

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Marixino 10 mg filmomhulde tabletten

Marixino 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Marixino 10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg memantinehydrochloride, overeenkomend met 8,31 mg memantine.

Marixino 20 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg memantinehydrochloride, overeenkomend met 16,62 mg memantine.

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat

Marixino 10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 51,45 mg lactosemonohydraat.

Marixino 20 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 102,90 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Marixino 10 mg filmomhulde tabletten

Witte, ovale, biconvexe filmomhulde tablet met breukstreep (lengte van de tablet: 12,2-12,9 mm, dikte: 3,5-4,5 mm). De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Marixino 20 mg filmomhulde tabletten

Witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten (lengte van de tablet: 15,7-16,4 mm, dikte: 4,7-5,7 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van volwassen patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door en onder toezicht staan van een arts die ervaring heeft in de diagnose en behandeling van dementie van het Alzheimer-type.

Dosering

De behandeling mag alleen worden gestart indien een verzorger beschikbaar is voor regelmatige controle van de inname van het geneesmiddel door de patiënt. De diagnose moet worden gesteld conform de huidige richtlijnen. De tolerantie voor en de dosering van memantine dient op regelmatige basis opnieuw te worden beoordeeld, bij voorkeur binnen drie maanden na de start van de behandeling. Daarna dient op regelmatige basis het klinische effect van memantine en de tolerantie van de patiënt voor de behandeling opnieuw te worden beoordeeld volgens de huidige klinische richtlijnen. De onderhoudsbehandeling kan worden voortgezet zolang het therapeutisch voordeel voldoende is en de patiënt de behandeling met memantine verdraagt. Het stopzetten van memantine dient overwogen te worden wanneer het bewijs van een therapeutisch effect niet meer aanwezig is of als de patiënt de behandeling niet verdraagt.

Volwassenen

Titratie

De maximale dagelijkse dosis is 20 mg per dag. Om het risico op bijwerkingen te verlagen wordt de onderhoudsdosis bereikt door toenemende titratie in stappen van 5 mg per week gedurende de eerste 3 weken, op de volgende wijze:

Week 1 (dag 1-7)

De patiënt dient een halve filmomhulde tablet van 10 mg (5 mg) per dag in te nemen, gedurende 7 dagen.

Week 2 (dag 8-14)

De patiënt dient één filmomhulde tablet van 10 mg (10 mg) per dag in te nemen, gedurende 7 dagen.

Week 3 (dag 15-21)

De patiënt dient anderhalve filmomhulde tablet van 10 mg (15 mg) per dag in te nemen, gedurende 7 dagen.

Vanaf Week 4:

De patiënt dient twee filmomhulde tabletten van 10 mg (20 mg) of één filmomhulde tablet van 20 mg per dag in te nemen.

Onderhoudsbehandeling

De aanbevolen onderhoudsdosis is 20 mg per dag.

Ouderen

Op basis van klinisch onderzoek is de aanbevolen dosis voor patiënten ouder dan 65 jaar 20 mg per dag (eenmaal daags twee filmomhulde tabletten van 10 mg of één 20 mg filmomhulde tablet), zoals hierboven wordt beschreven.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50 - 80 ml/min) is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn. Indien deze dosering na minstens 7 dagen goed wordt verdragen, kan de dosis volgens het standaard titratieschema worden verhoogd naar 20 mg/dag. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 5 - 29 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A en Child-Pugh B) is geen aanpassing van de dosis nodig. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van memantine voor patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. De toediening van Marixino is niet aangeraden bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Marixino dient eenmaal daags oraal te worden toegediend, elke dag op hetzelfde tijdstip. De filmomhulde tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie, convulsies in de anamnese of bij patiënten met aanleg voor epilepsie.

Gelijktijdig gebruik van N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-antagonisten zoals amantadine, ketamine of dextromethorfan dient te worden vermeden. Deze bestanddelen werken op hetzelfde receptorsysteem als memantine, en daarom kunnen bijwerkingen (voornamelijk centraal zenuwstelsel- (CZS)-gerelateerde) meer frequent of meer uitgesproken zijn (zie ook rubriek 4.5).

Sommige factoren die de pH van urine kunnen verhogen (zie rubriek 5.2 "Eliminatie") kunnen het noodzakelijk maken de patiënt zorgvuldige te controleren. Deze factoren omvatten drastische wijzigingen in het voedingspatroon, b.v. van een dieet met vlees naar een vegetarisch dieet, of een aanzienlijke inname van alkaliserende maagbuffers. Daarnaast kan de pH van urine worden verhoogd door renale tubulaire acidose (RTA) of ernstige infecties van de urinewegen met *Proteus*-bacteriën.

In de meeste klinische onderzoeken zijn patiënten met een recent hartinfarct, niet-gecompenseerde congestieve hartinsufficiëntie (NYHA III-IV) of ongecontroleerde hypertensie uitgesloten. Ten gevolge hiervan zijn er slechts in beperkte mate gegevens beschikbaar en patiënten met deze aandoeningen dienen onder zorgvuldige controle te staan.

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Door farmacologische effecten en het werkingsmechanisme van memantine kunnen de volgende interacties optreden:

- De werkingswijze suggereert dat de effecten van L-dopa, dopaminerge agonisten en anticholinergica kunnen worden verhoogd door gelijktijdige behandeling met NMDA-antagonisten zoals memantine. De effecten van barbituraten en neuroleptica kunnen verminderd zijn. Gelijktijdige toediening van memantine met de spasmolytica dantroleen of baclofen kan van invloed zijn op de werking van die middelen, waardoor een aanpassing van de dosis eventueel noodzakelijk wordt.
- Gelijktijdig gebruik van memantine en amantadine dient te worden vermeden vanwege het risico op farmacotoxische psychose. Beide verbindingen zijn chemisch gerelateerde NMDA-antagonisten. Hetzelfde kan gelden voor ketamine en dextromethorfan (zie ook rubriek 4.4). Er is één geval bericht over een mogelijk risico bij de combinatie van memantine en fenytoïne.
- Bij andere werkzame bestanddelen zoals cimetidine, ranitidine, procainamide, kinidine, kinine en nicotine die gebruik maken van hetzelfde renale kationische transportsysteem als amantadine, kunnen eventueel ook wisselwerkingen optreden met memantine hetgeen kan leiden tot een mogelijk risico van verhoogde plasmaspiegels.
- Er kan sprake zijn van een verlaagde serumconcentratie van hydrochloorthiazide (HCT)

- wanneer memantine tegelijkertijd met HCT of in combinatie met HCT wordt toegediend. Sinds het product op de markt is, werden sporadische gevallen gemeld met een verhoogde international normalized ratio (INR) bij patiënten die gelijktijdig met warfarine werden behandeld. Alhoewel geen causaal verband werd aangetoond, wordt aangeraden om bij patiënten die gelijktijdig orale anticoagulantia innemen, de protrombinetijd of de INR zorgvuldig te volgen.

In farmacokinetische (PK)-onderzoeken bij jonge gezonde proefpersonen blootgesteld aan een enkele dosis memantine werd geen relevante interactie waargenomen tussen de werkzame bestanddelen met glibenclamide/metformine of donepezil.

In een klinisch onderzoek bij jonge gezonde proefpersonen werd geen relevant effect waargenomen van memantine op de farmacokinetiek van galantamine.

Memantine veroorzaakte geen remming van CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavinebevattende mono-oxygenase, epoxide hydrolase of sulfatering *in vitro*.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van memantine bij zwangere vrouwen. Dierproeven hebben aangetoond dat er mogelijk een verminderde groei in de baarmoeder is bij blootstelling aan memantine, die gelijk of iets hoger is dan bij menselijke blootstelling (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is onbekend. Memantine dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of memantine in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar gezien de lipofiliciteit van de stof is dit waarschijnlijk wel het geval. Vrouwen die memantine innemen, mogen geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er werden geen bijwerkingen van memantine op de niet- klinische mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Matige tot ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer hebben doorgaans een belemmerende invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Daarnaast heeft Marixino een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines, zodat poliklinische patiënten moeten worden gewaarschuwd dat zij uiterst voorzichtig moeten zijn bij het autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek naar lichte tot ernstige dementie, waarbij 1784 patiënten met Marixino behandeld werden en 1595 met placebo, verschilde de totale incidentie van bijwerkingen met Marixino niet van die bij de placebobehandeling, en deze bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig ernstig. De meest voorkomende bijwerkingen die vaker in de Marixino-groep voorkwamen dan in de placebogroep waren duizeligheid (6,3% versus respectievelijk 5,6%), hoofdpijn (5,2% versus 3,9%), obstipatie (4,6% versus 2,6%), slaperigheid (3,4% versus 2,2%) en hypertensie (4,1% vs 2,8%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de volgende tabel wordt een overzicht gegeven van de bijwerkingen die zijn waargenomen met Marixino in klinisch onderzoek en sinds het op de markt brengen.

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklassen, volgens de hierna volgende overeenkomst: zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100 en <1/10), soms (>1/1000 tot <1/100), zelden (>1/10.000 tot <1/1.000) zeer zelden (<1/10.000) niet bekend (kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gegeven in afnemende mate van ernst.

SYSTEEM/ORGAANKLASSE	FREQUENTIE	BIJWERKING
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Schimmelinfecties
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Geneesmiddelenovergevoeligheid
Psychische stoornissen	Vaak	Slaperigheid
	Soms	Verwardheid
	Soms	Hallucinaties ¹
	Niet bekend	Psychotische reacties ²
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid
	Vaak	Evenwichtsstoornissen
	Soms	Abnormale loop
	Zeer zelden	Convulsies
Hartaandoeningen	Soms	Hartfalen
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
	Soms	Veneuze trombose/tromboembolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas-en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspnoe
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Obstipatie
	Soms	Braken
	Niet bekend	Pancreatitis ²
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Verhoogde leverfunctietest
	Niet bekend	Hepatitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Vermoeidheid

¹ Hallucinaties zijn vooral waargenomen bij patiënten met een ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

² Sporadische gevallen sinds het product op de markt is.

De ziekte van Alzheimer is in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Sinds het op de markt brengen, zijn deze bijwerkingen gemeld bij patiënten die behandeld werden met memantine.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar over overdosering uit klinische studies en postmarketing ervaringen.

Symptomen

Bij meldingen van relatief hoge overdosering (respectievelijk 200 mg en 105 mg/dag gedurende 3 dagen) zijn of alleen symptomen vermeld van vermoeidheid, zwakte en/of diarree, of geen symptomen vermeld. Bij de meldingen van overdosis met hoeveelheden lager dan 140 mg of met een onbekende dosis, vertoonden de patiënten symptomen met een oorsprong in het centrale zenuwstelsel (verwardheid, sufheid, slaperigheid, duizeligheid, agitatie, agressie, hallucinatie en verstoorde loop) en/of in het gastro-intestinale systeem (braken en diarree).

In het meest extreme geval van overdosis overleefde de patiënt een inname van in totaal 2.000 mg memantine met effecten op het centrale zenuwstelsel (coma gedurende 10 dagen en later dubbelzien en agitatie). De patiënt werd symptomatisch behandeld en onderging plasmaferese. De patiënt herstelde zonder blijvend letsel.

In een ander geval van een hoge overdosis overleefde en herstelde de patiënt ook. De patiënt nam oraal 400 mg memantine. De patiënt ondervond symptomen van het centrale zenuwstelsel, zoals rusteloosheid, psychosen, visuele hallucinaties, toegenomen gevoeligheid voor convulsies, slaperigheid, stupor, en bewusteloosheid.

Behandeling

In geval van overdosis dient de behandeling symptomatisch te zijn. Er is geen specifiek antidotum voor de behandeling van overdosering of intoxicatie. Standaard klinische procedures om het werkzaam bestanddeel te verwijderen, zoals maagspoeling, behandeling met actieve kool (onderbreken van potentiële enterohepatische cyclus), verzuring van de urine, geforceerde diurese, dienen te worden gebruikt indien geschikt geacht.

In het geval van tekenen van een algemene overstimulatie van het centrale zenuwstelsel (CZS) dient er voorzichtig een klinische symptomatische behandeling overwogen te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanaleptica, overige anti-dementiegeneesmiddelen, ATC-code: N06DX01.

Er zijn steeds duidelijker aanwijzingen dat een defect in de door glutamaat gemedieerde neurotransmissie, met name bij de NMDA-receptoren, bij neurodegeneratieve dementie bijdraagt aan zowel het tot uitdrukking komen van de symptomen als de progressie van de aandoening.

Memantine is een voltage-afhankelijke, niet-competitieve NMDA-receptor-antagonist met matige affiniteit. Het moduleert de effecten van pathologisch verhoogde tonische concentraties van glutamaat die kunnen leiden tot neuronale dysfunctie.

Klinisch onderzoek

In een beslissende monotherapie-studie bij de behandeling van matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (mini mental state examination (MMSE) totale score bij aanvang tussen 3 en 14) werden totaal 252 poliklinische patiënten ingesloten. In de studie werden voordelen van memantine behandeling t.o.v. placebobehandeling aangetoond na 6 maanden (observed cases analyse voor clinician's interview based impression of change (CIBIC-plus): $p = 0,025$; Alzheimer's disease cooperative study - activities of daily living (ADCS-ADLsev): $p = 0,003$; severe impairment battery (SIB): $p = 0,002$).

In een beslissende monotherapie memantine studie bij de behandeling van lichte tot matige ziekte van

Alzheimer (MMSE totale score bij aanvang tussen 10 en 22) werden 403 patiënten geïncludeerd. Patiënten die met memantine werden behandeld vertoonden een significant beter effect dan met placebo behandelde patiënten op de primaire eindpunten: Alzheimer 's disease assessment scale (ADAS-cog) ($p = 0,003$) en CIBIC-plus ($p = 0,004$) in week 24 (last observation carried forward (LOCF)). In een andere monotherapie-studie bij lichte tot matige ziekte van Alzheimer werden totaal 470 patiënten (MMSE totale score bij aanvang tussen 11 en 23) gerandomiseerd. Significantie werd niet bereikt op het primaire eindpunt in week 24 bij de prospectief gedefinieerde primaire analyse.

Een meta-analyse van patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (MMSE totale score < 20) van de zes fase III, placebogecontroleerde studies gedurende 6 maanden (inclusief monotherapie-studies en studies met patiënten die een stabiele dosis acetylcholinesteraseremmers gebruikten) liet een statistisch significant voordeel zien van memantine behandeling op de domeinen cognitie, globaal, en functioneren. Bij selectie van patiënten met een verslechtering in alle drie domeinen, bleek memantine verslechtering statistisch significant te voorkomen, aangezien twee keer zoveel placebo patiënten verslechterden op alle drie domeinen vergeleken met memantine (21% versus 11%, $p < 0,0001$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Memantine heeft een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 100%. T_{max} ligt tussen 3 en 8 uur. Er is geen aanwijzing dat voedsel de resorptie van memantine beïnvloedt.

Distributie

Een dagelijkse dosering van 20 mg leidt tot steady-state-plasmaconcentraties van memantine variërend van 70 tot 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol) met grote interindividuele verschillen. Bij toediening van dagelijkse doses van 5 tot 30 mg werd een gemiddelde verhouding tussen de cerebrospinale vloeistof (CSF) en het serum van 0,52 berekend. Het distributievolume is ongeveer 10 l/kg. Ongeveer 45% van memantine is gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie

Bij de mens is ongeveer 80% van het circulerende aan memantine gerelateerde materiaal aanwezig als de uitgangsverbinding. De belangrijkste metabolieten bij de mens zijn N-3,5- dimethyl-gludantaan, het isomere mengsel van 4- en 6-hydroxy-memantine en 1-nitroso-3,5-dimethyl- adamantaan. Geen van deze metabolieten vertoont NMDA-antagonistische activiteit. Er kon geen cytochroom P 450-afhankelijk metabolisme *in vitro* worden gedetecteerd.

In een onderzoek waarbij oraal toegediend 14 C-memantine werd gebruikt, werd gemiddeld 84% van de dosis binnen 20 dagen teruggevonden; meer dan 99% werd via de nieren uitgescheiden.

Eliminatie

Memantine wordt op een mono-exponentiële manier uitgescheiden met een terminale halfwaardetijd $t_{1/2}$ van 60 tot 100 uur. Onder proefpersonen met een normale nierfunctie loopt de totale klaring (Cl_{tot}) op tot 170 ml/min/1,73 m², waarbij een gedeelte van de totale nierklaring wordt bereikt door tubulaire secretie.

In de nieren vindt tevens tubulaire reabsorptie plaats, waarschijnlijk gemedieerd door kationtransportproteïnen. Bij alkalische urine kan de renale eliminatiesnelheid van memantine met een factor 7 tot 9 verminderd zijn (zie rubriek 4.4). Alkalisatie van urine kan het resultaat zijn van drastische wijzigingen in het voedingspatroon, bijvoorbeeld van een dieet met vlees naar een vegetarisch dieet, of een aanzienlijke opname van alkaliserende maagbuffers.

Lineariteit/non-lineariteit

Onderzoek onder proefpersonen heeft een lineaire farmacokinetiek aangetoond in het dosisbereik van 10 tot 40 mg.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Bij een dosering van 20 mg memantine per dag komen de concentraties in de CSF overeen met de k_i -waarde (k_i = remmingconstante) van memantine, die 0,5 μmol is in de frontale cortex van de mens.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In kortdurend onderzoek bij ratten induceerde memantine net als andere NMDA-antagonisten neuronale vacuolisatie en necrose (Olney-lesies) alleen na doseringen die leiden tot zeer hoge piekserumconcentraties. Ataxie en andere preklinische tekenen gingen vooraf aan de vacuolisatie en necrose. Daar de effecten niet zijn waargenomen in langdurig onderzoek onder knaagdieren of niet-knaagdieren, is de klinische relevantie van deze bevindingen onbekend.

Oculaire veranderingen zijn inconsistent waargenomen bij studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij knaagdieren en honden, maar niet bij apen. Specifiek oftalmoscopisch onderzoek in klinische studies met memantine heeft geen oculaire veranderingen aan het licht gebracht.

Fosfolipidose in pulmonaire macrofagen, te wijten aan accumulatie van memantine in lysosomen, is bij knaagdieren waargenomen. Dit effect komt ook voor bij andere werkzame bestanddelen met kationische amfifilische eigenschappen. Er bestaat een mogelijke relatie tussen deze accumulatie en de vacuolisatie die is waargenomen in longen. Dit effect is alleen waargenomen bij knaagdieren die hoge doseringen kregen toegediend. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Er is geen genotoxiciteit waargenomen tijdens standaardonderzoeken van memantine. In studies die tijdens de gehele levensduur van muizen en ratten werden uitgevoerd, zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit gevonden. Memantine is niet teratogeen in ratten en konijnen, zelfs niet bij maternaal toxische doseringen, en er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd ten nadele van de fertiliteit. Bij ratten is een reductie in de groei van de foetus aangetoond bij een blootstelling die gelijk of iets hoger is dan waaraan mensen zijn blootgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern tablet

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Talk (E553b)
Magnesiumstearaat (E470b)

Omhulling tablet

Methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1)
Natriumlaurylsulfaat
Polysorbaat 80
Talk (E553b)
Triacetine
Simeticon

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (PVC/PVDC-Al): 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100 en 112 filmomhulde tabletten in een kartonnen doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Marixino 10 mg filmomhulde tabletten

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

Marixino 20 mg filmomhulde tabletten

14 filmomhulde tabletten: EU/1/13/820/014
28 filmomhulde tabletten: EU/1/13/820/015
30 filmomhulde tabletten: EU/1/13/820/016
42 filmomhulde tabletten: EU/1/13/820/017
50 filmomhulde tabletten: EU/1/13/820/018
56 filmomhulde tabletten: EU/1/13/820/019
60 filmomhulde tabletten: EU/1/13/820/020
70 filmomhulde tabletten: EU/1/13/820/021
84 filmomhulde tabletten: EU/1/13/820/022
90 filmomhulde tabletten: EU/1/13/820/023
98 filmomhulde tabletten: EU/1/13/820/024

100 filmomhulde tabletten: EU/1/13/820/025

112 filmomhulde tabletten: EU/1/13/820/026

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 april 2013

Datum van laatste hernieuwing: 18 januari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Marixino 10 mg filmomhulde tabletten
memantinehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg memantinehydrochloride (overeenkomend met 8,31 mg memantine).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
42 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
70 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
112 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmaal daags

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Marixino 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING (PVC/PVDC-AI)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Marixino 10 mg filmomhulde tabletten
memantinehydrochloride

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Marixino 20 mg filmomhulde tabletten
memantinehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg memantinehydrochloride (overeenkomend met 16,62 mg memantine).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
42 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
70 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
112 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmaal daags

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Marixino 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING (PVC/PVDC-AI)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Marixino 20 mg filmomhulde tabletten
memantinehydrochloride

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Marixino 10 mg filmomhulde tabletten memantinehydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Marixino en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Marixino en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Marixino bevat de werkzame stof memantinehydrochloride. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen bekend als anti-dementiemiddelen. Geheugenverlies bij de ziekte van Alzheimer is te wijten aan een verstoring van berichtsignalen in de hersenen. De hersenen bevatten zogenaamde N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptoren die zijn betrokken bij de overdracht van zenuwsignalen die van belang zijn voor leerprocessen en het geheugen. Marixino behoort tot de groep geneesmiddelen die worden aangeduid als NMDA-receptor-antagonisten. Marixino werkt op deze NMDA-receptoren en verbetert de overdracht van zenuwsignalen en het geheugen.

Marixino wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u een voorgeschiedenis hebt van epileptische aanvallen
- als u onlangs een myocardinfarct (hartaanval) hebt gehad of als u lijdt aan congestieve hartinsufficiëntie of aan hypertensie (te hoge bloeddruk) die niet onder controle is.

In deze gevallen dient de behandeling onder zorgvuldige controle te staan en dienen de klinische voordelen van Marixino regelmatig opnieuw door uw arts te worden beoordeeld.

Indien u aan een nierfunctiestoornis lijdt, dient uw arts uw nierfunctie zorgvuldig te controleren en indien nodig de memantinedosering op basis hiervan aan te passen.

Het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen als amantadine (voor de behandeling van de ziekte van

Parkinson), ketamine (een stof die algemeen gebruikt wordt voor narcose), dextromethorfan (algemeen gebruikt tegen hoest) en andere NMDA-antagonisten dient te worden vermeden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Marixino wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren onder de leeftijd van 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Marixino nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De effecten van de volgende geneesmiddelen in het bijzonder kunnen worden beïnvloed door Marixino, en de dosering ervan dient wellicht door uw arts te worden aangepast:

- amantadine, ketamine, dextromethorfan
- dantroleen, baclofen
- cimetidine, ranitidine, procaïnamide, kinidine, kinine, nicotine
- hydrochloorthiazide (of een combinatie met hydrochloorthiazide)
- anticholinergica (stoffen die gewoonlijk worden gebruikt voor de behandeling van bewegingsstoornissen of darmkrampen)
- anti-epileptica (stoffen die worden gebruikt om aanvallen te voorkomen en te verminderen)
- barbituraten (stoffen die gewoonlijk worden gebruikt om slaap op te wekken)
- dopaminerge agonisten (stoffen als L-dopa of bromocriptine)
- neuroleptica (stoffen die worden gebruikt voor de behandeling van psychische stoornissen)
- orale anticoagulantia.

Als u in het ziekenhuis moet worden opgenomen, laat de arts dan weten dat u Marixino inneemt.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

U dient uw arts ervan op de hoogte te stellen als u onlangs uw voedingspatroon drastisch heeft gewijzigd of van plan bent dit te doen (b.v. van een normaal dieet naar een strikt vegetarisch dieet) of als u lijdt aan een vorm van renale tubulaire acidose (RTA, een teveel aan zuurvormende stoffen in het bloed vanwege een gestoorde nierfunctie) of ernstige infecties aan de urineweg, omdat uw arts de dosering van uw geneesmiddel dan wellicht dient aan te passen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Het gebruik van memantine wordt afgeraden voor zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Vrouwen die Marixino innemen, dienen geen borstvoeding te geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw arts kan u vertellen of u met uw aandoening mag rijden of machines veilig kunt bedienen. Marixino kan uw reactievermogen aantasten. Het is daarom af te raden om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Marixino bevat lactose en natrium

Als uw arts u heeft verteld dat u overgevoelig bent voor bepaalde suikers, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dosering

De aanbevolen dosering van Marixino voor volwassenen en ouderen is 20 mg, eenmaal daags. Om het risico van bijwerkingen te verkleinen wordt deze dosis geleidelijk opgebouwd volgens het weergegeven dagelijkse behandelingsschema:

week 1	Een halve tablet van 10 mg
week 2	Één tablet van 10 mg
week 3	Anderhalve tablet van 10 mg
week 4 en daarna	Twee tabletten van 10 mg

De gebruikelijke aanvangsdosis is eenmaal per dag een halve tablet (1 x 5 mg) in de eerste week. Dit wordt verhoogd tot een tablet eenmaal daags (1 x 10 mg) in de tweede week en tot anderhalve tablet eenmaal daags (15 mg) in de derde week. Vanaf de vierde week is de gebruikelijke twee tabletten eenmaal daags (1 x 20 mg).

Dosering voor patiënten met een gestoorde nierfunctie

Als u last heeft van een gestoorde nierfunctie, bepaalt uw arts de geschikte dosering voor uw conditie. In dit geval dient uw nierfunctie op regelmatige tijdstippen te worden gecontroleerd door uw arts.

Toediening

Marixino dient eenmaal per dag via de mond te worden toegediend. Voor een zo goed mogelijk resultaat van uw behandeling dient u de tabletten regelmatig, elke dag te nemen op hetzelfde tijdstip van de dag. De tabletten dienen met een beetje water te worden doorgeslikt. De filmomhulde tabletten van 10 mg kunnen in twee gelijke doses worden verdeeld. De tabletten kunnen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Duur van de behandeling

U kunt Marixino innemen zolang u hier baat bij heeft. Uw arts dient uw behandeling op regelmatige tijdstippen te beoordelen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

- Over het algemeen heeft het innemen van te veel Marixino geen schadelijke gevolgen. U kunt in verhoogde mate de symptomen ervaren die worden beschreven in rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen".
- Als u een grote overdosis Marixino heeft ingenomen, dient u contact op te nemen met uw arts of medische hulp in te roepen, want die is dan mogelijk noodzakelijk.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u merkt dat u bent vergeten een dosis Marixino in te nemen, wacht u en neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Over het algemeen zijn de waargenomen bijwerkingen licht tot matig.

Vaak (komen voor bij 1 op de 10 mensen):

- Hoofdpijn, slaperigheid, verstopping (obstipatie), verhoogde leverfunctietestwaarden, duizeligheid, evenwichtsstoornissen, kortademigheid, verhoogde bloeddruk en overgevoeligheid voor het geneesmiddel.

Soms (komen voor bij 1 op de 100 mensen):

- Vermoeidheid, schimmelinfecties, verwardheid, hallucinaties, braken, abnormale loop, hartfalen en bloedklontering in de aderen (trombose/trombo-embolieën).

Zeer zelden (komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 mensen):

- Stuiptrekkingen.

Niet bekend (frequentie kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens)

- Ontsteking van de alveesklier gepaard gaande met heftige pijn in de in de bovenbuik uitstralend naar de rug en misselijkheid en braken (pancreatitis), leverontsteking (hepatitis) en psychotische reacties.

De ziekte van Alzheimer is in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Deze voorvallen zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met memantine.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blisterverpakking en het karton na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is memantinehydrochloride. Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg memantinehydrochloride wat overeenkomt met 8,31 mg memantine.
- De andere stoffen (hulpstoffen) zijn:
Kern tablet: lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose (E460), colloïdaal watervrij siliciumdioxide, talk (E553b), magnesiumstearaat (E470b).
Omhulling tablet: methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1), natriumlaurylsulfaat, polysorbaat 80, talk (E553b), triacetine, simeticon.
Zie rubriek 2 “Marixino bevat lactose en natrium”.

Hoe ziet Marixino eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Witte, ovale, dubbelbolle, filmomhulde tabletten met een breukstreep (lengte tablet: 12,2-12,9 mm,

dikte: 3,5-4,5 mm). De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Marixino filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in doosjes van 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100 en 112 filmomhulde tabletten in blisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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. Busuttill 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 Farmacéutica, 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

Slovenija

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Marixino 20 mg filmomhulde tabletten memantinehydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Marixino en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Marixino en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Marixino bevat de werkzame stof memantinehydrochloride. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen bekend als anti-dementiemiddelen.

Geheugenverlies bij de ziekte van Alzheimer is te wijten aan een verstoring van berichtsignalen in de hersenen. De hersenen bevatten zogenaamde N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptoren die zijn betrokken bij de overdracht van zenuwsignalen die van belang zijn voor leerprocessen en het geheugen. Marixino behoort tot de groep geneesmiddelen die worden aangeduid als NMDA-receptor-antagonisten. Marixino werkt op deze NMDA-receptoren en verbetert de overdracht van zenuwsignalen en het geheugen.

Marixino wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- als u allergisch (overgevoelig) bent een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u een voorgeschiedenis hebt van epileptische aanvallen
- als u onlangs een myocardinfarct (hartaanval) hebt gehad of als u lijdt aan congestieve hartinsufficiëntie of aan hypertensie (te hoge bloeddruk) die niet onder controle is.

In deze gevallen dient de behandeling onder zorgvuldige controle te staan en dienen de klinische voordelen van Marixino regelmatig opnieuw door uw arts te worden beoordeeld.

Indien u aan een nierfunctiestoornis lijdt, dient uw arts uw nierfunctie zorgvuldig te controleren en indien nodig de memantinedosering op basis hiervan aan te passen.

Het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen als amantadine (voor de behandeling van de ziekte van

Parkinson), ketamine (een stof die algemeen gebruikt wordt voor narcose), dextromethorfan (algemeen gebruikt tegen hoest) en andere NMDA-antagonisten dient te worden vermeden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Marixino wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren onder de leeftijd van 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Marixino nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De effecten van de volgende geneesmiddelen in het bijzonder kunnen worden beïnvloed door Marixino, en de dosering ervan dient wellicht door uw arts te worden aangepast:

- amantadine, ketamine, dextromethorfan
- dantroleen, baclofen
- cimetidine, ranitidine, procaïnamide, kinidine, kinine, nicotine
- hydrochloorthiazide (of een combinatie met hydrochloorthiazide)
- anticholinergica (stoffen die gewoonlijk worden gebruikt voor de behandeling van bewegingsstoornissen of darmkrampen)
- anti-epileptica (stoffen die worden gebruikt om aanvallen te voorkomen en te verminderen)
- barbituraten (stoffen die gewoonlijk worden gebruikt om slaap op te wekken)
- dopaminerge agonisten (stoffen als L-dopa of bromocriptine)
- neuroleptica (stoffen die worden gebruikt voor de behandeling van psychische stoornissen)
- orale anticoagulantia.

Als u in het ziekenhuis moet worden opgenomen, laat de arts dan weten dat u Marixino inneemt.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

U dient uw arts ervan op de hoogte te stellen als u onlangs uw voedingspatroon drastisch heeft gewijzigd of van plan bent dit te doen (b.v. van een normaal dieet naar een strikt vegetarisch dieet) of als u lijdt aan een vorm van renale tubulaire acidose (RTA, een teveel aan zuurvormende stoffen in het bloed vanwege een gestoorde nierfunctie) of ernstige infecties aan de urineweg, omdat uw arts de dosering van uw geneesmiddel dan wellicht dient aan te passen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Het gebruik van memantine wordt afgeraden voor zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Vrouwen die Marixino innemen, dienen geen borstvoeding te geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw arts kan u vertellen of u met uw aandoening mag rijden of machines veilig kunt bedienen. Marixino kan uw reactievermogen aantasten. Het is daarom af te raden om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Marixino bevat lactose en natrium

Als uw arts u heeft verteld dat u overgevoelig bent voor bepaalde suikers, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per <dosiseenheid><volume-eenheid>, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dosering

De aanbevolen dosering van Marixino voor volwassenen en ouderen is 20 mg, eenmaal daags.

Om het risico van bijwerkingen te verkleinen wordt deze dosis geleidelijk opgebouwd volgens het weergegeven dagelijkse behandelingsschema. Voor het opbouwen van de dosering zijn andere tabletsterkten verkrijgbaar.

Bij de start van de behandeling begint u met een halve 10 mg tablet eenmaal daags (1 x 5 mg). Deze dosis wordt wekelijks verhoogd met 5 mg totdat de aanbevolen onderhoudsdosering is bereikt. De aanbevolen onderhoudsdosering is eenmaal daags 20 mg, wat in het begin van de vierde week wordt bereikt.

Dosering voor patiënten met een gestoorde nierfunctie

Als u last heeft van een gestoorde nierfunctie, bepaalt uw arts de geschikte dosering voor uw conditie. In dit geval dient uw nierfunctie op regelmatige tijdstippen te worden gecontroleerd door uw arts.

Toediening

Marixino dient eenmaal per dag via de mond te worden toegediend. Voor een zo goed mogelijk resultaat van uw behandeling dient u de tabletten regelmatig, elke dag te nemen op hetzelfde tijdstip van de dag. De tabletten dienen met een beetje water te worden doorgeslikt. De filmomhulde tabletten van 10 mg kunnen in twee gelijke doses worden verdeeld. De tabletten kunnen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Duur van de behandeling

U kunt Marixino innemen zolang u hier baat bij heeft. Uw arts dient uw behandeling op regelmatige tijdstippen te beoordelen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

- Over het algemeen heeft het innemen van te veel Marixino geen schadelijke gevolgen. U kunt in verhoogde mate de symptomen ervaren die worden beschreven in rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen".
- Als u een grote overdosis Marixino heeft ingenomen, dient u contact op te nemen met uw arts of medische hulp in te roepen, want die is dan mogelijk noodzakelijk.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u merkt dat u bent vergeten een dosis Marixino in te nemen, wacht u en neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Over het algemeen zijn de waargenomen bijwerkingen licht tot matig.

Vaak (komen voor bij 1 op de 10 mensen):

- Hoofdpijn, slaperigheid, verstopping (obstipatie), verhoogde leverfunctietestwaarden, duizeligheid, evenwichtsstoornissen, kortademigheid, verhoogde bloeddruk en overgevoeligheid

voor het geneesmiddel.

Soms (komen voor bij 1 op de 100 mensen):

- Vermoeidheid, schimmelinfecties, verwardheid, hallucinaties, braken, abnormale loop, hartfalen en bloedklontering in de aderen (trombose/trombo-embolieën).

Zeer zelden (komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 mensen):

- Stuiptrekkingen.

Niet bekend (frequentie kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens)

- Ontsteking van de alveesklier gepaard gaande met heftige pijn in de in de bovenbuik uitstralend naar de rug en misselijkheid en braken (pancreatitis), leverontsteking (hepatitis) en psychotische reacties.

De ziekte van Alzheimer is in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Deze voorvallen zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met memantine.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blisterverpakking en het karton na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is memantinehydrochloride. Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg memantinehydrochloride wat overeenkomt met 16,62 mg memantine.
- De andere stoffen (hulpstoffen) zijn:
Kern tablet: lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose (E460), colloïdaal watervrij siliciumdioxide, talk (E553b), magnesiumstearaat (E470b).
Omhulling tablet: methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1), natriumlaurylsulfaat, polysorbaat 80, talk (E553b), triacetine, simeticon.
Zie rubriek 2 “Marixino bevat lactose en natrium”.

Hoe ziet Marixino eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Witte, ovale, dubbelbolle, filmomhulde tabletten (lengte tablet: 15,7-16,4 mm, dikte: 4,7-5,7 mm).

Marixino filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in doosjes van 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100 en 112 filmomhulde tabletten in blisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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. Busuttill 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

Slovenská republika

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>