cimetidină, ranitidină, procainamidă, chinidină, chinină și nicotină, care utilizează același sistem de transport renal cationic ca amantadina, pot, de asemenea, interacționa cu memantina, determinând un risc potențial de creștere a concentrațiilor plasmatiche.
- Există posibilitatea reducerii concentrației plasmatiche a hidroclorotiazidei (HCTZ) când memantina se administrează concomitent cu HCTZ sau cu orice medicament care conține o asociere cu HCTZ.
- În perioada de după punerea pe piață a medicamentului s-au raportat cazuri izolate de creștere a valorilor testelor pentru timpul de protrombină raportat la timpul de protrombină de control (INR) la pacienții tratați concomitent cu warfarină. Deși nu s-a stabilit relația cauzală, monitorizarea atentă a timpului de protrombină sau a INR este recomandată la pacienții tratați concomitent cu anticoagulante orale.

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

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

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

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

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

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

##### Alăptarea

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

##### Fertilitate

Nu s-au observat reacții adverse ale memantinei în studiile non-clinice asupra fertilității la masculi și femele.

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

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

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

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

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecții fungice
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate la medicament
Tulburări psihice	Frecvente	Somnolență
	Mai puțin frecvente	Confuzie
	Mai puțin frecvente	Halucinații <sup>1</sup>
	Frecvență necunoscută	Reacții psihotice <sup>2</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli
	Frecvente	Tulburări de echilibru
	Mai puțin frecvente	Mers anormal
	Foarte rare	Convulsii
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială
	Mai puțin frecvente	Tromboză venoasă/tromboembolism
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Constipație
	Mai puțin frecvente	Vărsături
	Frecvență necunoscută	Pancreatită <sup>2</sup>
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Valori crescute ale concentrațiilor plasmatiche ale enzimelor hepatice
	Frecvență necunoscută	Hepatită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Fatigabilitate

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

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

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresie, idei suicidare și suicid. În perioada de după punerea pe piață a medicamentului, aceste reacții adverse au fost raportate la pacienții tratați cu memantină.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

## 4.9 Supradozaj

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

### Simptome

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

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

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

### Tratament

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

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

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru tratamentul demenței, codul ATC: N06DX01.

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

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

### Studii clinice

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

teste pentru afectare severă (SIB):  $p = 0,002$ ).

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

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

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

### Distribuție

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

### Metabolizare

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

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

### Eliminare

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

Calea renală implică, de asemenea, și reabsorbția tubulară, mediată probabil de proteinele de transport ale cationilor. În cazul alcalinizării urinei, viteza de eliminare renală a memantinei poate fi redusă cu



un factor de 7 - 9 (vezi pct. 4.4). Alcalinizarea urinei poate fi efectul unor modificări radicale ale dietei, de exemplu trecerea de la o dietă pe bază de carne la cea vegetariană, sau poate fi efectul ingestiei masive de antiacide care alcalinizează conținutul gastric.

### Liniaritate

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

### Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Administrarea unei doze de memantină de 20 mg pe zi, concentrațiile în LCR corespund valorii  $k_i$  ( $k_i$  = constanta de inhibiție) a memantinei, care, la om, este de 0,5  $\mu\text{mol/l}$  la nivelul cortexului frontal.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

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

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină (E460)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Talc (E553b)  
Stearat de magneziu (E470b)

#### Film

Copolimer de acid metacrilic-acrilat de etil (1:1)  
Laurilsulfat de sodiu

Polisorbat 80  
Talc (E553b)  
Triacetină  
Simeticonă

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister (PVC/PVDC-Al): cutie cu 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100 și 112 comprimate filmate.

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

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

Fără cerințe speciale.

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

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

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

### Marixino 10 mg comprimate filmate

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

### Marixino 20 mg comprimate filmate

14 comprimate filmate: EU/1/13/820/014  
28 comprimate filmate: EU/1/13/820/015  
30 comprimate filmate: EU/1/13/820/016

42 comprimate filmate: EU/1/13/820/017  
50 comprimate filmate: EU/1/13/820/018  
56 comprimate filmate: EU/1/13/820/019  
60 comprimate filmate: EU/1/13/820/020  
70 comprimate filmate: EU/1/13/820/021  
84 comprimate filmate: EU/1/13/820/022  
90 comprimate filmate: EU/1/13/820/023  
98 comprimate filmate: EU/1/13/820/024  
100 comprimate filmate: EU/1/13/820/025  
112 comprimate filmate: EU/1/13/820/026

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

Data primei autorizări: 29 aprilie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 ianuarie 2018

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

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

#### **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

##### Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele de depunere a RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii Europene (lista EURD), așa cum este prevăzut la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

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

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

Nu este cazul.

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

## **A. ETICHETAREA**

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

### **CUTIE**

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

Marixino 10 mg comprimate filmate  
clorhidrat de memantină

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

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

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

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

##### **Comprimat filmat**

14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
42 comprimate filmate  
50 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
60 comprimate filmate  
70 comprimate filmate  
84 comprimate filmate  
90 comprimate filmate  
98 comprimate filmate  
100 comprimate filmate  
112 comprimate filmate

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

O dată pe zi.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.



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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

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

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

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

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Marixino 10 mg

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC  
SN  
NN

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

**BLISTER DIN AI/PVC-PVDC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Marixino 10 mg comprimate filmate  
clorhidrat de memantină

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

KRKA

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

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

### **CUTIE**

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

Marixino 20 mg comprimate filmate  
clorhidrat de memantină

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

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

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

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

##### **Comprimat filmat**

14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
42 comprimate filmate  
50 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
60 comprimate filmate  
70 comprimate filmate  
84 comprimate filmate  
90 comprimate filmate  
98 comprimate filmate  
100 comprimate filmate  
112 comprimate filmate

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

O dată pe zi.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

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

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

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

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Marixino 20 mg

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC  
SN  
NN

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

**BLISTER DIN AI/PVC-PVDC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Marixino 20 mg comprimate filmate  
clorhidrat de memantină

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

KRKA

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Marixino 10 mg comprimate filmate** clorhidrat de memantină

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

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

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

Marixino conține substanța activă clorhidrat de memantină. Aceasta aparține unui grup de medicamente cunoscute ca medicamente pentru tratamentul demenței. Pierderea memoriei în boala Alzheimer este determinată de tulburarea transmisiei semnalelor la nivelul creierului. Creierul conține așa-numiții receptori N-metil-D-aspartat (NMDA) care sunt implicați în transmiterea semnalelor nervoase importante în procesele de învățare și memorie. Marixino aparține unui grup de medicamente numite antagoniști ai receptorilor NMDA. Marixino acționează asupra acestor receptori NMDA, ameliorând transmisia semnalelor nervoase și memoria.

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

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Marixino**

##### **Nu luați Marixino**

- dacă sunteți alergic la memantină sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerare la pct. 6).

##### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Marixino, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți istoric de convulsii epileptice
- dacă ați avut recent un infarct miocardic sau dacă aveți insuficiență cardiacă congestivă sau hipertensiune arterială necontrolată terapeutic (tensiune arterială mare).

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

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

Trebuie evitată utilizarea în același timp a medicamentelor numite amantadină (pentru tratamentul bolii Parkinson), ketamină (o substanță folosită în general ca anestezic), dextrometorfan (folosit în

general pentru tratarea tusei) și a altor antagoniști NMDA.

### **Copii și adolescenți**

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

### **Marixino împreună cu alte medicamente**

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

În special, efectele următoarelor medicamente pot fi modificate de Marixino și poate fi necesară ajustarea

dozelor de către medicul dumneavoastră:

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

Dacă mergeți la spital, informați-vă medicul că urmați tratament cu Marixino.

### **Marixino împreună cu alimente și băuturi**

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă v-ați schimbat recent sau intenționați să vă schimbați radical dieta (de exemplu de la dietă normală la dietă strict vegetariană), dacă aveți acidoză tubulară renală (ATR-exces de substanțe care formează acizi în sânge, din cauza disfuncției renale (funcție a rinichilor redusă)) sau aveți infecții severe ale tractului urinar (structura anatomică care transportă urina), deoarece poate fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de medicament.

### **Sarcina și alăptarea**

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

#### *Sarcina*

Utilizarea memantinei la femeile gravide nu este recomandată.

#### *Alăptarea*

Femeile care iau Marixino nu trebuie să alăpteze.

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

Medicul dumneavoastră vă va spune dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje în condiții de siguranță. De asemenea, Marixino vă poate modifica modul în care reacționați, afectându-vă capacitatea de conducere a vehiculelor și de folosire a utilajelor.

### **Marixino conține lactoză și sodiu**

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

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică poate fi considerat „fără sodiu”.

### 3. Cum să utilizați Marixino

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

#### Doze

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

Săptămâna 1	O jumătate de comprimat de 10 mg
Săptămâna 2	Un comprimat de 10 mg
Săptămâna 3	Un comprimat și jumătate de 10 mg
Săptămâna 4	Două comprimate de 10 mg

Doza inițială recomandată este de o jumătate de comprimat o dată pe zi (1 x 5 mg) în prima săptămână. Aceasta se crește la un comprimat o dată pe zi (1 x 10 mg) în a doua săptămână și la 1 comprimat și jumătate o dată pe zi (1 x 15 mg) în a treia săptămână. Începând din a patra săptămână, doza recomandată este de două comprimate filmate, o dată pe zi (1 x 20 mg).

#### Doze la pacienții cu insuficiență renală

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

#### Mod de administrare

Marixino trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi. Pentru ca medicamentul să fie benefic trebuie să îl luați cu regularitate zi de zi, în același moment al zilei. Comprimatele trebuie înghițite cu o cantitate suficientă de apă. Comprimatul filmat de 10 mg poate fi divizat în doze egale. Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente.

#### Durata tratamentului

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

#### Dacă luați mai mult decât trebuie din Marixino

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

#### Dacă uitați să luați Marixino

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

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

### 4. Reacții adverse posibile

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

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

*Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):*

- Dureri de cap, somnolență, constipație, valori crescute ale analizelor de sânge cu privire la funcția ficatului, amețeli, tulburări de echilibru, respirație scurtată, tensiune arterială mare și hipersensibilitate la medicament.

*Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):*

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

*Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):*

- Convulsii.

*Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):*

- Inflamație a pancreasului, inflamație la nivelul ficatului (hepatită) și reacții psihotice.

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresie, idei suicidare și suicid. Aceste evenimente au fost raportate la pacienții tratați cu memantină.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

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

## **5. Cum se păstrează Marixino**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

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

### **Ce conține Marixino**

- Substanța activă este clorhidratul de memantină.  
Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 10 mg, echivalent cu memantină 8,31 mg.
- Celelalte componente sunt:  
*Nucleu:* lactoză monohidrat, celuloză microcristalină E460, dioxid de siliciu coloidal anhidru, talc E553b, stearat de magneziu 470b.  
*Film:* copolimer de acid metacrilic-acrilat de etil (1:1), laurilsulfat de sodiu, polisorbitat 80, talc E553b, triacetină, simeticonă.  
Vezi pct. 2 „Marixino conține lactoză și sodiu”.

### **Cum arată Marixino și conținutul ambalajului**

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albă, marcate cu o linie mediană pe una dintre fețe (lungimea comprimatului: 12,2 - 12,9 mm, grosimea: 3,5 - 4,5 mm). Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Marixino comprimate filmate este disponibil în cutii cu blistere care conțin 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100 și 112 comprimate filmate.

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

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

#### **Fabricantul**

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **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.

#### **Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

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

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Marixino 20 mg comprimate filmate** clorhidrat de memantină

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

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

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

Marixino conține substanța activă clorhidrat de memantină. Aceasta aparține unui grup de medicamente cunoscute ca medicamente pentru tratamentul demenței. Pierderea memoriei în boala Alzheimer este determinată de tulburarea transmisiei semnalelor la nivelul creierului. Creierul conține așa-numiții receptori N-metil-D-aspartat (NMDA) care sunt implicați în transmiterea semnalelor nervoase importante în procesele de învățare și memorie. Marixino aparține unui grup de medicamente numite antagoniști ai receptorilor NMDA. Marixino acționează asupra acestor receptori NMDA ameliorând transmisia semnalelor nervoase și memoria.

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

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Marixino**

##### **Nu luați Marixino**

- dacă sunteți alergic la memantină sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerare la pct. 6).

##### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Marixino, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți istoric de convulsii epileptice
- dacă ați avut recent un infarct miocardic, sau dacă aveți insuficiență cardiacă congestivă sau de hipertensiune arterială necontrolată terapeutic (tensiune arterială mare).

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

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

Trebuie evitată utilizarea în același timp a medicamentelor numite amantadină (pentru tratamentul bolii Parkinson), ketamină (o substanță folosită în general ca anestezic), dextrometorfan (folosit în

general pentru tratarea tusei) și a altor antagoniști NMDA.

### **Copii și adolescenți**

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

### **Marixino împreună cu alte medicamente**

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

În special, efectele următoarelor medicamente pot fi modificate de Marixino și poate fi necesară ajustarea

dozelor de către medicul dumneavoastră:

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

Dacă vă mergeți la spital, informați-vă medicul că urmați tratament cu Marixino.

### **Marixino împreună cu alimente și băuturi**

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă v-ați schimbat recent sau intenționați să vă schimbați radical dieta (de exemplu de la dietă normală la dietă strict vegetariană), dacă aveți acidoză tubulară renală (ATR-exces de substanțe care formează acizi în sânge, din cauza disfuncției renale (funcție a rinichilor redusă)) sau aveți infecții severe ale tractului urinar (structura anatomică care transportă urina), deoarece poate fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de medicament.

### **Sarcina și alăptarea**

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

#### *Sarcina*

Utilizarea memantinei la femeile gravide nu este recomandată.

#### *Alăptarea*

Femeile care iau Marixino nu trebuie să alăpteze.

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

Medicul dumneavoastră vă va spune dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje în condiții de siguranță. De asemenea, Marixino vă poate modifica modul în care reacționați, afectându-vă capacitatea de conducere a vehiculelor și de folosire a utilajelor.

### **Marixino conține lactoză și sodiu**

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

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică poate fi considerat „fără sodiu”.



### 3. Cum să utilizați Marixino

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

#### Doze

Doza de Marixino recomandată pentru adulți și persoanele vârstnice este de 20 mg o dată pe zi. Pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor adverse, această doză este atinsă gradat, conform următoarei scheme zilnice de tratament. Pentru creșterea dozelor există și alte concentrații de medicament.

La începutul tratamentului veți lua o jumătate de comprimat de 10 mg o dată pe zi (1x 5 mg). Această doză va fi crescută săptămânal cu câte 5 mg, până la atingerea dozei de menținere recomandate. Doza recomandată de menținere este de 20 mg o dată pe zi, la care se ajunge la începutul celei de a patra săptămâni.

#### Doze la pacienții cu insuficiență renală

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

#### Mod de administrare

Marixino trebuie administrat pe cale orală o dată pe zi. Pentru ca medicamentul să fie benefic trebuie să îl luați cu regularitate zi de zi, în același moment al zilei. Comprimatele trebuie înghițite cu o cantitate suficientă de apă. Comprimatul filmat de 10 mg poate fi divizat în doze egale. Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente.

#### Durata tratamentului

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

#### Dacă luați mai mult decât trebuie din Marixino

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

#### Dacă uitați să luați Marixino

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

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

### 4. Reacții adverse posibile

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

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

*Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):*

Dureri de cap, somnolență, constipație, valori crescute ale analizelor de sânge cu privire la funcția ficatului, amețeli, tulburări de echilibru, respirație scurtată, tensiune arterială mare și hipersensibilitate la medicament.

*Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):*

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

*Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):*

Convulsii

*Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):*

Inflamație a pancreasului, inflamație la nivelul ficatului (hepatită) și reacții psihotice.

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresie, idei suicidare și suicid. Aceste evenimente au fost raportate la pacienții tratați cu memantină.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

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

## **5. Cum se păstrează Marixino**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

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

### **Ce conține Marixino**

- Substanța activă este memantina.  
Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 20 mg, echivalent cu memantină 16,62 mg.
- Celelalte componente sunt:  
*Nucleu:* lactoză monohidrat, celuloză microcristalină E460, dioxid de siliciu coloidal anhidru, talc E553b, stearat de magneziu 470b.  
*Film:* copolimer de acid metacrilic-acrilat de etil (1:1), laurilsulfat de sodiu, polisorbat 80, talc E553b, triacetină, simeticonă.  
Vezi pct. 2 „Marixino conține lactoză și sodiu”.

### **Cum arată Marixino și conținutul ambalajului**

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albă (lungimea comprimatului: 15,7-16,4 mm, grosimea: 4,7-5,7 mm).

Marixino comprimate filmate este disponibil în cutii cu blistere care conțin 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100 și 112 comprimate filmate.

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

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **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

#### **Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

#### **Ísland**

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

#### **Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>