

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Marixino 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Marixino 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Marixino 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg memantiinihydrokloridia vastaten 8,31 mg memantiinia.

Marixino 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg memantiinihydrokloridia vastaten 16,62 mg memantiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Marixino 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 51,45 mg laktoosimonohydraattia.

Marixino 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 102,90 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Marixino 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakourre (tabletin pituus: 12,2–12,9 mm, paksuus: 3,5–4,5 mm). Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

Marixino 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti (tabletin pituus: 15,7–16,4 mm, paksuus: 4,7–5,7 mm).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohtalaista tai vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavien aikuisten potilaiden hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa Alzheimerin dementiaan diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri, jonka tulee valvoa sitä.

Annostus

Hoito tulee aloittaa vain, mikäli potilaalla on hoitaja, joka valvoo potilaan lääkkeen ottamista säännöllisesti. Diagnoosi on tehtävä voimassaolevien ohjeiden mukaisesti. Memantiinin siedettävyyden ja annostus on arvioitava säännöllisesti, mieluummin kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Sen jälkeen memantiinin kliininen hyöty sekä hoidon siedettävyyden on arvioitava säännöllisesti voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaan. Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin hoidosta on potilaalle terapeuttista hyötyä ja potilas sietää memantiinihoidon hyvin. Hoidon lopettamista on harkittava kun terapeuttista vaikutusta ei enää ole tai jos potilas ei siedä hoitoa.

Aikuiset

Annoksen titraus

Enimmäisannos on 20 mg vuorokaudessa. Haittavaikutusten vaaran vähentämiseksi ylläpitoannokseen on siirryttävä vaiheittain lisäämällä annosta 5 mg viikossa ensimmäisten kolmen viikon ajan seuraavasti:

Viikko 1 (päivät 1-7)

Potilaan tulee ottaa puolet 10 mg kalvopäällysteisestä tablettista (5 mg) vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

Viikko 2 (päivät 8-14)

Potilaan tulee ottaa yksi 10 mg kalvopäällysteinen tabletti (10 mg) vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

Viikko 3 (päivät 15-21)

Potilaan tulee ottaa puolitoista 10 mg kalvopäällysteistä tablettia (15 mg) vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

Viikosta 4 lähtien

Potilaan tulee ottaa kaksi 10 mg kalvopäällysteistä tablettia (20 mg) tai yksi 20 mg kalvopäällysteinen tabletti vuorokaudessa.

Ylläpitoannos

Suosittelun ylläpitoannos on 20 mg vuorokaudessa.

Iäkkäät

Kliinisiin tutkimuksiin perustuva annostussuositus yli 65-vuotiaiden potilaiden osalta on 20 mg vuorokaudessa (kaksi 10 mg kalvopäällysteistä tablettia tai yksi 20 mg kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa) edellä kuvatulla tavalla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma 50–80 ml/min). Potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma 30–49 ml/min) annoksen tulee olla 10 mg vuorokaudessa. Jos vähintään 7 hoitopäivän jälkeen siedettävyyden on hyvä, annoksen voi vaiheittain nostaa 20 mg:aan vuorokaudessa tavanomaisen annostusohjeen mukaan. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma 5–29 ml/min), annoksen tulee olla 10 mg vuorokaudessa.

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A tai Child-Pugh B), annosta ei tarvitse muuttaa. Memantiinin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tietoa saatavilla. Marixino-valmistetta ei suositella annettavaksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Marixino annostellaan kerran vuorokaudessa ja se on otettava suun kautta samaan aikaan joka päivä. Kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai erikseen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuus on tarpeen potilailla, joilla on epilepsiaa, aikaisemmin todettu kouristuskohtauksia tai alttiutta kohtauksiin.

N-metyyli-D-aspartaatin (NMDA)-antagonistien, kuten amantadiinin, ketamiinin tai deksstrometorfaanin, samanaikaista käyttöä on vältettävä. Nämä yhdisteet vaikuttavat samaan reseptorijärjestelmään kuin memantiini, joten haittavaikutuksia (lähinnä keskushermostoon liittyviä) saattaa esiintyä tavallista useammin tai ne voivat olla voimakkaampia (ks. myös kohta 4.5).

Jotkin virtsan pH-arvoa nostavat tekijät (ks. kohta 5.2 "Eliminaatio") voivat edellyttää potilaan tarkkaa seuranta. Tällaisia tekijöitä ovat muun muassa äkilliset ruokavalion muutokset esimerkiksi sekaravinnon syöjästä vegetaariksi tai antasidien runsas käyttö. Virtsan pH-arvon nousu voi johtua myös munuaisperäisestä asidoosista (RTA) tai *Proteus*-bakteerien aiheuttamista vakavista virtsatietulehduksista.

Useimmissa kliinisissä kokeissa potilaat, joilla on hiljattain ollut sydäninfarkti, kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta (NYHA III-IV) tai hallitsematon verenpainetauti, suljettiin pois. Tästä johtuen tällaisia potilaita koskevia tietoja on saatavana vain vähän, ja heitä on seurattava tarkkaan.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Memantiinin farmakologisista vaikutuksista ja vaikutustavasta johtuen voi syntyä seuraavia yhteisvaikutuksia:

- Vaikutustavan perusteella vaikuttaa siltä, että L-dopan, dopaminergisten agonistien ja antikolinergien vaikutuksia saattaa voimistaa memantiinin kaltaisten NMDA-antagonistien samanaikainen käyttö. Barbituraattien ja neuroleptien vaikutus voi heikentyä. Memantiinin anto samanaikaisesti kouristuksia ehkäisevien lääkeaineiden, dantroleenin tai baklofeenin kanssa saattaa muuttaa niiden vaikutuksia. Annosta on ehkä säädettävä.
- Memantiinin samanaikaista käyttöä amantadiinin kanssa tulisi välttää farmakotoksisen psykoosin vaaran vuoksi. Aineet ovat kemiallisesti samantapaisia NMDA-antagonisteja. Tämä saattaa koskea myös ketamiinia ja deksstrometorfaania (ks. myös kohta 4.4). Memantiinin ja fenytoiinin yhdistämisen mahdollisesta vaarasta on julkaistu yksi tapausselostus.
- Myös muut lääkeaineet kuten simetidiini, ranitidiini, prokainamidi, kinidiini, kiniini ja nikotiini, jotka käyttävät samaa munuaisten kationikuljetusjärjestelmää kuin amantadiini, voivat mahdollisesti aiheuttaa interaktion memantiinin kanssa ja aiheuttaa plasmatason mahdollisen kohoamisen vaaran.
- Mahdollisesti hydroklooritiatsidin (HCT) seerumitaso alenee, kun memantiinia annetaan HCT:n tai HCT-yhdistelmävalmisteen kanssa.
- Markkinoille tulon jälkeen on havaittu yksittäisiä tapauksia kansainvälisen vakioidun suhdeluvun (INR) noususta potilailla, jotka ovat saaneet varfariinia samaan aikaan memantiinin kanssa. Vaikka syy-seuraussuhdetta ei olekaan osoitettu memantiinin ja varfariinin välillä, on protrombiinajan tai INR-arvon seuranta suositeltava potilaille, jotka saavat oraalista antikoagulanttihoitoa samanaikaisesti memantiinin kanssa.

Nuorilla terveillä koehenkilöillä tehdyissä farmakokineettisissä kerta-annostutkimuksissa ei havaittu olennaista yhteisvaikutusta memantiinin ja glyburidin/metformiinin tai donepetsiilin välillä.

Nuorilla terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu memantiinin olennaisesti vaikuttavan galantamiinin farmakokinetiikkaan.

Memantiini ei estänyt CYP 1A2-, 2A6-, 2C9-, 2D6-, 2E1-, 3A-isoentsyymejä, flaviinia sisältävää mono-oksigenaasia, epoksidihydrolaasia eikä sulfataatiota *in vitro* -tutkimuksessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja memantiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on saatu viitteitä kohdussa tapahtuvan kasvun vähenemisen riskistä altistumistasoilla, jotka ovat samat tai hieman korkeammat kuin ihmisille aiheutuva altistus (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Memantiinia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista.

Imetys

Ei ole tiedossa, erittyykö memantiini äidinmaitoon, mutta aineen lipofiilisyyden huomioon ottaen tämä on todennäköistä. Memantiinia käyttävien naisten ei pidä imettää.

Hedelmällisyys

Memantiinilla ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia miehen tai naisen hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kohtalainen tai vaikea Alzheimerin tauti vaikuttaa tavallisesti haitallisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Lisäksi Marixino-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Avohoidossa olevia potilaita on siksi kehoitettava olemaan erityisen varovaisia.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaiden dementian aste vaihteli lievästä vaikeaan, hoidettiin 1 784 potilasta memantiinilla ja 1 595 potilasta lumelääkkeellä. Haittavaikutusten kokonaisuus oli ryhmissä samaa luokkaa, ja haittavaikutukset olivat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia. Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita esiintyi enemmän memantiiniryhmässä kuin lumeryhmässä, olivat huimaus (6,3 % / 5,6 %), päänsärky (5,2 % / 3,9 %), ummetus (4,6 % / 2,6 %), uneliaisuus (3,4 % / 2,2 %) ja kohonnut verenpaine (4,1 % / 2,8 %).

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia on esiintynyt memantiinia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa ja sen tultua markkinoille. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmittäin seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/10\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

ELINJÄRJESTELMÄLUOKKA	ESIINTYMISTIHEYS	HAITTAVAIKUTUS
-----------------------	------------------	----------------

Infektiot	Melko harvinainen	Sieni-infektiot
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyys lääkevalmisteelle
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Uneliaisuus
	Melko harvinainen	Sekavuus
	Melko harvinainen	Aistiharhat ¹
	Tuntematon	Psykoottiset reaktiot ²
Hermosto	Yleinen	Huimaus
	Yleinen	Tasapainohäiriöt
	Melko harvinainen	Poikkeava kävely
	Hyvin harvinainen	Epileptiset kohtaukset
Sydän	Melko harvinainen	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Yleinen	Kohonnut verenpaine
	Melko harvinainen	Laskimotukos/tromboembolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Dyspnea
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ummetus
	Melko harvinainen	Oksentelu
	Tuntematon	Pankreatiitti ²
Maksa ja sappi	Yleinen	Kohonneet arvot maksan toimintaa mittaavissa kokeissa
	Tuntematon	Hepatiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Väsytys

¹ Aistiharhoja on todettu lähinnä vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla.

² Markkinoille tulon jälkeen yksittäisiä tapauksia on raportoitu.

Alzheimerin tautiin voi liittyä masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhia. Markkinoille tulon jälkeen tällaisia tapauksia on raportoitu memantiinia saavilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on yliannoksista vain vähän kokemuksia.

Oireet

Suhteellisen suuriin yliannoksiin (200 mg tai 105 mg vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan) liittyy väsymystä, heikotusta ja/tai ripulia tai ei mitään oireita. Alle 140 mg:n yliannoksilla tai yliannoksilla, joiden annos ei ole tiedossa, potilailla on esiintynyt keskushermosto-oireita (sekavuus, uneliaisuus,

huimaus, levottomuus, vihamielisyys, aistiharhat ja kävelyhäiriö) ja/tai ruoansulatuselimistön oireita (oksentelu ja ripuli).

Suurimmasta tunnetusta yliannostuksesta (2 000 mg) potilas selvisi hengissä. Seurauksena oli keskushermostovaikutuksia (10 vuorokautta kestänyt kooma ja myöhemmin kaksoiskuvia ja rauhattomuutta). Potilas sai oireenmukaista hoitoa ja lisäksi käytettiin plasmafereesiä. Potilas toipui eikä pysyviä vaurioita todettu.

Toisessa suuressa yliannostapauksessa potilas oli saanut 400 mg memantiinia suun kautta, jäi henkiin ja toipui. Yliannoksesta seurasi keskushermostovaikutuksia, kuten levottomuutta, psykoosi, näköharhoja, kouristusherkkyyttä, uneliaisuutta, tokkuraisuutta ja tajuttomuus.

Hoito

Yliannostustapauksessa annetaan oireenmukaista hoitoa. Memantiinille ei ole spesifistä vastalääkettä. Tavanomaisia menetelmiä, kuten mahahuuhtelua, lääkehiilen antoa (lääkkeen enterohepaattisen imeytymisen estämiseksi), virtsan happamoittamista ja tehostettua diureesia on käytettävä lääkeaineen poistamiseksi.

Keskushermoston liialliseen stimulaatioon viittaavien oireiden yhteydessä on harkittava symptomaattisia kliinisiä hoitoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hermostoon vaikuttavat lääkkeet, muut dementialääkkeet, ATC-koodi: N06DX01

On saatu yhä enemmän todisteita siitä, että glutamatergisen hermovälityksen toimintahäiriöt erityisesti NMDA-reseptoreissa vaikuttavat sekä neurodegeneratiivisen dementian ilmenemiseen että taudin etenemiseen.

Memantiini on jänniteriippuvainen, kohtalaisen affiniteetin omaava ei-kilpaileva NMDA-reseptoriantagonisti. Se muuttaa patologistesti kohonneiden glutamaatin toonisten tasojen vaikutuksia, joista voi aiheutua hermoston toimintahäiriöitä.

Kliiniset tutkimukset

Keskeisessä monoterapiatutkimuksessa, jossa potilailla oli kohtalainen tai vaikea Alzheimerin tauti (mini mental state examination-testin (MMSE) kokonaispistemäärä alkuvaiheessa 3–14), oli mukana 252 avohoitopotilasta. Tutkimus osoitti, että memantiini oli lumelääkettä tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampi kuuden kuukauden hoidon jälkeen tärkeimmillä tehoa mittaavilla menetelmillä arvioituna (analysoitujen potilaiden Clinician's Interview-Based Impression of Change s.o. lääkärin haastatteluihin perustuva käsitys potilaan tilassa tapahtuneista muutoksista (CIBIC-plus): $p = 0,025$; Alzheimerin tautia sairastavan potilaan päivittäistä toimintakykyä ja sen vaikeusastetta arvioiva mittari (ADCS-ADLsev): $p = 0,003$; Severe Impairment Battery-asteikko (SIB): $p = 0,002$).

Toisessa keskeisessä monoterapiatutkimuksessa, jossa memantiinilla hoidettiin lievää tai kohtalaista Alzheimerin tautia (MMSE-kokonaispistemäärä alkuvaiheessa 10–22), oli mukana 403 potilasta. Ensisijaisilla tehomuuttujilla arvioituna olivat tulokset memantiinia saaneilla potilailla tilastollisesti merkitsevästi paremmat kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Käytetyt arviointiasteikot olivat Alzheimerin taudin arviointiasteikko (ADAS-cog) ($p = 0,003$) ja CIBIC-plus ($p = 0,004$) viikolla 24 (Last Observation Carried Forward (LOCF)-analyysi). Kolmanteen monoterapiatutkimukseen satunnaistettiin kaikkiaan 470 lievää tai kohtalaista Alzheimerin tautia sairastavaa potilasta (MMSE-kokonaispistemäärä alkuvaiheessa 11–23). Etukäteen määritetyssä ensisijaisessa tehoanalyysissä ei

saavutettu tilastollista merkitsevyyttä viikolla 24.

Kuuden III vaiheen lumekontrolloidun puolen vuoden tutkimuksen (joista osa oli monoterapiatutkimuksia ja osassa potilaat käyttivät jatkuvasti samansuuruisia annosta asetyyliholiiniesteraasin estäjää) meta-analyysissä kohtalaista tai vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla (MMSE-kokonaispistemäärä < 20), saavutettiin memantiinilla tilastollisesti merkitsevästi parempi vaikutus kognitiiviseen suorituskykyyn, yleisvointiin ja toimintakykyyn. Kun tutkittiin niitä potilaita, joiden tila huononi samanaikaisesti kaikilla kolmella alueella, havaittiin, että memantiini esti tilan huononemista tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin lume. Huononemista todettiin kaikilla kolmella alueella kaksi kertaa niin monella lumelääkettä saaneella kuin memantiinia saaneella potilaalla (21 % / 11 %, $p < 0,0001$).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Memantiinin absoluuttinen hyötyosuus on noin 100 %. Sen t_{\max} on 3–8 tuntia. Ruoka ei vaikuta memantiinin imeytymiseen.

Jakautuminen

Vuorokautiset 20 mg annokset johtavat plasmassa memantiinin vakaan tilan pitoisuuteen välillä 70–150 ng/ml (0,5–1 μmol). Yksilölliset erot ovat suuria. Annosteltaessa 5–30 mg:n vuorokausiannoksia määritettiin aivo-selkäydinneste (CSF)/seerumisuhteen keskiarvoksi 0,52. Jakaantumistilavuus on noin 10 l/kg. Noin 45 % memantiinista on sitoutuneena plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Ihmisellä noin 80 % elimistössä olevasta memantiinista on muuttumatonta. Tärkeimmät metaboliitit ihmisessä ovat N-3,5-dimetyyli-gludantaani, 4- ja 6-hydroksimemantiinin isomeerinen seos ja 1-nitroso-3,5-dimetyyli-adamantaani. Nämä metaboliitit eivät toimi NMDA-antagonisteina. Sytokromi P 450:n aiheuttamaa metaboliaa ei ole havaittu *in vitro* -tutkimuksessa.

Tutkimuksessa, jossa käytettiin suun kautta annettua ^{14}C -memantiinia, keskimäärin 84 % annoksesta poistui 20 vuorokauden kuluessa ja yli 99 % erittyi munuaisten kautta.

Eliminaatio

Memantiini poistuu elimistöstä monoeksponentiaalisesti ja saavuttaa lopullisen $t_{1/2}$:n 60–100 tunnissa. Vapaaehtoisilla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, kokonaispuhdistuma (Cl_{tot}) oli 170 ml/min/1,73 m^2 ja osa munuaisten kautta tapahtuvasta kokonaispuhdistumasta saavutettiin tubuluserityksellä.

Munuaisissa tapahtuvaan käsittelyyn liittyy myös uudelleenimeytymistä munuaistiehyistä, minkä aiheuttavat todennäköisesti kationiset kuljetusproteiinit. Mikäli virtsa on emäksistä, memantiinin puhdistuma munuaisten kautta voi vähentyä kertoimella 7–9 (ks. kohta 4.4). Virtsan muuttuminen emäksiseksi voi johtua muun muassa äkillisistä ruokavalion muutoksista esimerkiksi sekaravinnon syöjästä vegetaariksi tai antasidien runsaasta käytöstä.

Lineaarisuus

Vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että farmakokinetiikka on lineaarista 10–40 mg:n annosvälillä.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Memantiinin 20 mg vuorokausiannoksella CSF-tasot vastaavat memantiinin k_i -arvoa ($k_i =$

inhibiitiovakio), joka on 0,5 µmol ihmisen frontaaliaivokuoressa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla tehdyissä lyhytaikaisissa tutkimuksissa memantiini on muiden NMDA-antagonistien tapaan aiheuttanut hermojen vakuolisaatiota ja nekroosia (Olney-leesioita) vasta annoksilla, jotka aiheuttavat erittäin korkeita huippupitoisuuksia seerumissa. Vakuolisaatiota ja nekroosia edelsivät ataksia ja muut prekliiniset oireet. Koska vaikutuksia ei ole todettu jyrsijöillä tai muilla eläimillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa, näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Silmän muutoksia havaittiin vaihtelevasti jyrsijöillä ja koirilla tehdyissä toistetun annoksen toksisuustutkimuksissa, mutta ei apinoilla tehdyissä tutkimuksissa. Memantiinin kliinisiin tutkimuksiin liittyvissä erityisissä silmätutkimuksissa ei havaittu silmämuutoksia.

Jyrsijöissä havaittiin memantiinin lysosomeihin kertymisestä johtuvaa fosfolipidoosia keuhkomakrofageissa. Vaikutus on tunnettu muilla kationiamfifiilisiä ominaisuuksia omaavilla lääkeaineilla. Tämän kertymisen ja keuhkoissa havaitun vakuolisaation välillä on mahdollisesti yhteys. Vaikutus todettiin vain jyrsijöissä isoilla annoksilla. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Geenitoksisuutta ei ole havaittu memantiinille tehdyissä vakiotesteissä. Karsinogeenisyyttä ei havaittu hiirillä ja rotilla tehdyissä elinikäistutkimuksissa. Memantiini ei ollut teratogeeninen rotissa ja kaneissa edes emolle toksisilla annoksilla, eikä memantiinin ole todettu vaikuttavan haitallisesti hedelmällisyyteen. Rotilla tehdyissä kokeissa on havaittu sikiön kasvun vähenemistä altistumistasoilla, jotka ovat samat tai hieman korkeammat kuin ihmisille aiheutuva altistus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen (E460)
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Talkki (E553b)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)
Natriumlauryylisulfaatti
Polysorbaatti 80
Talkki (E553b)
Triasetiini
Simetikoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (PVC/PVDC-Alumiinifolio): 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100 ja 112 kalvopäällysteistä tablettia pahvikotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Marixino 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Marixino 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29 huhtikuuta 2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. tammikuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Marixino 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
memantiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg memantiinihydrokloridia vastaten 8,31 mg memantiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
42 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
70 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
112 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerran päivässä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Marixino 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (PVC/PVDC-Alu-FOLIO)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Marixino 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
memantiinihydrokloridi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Marixino 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
memantiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg memantiinihydrokloridia vastaten 16,62 mg memantiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
42 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
70 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
112 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerran päivässä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Marixino 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS (PVC/PVDC-Alu-FOLIO)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Marixino 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
memantiinihydrokloridi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Marixino 10 mg kalvopäällysteiset tabletit memantiinihydrokloridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Marixino on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Marixino-valmistetta
3. Miten Marixino-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Marixino-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Marixino on ja mihin sitä käytetään

Marixino sisältää vaikuttavana aineena memantiinihydrokloridia. Se kuuluu ryhmään nimeltä dementiaaläkkeet. Alzheimerin taudissa muistin häviäminen johtuu aivojen viestisignaalien häiriintymisestä. Aivoissa on niin sanottuja N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA)-reseptoreja, jotka osallistuvat oppimisen ja muistin kannalta tärkeiden hermosignaalien välittämiseen. Marixino kuuluu niin sanottujen NMDA-reseptoriantagonistien lääker ryhmään. Marixino vaikuttaa näihin NMDA-reseptoreihin ja parantaa hermosignaalien välittymistä ja muistia.

Marixino-valmistetta käytetään kohtalaista tai vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Marixino-valmistetta

Älä käytä Marixino-valmistetta

- jos olet allerginen memantiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Marixino-valmistetta:

- jos sinulla on ollut epileptisiä kohtauksia
- jos sinulla on hiljattain ollut sydäninfarkti (sydänkohtaus) tai jos sinulla on sydämen vajaatoiminta tai hallitsematon verenpainetauti (korkea verenpaine).

Tällöin hoitoa on valvottava tarkasti. Lääkärin on arvioitava säännöllisesti Marixino-valmisteen käytöstä saatava hyöty.

Jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta (munuaisongelmia), lääkärin on seurattava tarkkaan munuaistesi toimintaa ja muutettava tarvittaessa memantiinin annosta.

Amantadiinin (Parkinsonin taudin hoitoon), ketamiinin (aine, jota yleensä käytetään nukutusaineena, dekstrometorfaanin (käytetään yleensä yskän hoitoon) ja muiden NMDA-antagonistien samanaikaista käyttöä Marixino-valmisteen kanssa on vältettävä.

Lapset ja nuoret

Marixino-valmisteen käyttöä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Marixino

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Marixino voi vaikuttaa erityisesti seuraavien lääkkeiden vaikutukseen, ja lääkäri voi joutua muuttamaan niiden annosta:

- amantadiini, ketamiini, dekstrometorfaani
- dantroleeni, baklofeeni
- simetidiini, ranitidiini, prokaiiniamidi, kinidiini, kiniini, nikotiini
- hydroklooritiatsidi (tai hydroklooritiatsidia sisältävät yhdistelmävalmisteet)
- antikolinergit (lääkeaineet, joita käytetään tavallisesti liikehäiriöiden tai suolistokouristusten hoitoon)
- epilepsialäkkeet (kohtausten ehkäisemiseen ja lievittämiseen käytettäviä lääkeaineita)
- barbituraatit (tavallisesti unen aikaansaamiseen käytettäviä lääkeaineita)
- dopaminergiset agonistit (esimerkiksi L-dopa, bromokriptiini)
- neuroleptiset lääkkeet (psykykkisten häiriöiden hoitoon käytettäviä lääkeaineita)
- suun kautta otettavat veren hyytymistä estävät lääkkeet.

Jos menet sairaalaan, ilmoita lääkärille, että käytät Marixino-valmistetta.

Marixino ruuan ja juoman kanssa

Kerro lääkärille, jos olet hiljattain muuttanut tai aiot muuttaa ruokavaliosi merkittävästi (esimerkiksi normaalista ruokavaliosta tiukkaan kasvisruokavaliioon) tai jos kärsit munuaisperäisestä asidoosista (RTA, munuaisten toimintahäiriön aiheuttama veren liiallinen happamuus) tai vakavista virtsatietulehduksista, sillä lääkäri voi tällöin joutua muuttamaan lääkkeesi annosta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Memantiinin käyttöä ei suositella raskaana oleville naisille.

Imetys

Marixino-valmistetta käyttävät naiset eivät saa imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lääkäri kertoo, onko ajaminen ja koneiden käyttö turvallista sairautesi huomioon ottaen. Marixino voi myös vaikuttaa reaktionopeuteesi, jolloin ajaminen tai koneiden käyttö ei ole suotavaa.

Marixino sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä.

3. Miten Marixino-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

Marixino-valmisteen suositeltu annos aikuisille ja iäkkäille potilaille on 20 mg kerran vuorokaudessa. Haittavaikutusten vaaran vähentämiseksi annosta suurennetaan vaiheittain seuraavan vuorokautisen

hoitosuunnitelman mukaisesti:

Viikko 1	puolet 10 mg:n tablettista
Viikko 2	yksi 10 mg tabletti
Viikko 3	puolitoista 10 mg tablettia
Viikko 4 ja sen jälkeen	kaksi 10 mg tablettia

Tavanomainen aloitusannos on puolikas tabletti kerran vuorokaudessa (1 x 5 mg) ensimmäisen viikon ajan. Annosta lisätään yhteen tablettiin kerran vuorokaudessa (1 x 10 mg) toisella viikolla ja puoleentoista tablettiin kerran vuorokaudessa (1 x 15 mg) kolmannella viikolla. Neljännestä viikosta alkaen tavanomainen annos on kaksi tablettia kerran vuorokaudessa (1 x 20 mg).

Annostus potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkäri päättää tilaasi sopivan annoksen. Tällöin lääkärin on valvottava munuaisten toimintaa säännöllisesti.

Antotapa

Marixino otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa. Jotta hyötyisit lääkkeestäsi, sinun on otettava se säännöllisesti ja samaan aikaan joka päivä. Tabletit on nieltävä veden kanssa. 10 mg:n tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin. Tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai erikseen.

Hoidon kesto

Jatka Marixino-valmisteen käyttöä niin kauan kuin siitä on hyötyä sinulle. Lääkärin on arvioitava hoitoasi säännöllisesti.

Jos otat enemmän Marixino-valmistetta kuin sinun pitäisi

- Yleensä Marixino-valmisteen liiallisesta nauttimisesta ei aiheudu haittaa. Voit kokea voimakkaampana kohdassa 4. "Mahdolliset haittavaikutukset" mainittuja oireita.
- Jos otat suuren yliannoksen Marixino-valmistetta, ota yhteys lääkäriin tai sairaalaan, koska voit tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohdat ottaa Marixino-valmistetta

- Jos huomaat, että olet unohtanut ottaa Marixino-annoksen, odota ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia.

Yleiset (voi esiintyä 1 -10 käyttäjällä 100:sta):

- Päänsärky, uneliaisuus, ummetus, kohonneet arvot maksan toimintaa mittaavissa kokeissa, huimaus, tasapainohäiriöt, hengenahdistus, kohonnut verenpaine ja yliherkkyys lääkevalmisteelle.

Melko harvinaiset (voi esiintyä 1 – 10 käyttäjällä 1 000:sta):

- Väsymys, sieni-infektiot, sekavuus, aistiharhat, oksentelu, poikkeava kävely, sydämen

vajaatoiminta ja laskimotukos (tromboosi/tromboembolia).

Hyvin harvinaiset (voi esiintyä harvemmallalla kuin yhdellä käyttäjällä 10 000:sta):

- Epileptiset kohtaukset.

Tuntemattomat (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin):

- Haimatulehdus, maksatulehdus (hepatiitti) ja psykoottiset reaktiot.

Alzheimerin tautiin liittyy masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhia. Näitä tapahtumia on raportoitu memantiinihoitoa saavilla potilailla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Marixino–valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkevalmistettä läpipainopakkauksessa ja pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Marixino sisältää

- Vaikuttava aine on memantiinihydrokloridi.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg memantiinihydrokloridia vastaten 8,31 mg memantiinia.
- Muut aineet (apuaineet) ovat:
Tabletin ydin: laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa (E460), vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki (E553b), magnesiumstearaatti (E470b).
Kalvopäällyste: metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), natriumlauryylisulfaatti, polysorbaatti 80, talkki (E553b), triasetiini, simetikoni.
Katso kohta 2 ”Marixino sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Valkoisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällystettyjä tabletteja, joiden toisella puolella on jakouurre (tabletin pituus: 12,2-12,9 mm, paksuus: 3,5–4,5 mm). Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

Marixino -kalvopäällysteiset tabletit on pakattu koteloon, jossa on 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100 tai 112 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

KPKA България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: + 30 210 6256177

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

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

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
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

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)203 751 1888

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Marixino 20 mg kalvopäällysteiset tabletit memantiinihydrokloridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Marixino on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Marixino-valmistetta
3. Miten Marixino-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Marixino-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Marixino on ja mihin sitä käytetään

Marixino sisältää vaikuttavana aineena memantiinihydrokloridia. Se kuuluu ryhmään nimeltä dementiaaläkkeet. Alzheimerin taudissa muistin häviäminen johtuu aivojen viestisignaalien häiriintymisestä. Aivoissa on niin sanottuja N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA)-reseptoreja, jotka osallistuvat oppimisen ja muistin kannalta tärkeiden hermosignaalien välittämiseen. Marixino kuuluu niin sanottujen NMDA-reseptoriantagonistien lääker ryhmään. Marixino vaikuttaa näihin NMDA-reseptoreihin ja parantaa hermosignaalien välittymistä ja muistia.

Marixino-valmistetta käytetään kohtalaista tai vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Marixino-valmistetta

Älä käytä Marixino-valmistetta

- jos olet allerginen memantiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Marixino-valmistetta:

- jos sinulla on ollut epileptisiä kohtauksia
- jos sinulla on hiljattain ollut sydäninfarkti (sydänkohtaus) tai jos sinulla on sydämen vajaatoiminta tai hallitsematon verenpainetauti (korkea verenpaine).

Tällöin hoitoa on valvottava tarkasti. Lääkärin on arvioitava säännöllisesti Marixino-valmisteen käytöstä saatava hyöty.

Jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta (munuaisongelmia), lääkärin on seurattava tarkkaan munuaistesi toimintaa ja muutettava tarvittaessa memantiinin annosta.

Amantadiinin (Parkinsonin taudin hoitoon), ketamiinin (aine, jota yleensä käytetään nukutusaineena, dekstrometorfaanin (käytetään yleensä yskän hoitoon) ja muiden NMDA-antagonistien samanaikaista käyttöä Marixino-valmisteen kanssa on vältettävä.

Lapset ja nuoret

Marixino-valmisteen käyttöä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Marixino

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Marixino voi vaikuttaa erityisesti seuraavien lääkkeiden vaikutukseen, ja lääkäri voi joutua muuttamaan niiden annosta:

- amantadiini, ketamiini, dekstrometorfaani
- dantroleeni, baklofeeni
- simetidiini, ranitidiini, prokaiiniamidi, kinidiini, kiniini, nikotiini
- hydroklooritiatsidi (tai hydroklooritiatsidia sisältävät yhdistelmävalmisteet)
- antikolinergit (lääkeaineet, joita käytetään tavallisesti liikehäiriöiden tai suolistokouristusten hoitoon)
- epilepsialääkkeet (kohtausten ehkäisemiseen ja lievittämiseen käytettäviä lääkeaineita)
- barbituraatit (tavallisesti unen aikaansaamiseen käytettäviä lääkeaineita)
- dopaminergiset agonistit (esimerkiksi L-dopa, bromokriptiini)
- neuroleptiset lääkkeet (psykykkisten häiriöiden hoitoon käytettäviä lääkeaineita)
- suun kautta otettavat veren hyytymistä estävät lääkkeet.

Jos menet sairaalaan, ilmoita lääkärille, että käytät Marixino-valmistetta.

Marixino ruuan ja juoman kanssa

Kerro lääkärille, jos olet hiljattain muuttanut tai aiot muuttaa ruokavaliosi merkittävästi (esimerkiksi normaalista ruokavaliosta tiukkaan kasvisruokavaliioon) tai jos kärsit munuaisperäisestä asidoosista (RTA, munuaisten toimintahäiriön aiheuttama veren liiallinen happamuus) tai vakavista virtsatietulehduksista, sillä lääkäri voi tällöin joutua muuttamaan lääkkeesi annosta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Memantiinin käyttöä ei suositella raskaana oleville naisille.

Imetys

Marixino-valmistetta käyttävät naiset eivät saa imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lääkäri kertoo, onko ajaminen ja koneiden käyttö turvallista sairautesi huomioon ottaen. Marixino voi myös vaikuttaa reaktionopeuteesi, jolloin ajaminen tai koneiden käyttö ei ole suotavaa.

Marixino sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä.

3. Miten Marixino-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

Marixino-valmisteen suositeltu annos aikuisille ja iäkkäille potilaille on 20 mg kerran vuorokaudessa.

Haittavaikutusten vaaran vähentämiseksi annosta suurennetaan vaiheittain seuraavan vuorokautisen hoitosuunnitelman mukaisesti. Annoksen nostamiseksi on saatavilla myös muita tablettivahvuuksia.

Hoito aloitetaan ottamalla puolikas 10 mg tabletti kerran vuorokaudessa (1 x 5 mg). Annosta lisätään viikottain 5 mg:lla kunnes suositeltu annos (ylläpitoannos) on saavutettu. Tavanomainen ylläpitoannos on 20 mg kerran vuorokaudessa (1 x 20 mg), joka saavutetaan neljännen viikon alussa.

Annustus potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkäri päättää tilaasi sopivan annoksen. Tällöin lääkärin on valvottava munuaisten toimintaa säännöllisesti.

Antotapa

Marixino otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa. Jotta hyötyisit lääkkeestäsi, sinun on otettava se säännöllisesti ja samaan aikaan joka päivä. Tabletit on nieltävä veden kanssa.

10 mg:n tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin. Tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai erikseen.

Hoidon kesto

Jatka Marixino-valmisteen käyttöä niin kauan kuin siitä on hyötyä sinulle. Lääkärin on arvioitava hoitoasi säännöllisesti.

Jos otat enemmän Marixino-valmistetta kuin sinun pitäisi

- Yleensä Marixino-valmisteen liiallisesta nauttimisesta ei aiheudu haittaa. Voit kokea voimakkaampana kohdassa 4. "Mahdolliset haittavaikutukset" mainittuja oireita.
- Jos otat suuren yliannoksen Marixino-valmistetta, ota yhteys lääkäriin tai sairaalaan, koska voit tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohdat ottaa Marixino-valmistetta

- Jos huomaat, että olet unohtanut ottaa Marixino-annoksen, odota ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia.

Yleiset (voi esiintyä 1 -10 käyttäjällä 100:sta):

- Päänsärky, uneliaisuus, ummetus, kohonneet arvot maksan toimintaa mittaavissa kokeissa, huimaus, tasapainohäiriöt, hengenahdistus, kohonnut verenpaine ja yliherkkyys lääkevalmisteelle.

Melko harvinaiset (voi esiintyä 1 – 10 käyttäjällä 1 000:sta):

- Väsymys, sieni-infektiot, sekavuus, aistiharhat, oksentelu, poikkeava kävely, sydämen vajaatoiminta ja laskimotukos (tromboosi/tromboembolia).

Hyvin harvinaiset (voi esiintyä harvemmallalla kuin yhdellä käyttäjällä 10 000:sta):

- Epileptiset kohtaukset.

Tuntemattomat (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin):

- Haimatulehdus, maksatulehdus (hepatiitti) ja psykoottiset reaktiot.

Alzheimerin tautiin liittyy masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhia. Näitä tapahtumia on raportoitu memantiinihoitoa saavilla potilailla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Marixino–valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkevalmistettä läpipainopakkauksessa ja pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Marixino sisältää

- Vaikuttava aine on memantiinihydrokloridi.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg memantiinihydrokloridia vastaten 16,62 mg memantiinia.
- Muut aineet (apuaineet) ovat
Tabletin ydin: laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa (E460), vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki (E553b), magnesiumstearaatti (E470b).
Kalvopäällyste: metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), natriumlauryylisulfaatti, polysorbaatti 80, talkki (E553b), triasetiini, simetikoni.
Katso kohta 2 ”Marixino sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Valkoisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällystettyjä tabletteja (tabletin pituus: 15,7-16,4 mm, paksuus: 4,7-5,7 mm).

Marixino -kalvopäällysteiset tabletit on pakattu koteloon, jossa on 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100 tai 112 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

KRKA България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: + 30 210 6256177

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

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

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 44 (0)203 751 1888

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>