

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Marixino 10 mg tabletki powlekane

Marixino 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Marixino 10 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg memantyny chlorowodorku, ekwiwalent 8,31 mg memantyny.

Marixino 20 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg memantyny chlorowodorku, ekwiwalent 16,62 mg memantyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna

Marixino 10 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 51,45 mg laktozy jednowodnej.

Marixino 20 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 102,90 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Marixino 10 mg tabletki powlekane

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z linią podziału po jednej stronie (długość tabletki: 12,2-12,9 mm, grubość: 3,5-4,5 mm). Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Marixino 20 mg tabletki powlekane

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (długość tabletki: 15,7-16,4 mm, grubość: 4,7-5,7 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dorosłych pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w diagnostyce i terapii choroby Alzheimera.

Dawkowanie

Leczenie można rozpocząć tylko wówczas, gdy osoba sprawująca opiekę zapewni stały nadzór nad przyjmowaniem produktu leczniczego przez pacjenta. Rozpoznanie należy postawić zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi. Należy regularnie oceniać tolerancję i dawkowanie memantyny, szczególnie w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Następnie należy regularnie oceniać działanie terapeutyczne memantyny oraz tolerancję leczenia przez pacjenta zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi. Leczenie podtrzymujące można prowadzić tak długo, jak długo utrzymuje się korzystne działanie terapeutyczne i pacjent dobrze toleruje leczenie memantyną. Przerwanie leczenia należy rozważyć, gdy brak oznak działania terapeutycznego lub w razie złej tolerancji leczenia.

Dorośli

Zwiększanie dawki

Maksymalna dawka dobową wynosi 20 mg na dobę. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, aby osiągnąć dawkę podtrzymującą należy stopniowo zwiększać dawkę o 5 mg tygodniowo przez pierwsze trzy tygodnie, zgodnie z następującym schematem:

1. tydzień (dzień 1-7)

Pacjent powinien przyjmować pół tabletki powlekanej 10 mg (5 mg) na dobę przez 7 dni.

2. tydzień (dzień 8-14)

Pacjent powinien przyjmować jedną tabletkę powlekaną 10 mg (10 mg) na dobę przez 7 dni.

3. tydzień (dzień 15-21)

Pacjent powinien przyjmować jedną i pół tabletki powlekanej 10 mg (15 mg) na dobę przez 7 dni.

Począwszy od 4. tygodnia:

Pacjent powinien przyjmować dwie tabletki powlekane 10 mg (20 mg) lub jedną tabletkę powlekaną 20 mg na dobę.

Dawka podtrzymująca

Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie badań klinicznych określono, że dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat, zalecana dawka dobową wynosi 20 mg na dobę (dwie tabletki powlekane 10 mg lub jedna tabletkę powlekaną 20 mg, raz na dobę), zgodnie z opisanym powyżej schematem dawkowania.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z nieznacznie zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) modyfikacja dawki nie jest wymagana. W przypadku pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) dawka dobową powinna wynosić 10 mg. Jeśli przynajmniej przez 7 dni leczenie jest dobrze tolerowane, to dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę zgodnie ze standardowym schematem zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 5-29 ml/min) dawka dobową powinna wynosić 10 mg.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z nieznacznym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stopień A i B w skali Child-Pugh) nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Nie ma dostępnych danych na temat stosowania memantyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Marixino pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Marixino należy podawać doustnie raz na dobę, powinien być przyjmowany

codziennie o tej samej porze. Tabletki powlekane można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z padaczką, z drgawkami w wywiadzie lub u pacjentów z czynnikami predysponującymi do padaczki.

Należy unikać równoczesnego stosowania antagonistów kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), takich jak amantadyna, ketamina czy deksklorometorfan, ponieważ leki te oddziałują z tym samym układem receptorowym co memantyna. Równoczesne podawanie tych leków może prowadzić do zwiększenia częstości występowania oraz nasilenia działań niepożądanych (głównie związanych z ośrodkowym układem nerwowym [OUN]) (patrz również punkt 4.5).

Należy uważnie monitorować stan pacjentów, u których występują czynniki mogące prowadzić do zwiększenia pH moczu (patrz punkt 5.2 „Eliminacja”). Do czynników tych należą: drastyczne zmiany diety, np. diety mięsnej na wegetariańską lub przyjmowanie dużych dawek preparatów alkalinizujących treść żołądkową. Przyczyną zwiększenia pH moczu może być również nerkowa kwasica cewkowa oraz ciężkie zakażenia dróg moczowych wywołane przez bakterie z rodzaju *Proteus*.

Ponieważ z większości badań klinicznych wykluczono pacjentów ze świeżo przeżytym zawałem mięśnia sercowego, z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca (NYHA III-IV) lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, dostępna jest jedynie ograniczona ilość danych dotyczących podawania memantyny tym pacjentom. Z tego względu pacjentów z tymi chorobami należy podczas leczenia wnikliwie obserwować.

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na efekty farmakologiczne oraz mechanizm działania memantyny, mogą wystąpić następujące interakcje:

- Mechanizm działania wskazuje, że efekty L-dopy, agonistów receptorów dopaminergicznych oraz środków antycholinergicznych mogą być zwiększone przez równoczesne podawanie antagonistów NMDA, takich jak memantyna. Działanie barbituranów i neuroleptyków może ulec osłabieniu. Podawanie memantyny może modyfikować działanie stosowanych równocześnie leków zmniejszających napięcie mięśni szkieletowych, dantrolenu i baklofenu, konieczne może być dostosowanie ich dawki.
- Należy unikać równoczesnego stosowania memantyny i amantadyny, ze względu na ryzyko wystąpienia psychozy farmakotoksycznej. Obydwa produkty, o podobnej budowie chemicznej, są antagonistami NMDA. To samo może dotyczyć ketaminy i deksklorometorfanu (patrz również punkt 4.4). Opisano jeden przypadek dotyczący ryzyka związanego z równoczesnym stosowaniem memantyny i fenytoiny.
- Inne substancje czynne, takie jak cymetydyna, ranitydyna, prokainamid, chinidyna, chinina oraz nikotyna, które są wydalane przy udziale tego samego nerkowego układu transportu kationów co amantadyna, mogą także oddziaływać z memantyną, co może prowadzić do

- zwiększenia stężenia tych leków w osoczu.
- Może wystąpić zmniejszenie stężenia hydrochlorotiazynu (HCT) w surowicy, gdy memantyna stosowana jest jednocześnie z HCT lub jakimikolwiek lekami zawierającymi HCT.
- Po wprowadzeniu memantyny do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (international normalized ratio - INR) u pacjentów leczonych równocześnie warfaryną. Choć nie ustalono związku przyczynowego, wskazane jest ściśle monitorowanie czasu protrombinowego lub wartości INR u pacjentów leczonych równocześnie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

W badaniach farmakokinetycznych (PK) z pojedynczą dawką, u młodych zdrowych osób nie obserwowano istotnych interakcji pomiędzy substancjami czynnymi - memantyną a gliburydem/metforminą lub donepezylem.

W badaniu klinicznym u młodych zdrowych osób nie obserwowano istotnego wpływu memantyny na farmakokinetykę galantaminy.

Memantyna *in vitro* nie hamuje aktywności enzymów cytochromu P 450 (CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A), monooksygenazy zawierającej flawinę, ani hydrolazy epoksydowej lub sulfationowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania memantyny u kobiet w okresie ciąży. Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują na istnienie ryzyka zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, przy poziomach ekspozycji identycznych lub minimalnie wyższych od poziomów ekspozycji u ludzi (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Memantyny nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy memantyna przenika do mleka matki. Jednak jest to możliwe ze względu na lipofilne właściwości leku. Kobiety przyjmujące memantynę nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu memantyny na płodność samców ani samic w badaniach nieklinicznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim zazwyczaj powoduje zaburzenie zdolności prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy Marixino wywiera nieznaczny lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, w związku z czym pacjentów leczonych w warunkach ambulatoryjnych należy poinformować o konieczności zachowania szczególnych środków ostrożności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z otępieniem o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, leczonych memantyną (1784 pacjentów) lub przyjmujących placebo (1595 pacjentów) ogólny wskaźnik częstości występowania działań niepożądanych nie różnił się znacząco w grupie przyjmującej memantynę w porównaniu do grupy przyjmującej placebo; działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które z większą częstością występowały w grupie leczonej memantyną w porównaniu z grupą otrzymującą

placebo były: zawroty głowy (odpowiednio 6,3% versus 5,6%), ból głowy (5,2% versus 3,9%), zaparcia (4,6% versus 2,6%), senność (3,4% versus 2,2%) i nadciśnienie tętnicze (4,1% versus 2,8%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane, wymienione w poniższej tabeli, zgłaszano podczas badań klinicznych z memantyną oraz po wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów narządowych, używając następującej konwencji występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	CZĘSTOŚĆ	DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia grzybicze
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość na lek
Zaburzenia psychiczne	Często	Senność
	Niezbyt często	Splątanie Omamy ¹
	Częstość nieznana	Reakcje psychotyczne ²
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy
	Często	Zaburzenia równowagi
	Niezbyt często	Nieprawidłowy chód
	Bardzo rzadko	Napady padaczkowe
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	Zakrzepica żylna/zatorowość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaparcia
	Niezbyt często	Wymioty
	Częstość nieznana	Zapalenie trzustki ²
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Bóle głowy
	Niezbyt często	Zmęczenie

¹Omamy obserwowano głównie u pacjentów z ciężkim nasileniem choroby Alzheimera.

²Pojedyncze przypadki odnotowane po wprowadzeniu do obrotu.

Choroba Alzheimera wiąże się z depresją, myślami samobójczymi i samobójstwami. Po

wprowadzeniu memantyny do obrotu, u pacjentów leczonych memantyną zgłaszano takie reakcje.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Z przeprowadzonych badań klinicznych oraz postmarketingowych dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania.

Objawy

Stosunkowo duże przedawkowanie (odpowiednio 200 mg i 105 mg na dobę przez 3 dni) powiązano jedynie z wystąpieniem objawów zmęczenia, osłabienia i (lub) biegunką lub nie stwierdzono objawów. W przypadkach przedawkowania poniżej 140 mg lub gdy dawka była nieznana u pacjentów obserwowano objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (splątanie, senność, zawroty głowy, pobudzenie, agresja, omamy oraz zaburzony chód) i (lub) żołądkowo-jelitowe (wymioty i biegunka).

W wypadku największego przedawkowania, pacjent przeżył zażycie doustne 2000 mg memantyny i wykazywał objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (śpiączka przez 10 dni, a później podwójne widzenie i pobudzenie). U pacjenta zastosowano leczenie objawowe oraz plazmaferezę. Pacjent powrócił do zdrowia bez trwałych następstw.

W innym wypadku dużego przedawkowania, pacjent także przeżył i wyzdrowiał. Pacjent przyjął doustnie 400 mg memantyny. Wykazywał objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak: niepokój, psychoza, omamy wzrokowe, stan przeddrgawkowy, senność, stupor i utrata świadomości.

Leczenie

W wypadku przedawkowania leczenie powinno być objawowe. Nie jest dostępne swoiste antidotum w razie zatrucia lub przedawkowania. Należy zastosować, zgodnie z potrzebą, standardowe kliniczne procedury dotyczące usunięcia substancji czynnej, np. płukanie żołądka, podanie węgla leczniczego (przerwanie potencjalnego krążenia jelitowo-wątrobowego), zakwaszenie moczu, wymuszona diureza. W przypadku objawów przedmiotowych i podmiotowych ogólnej nadpobudliwości ośrodkowego układu nerwowego (OUN), powinno się rozważyć ostrożne leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychoanaleptyczne, inne leki przeciw otępieniu, kod ATC: N06DX01.

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że zaburzenia neuroprzebiegu glutaminergicznego, zwłaszcza w receptorach NMDA (kwasu N-metylo-D-asparaginowego), przyczyniają się zarówno do występowania objawów, jak i do rozwoju otępienia neurodegeneracyjnego

Memantyna jest zależnym od potencjału, o średnim powinowactwie, niekompetytywnym antagonistą receptora NMDA. Modyfikuje efekty patologicznie zwiększonych stężeń glutaminianu, które mogą

prowadzić do zaburzenia czynności neuronów.

Badania kliniczne

Kluczowe badanie z zastosowaniem memantyny w monoterapii w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [całkowita punktacja w skali Krótkiej Oceny Stanu Psychicznego (Mini-Mental State Examination - MMSE) na początku badania wynosiła 3-14 punktów] obejmowało 252 pacjentów ambulatoryjnych. Badanie wykazało korzystny efekt leczenia memantyną w porównaniu do placebo w ciągu 6 miesięcy [analiza obserwowanych przypadków dla oceny funkcjonowania w oparciu o wywiad z pacjentem i opiekunem (clinician's interview based impression of change - CIBIC-plus): $p=0,025$; oceny wykonywania czynności życiowych w chorobie Alzheimera (Alzheimer's disease cooperative study - activities of daily living - ADCS-ADLsev): $p=0,003$; oceny zaburzeń funkcji poznawczych (severe impairment battery - SIB): $p=0,002$].

Kluczowe badanie z zastosowaniem memantyny w monoterapii w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wynosiła od 10 do 22 punktów) obejmowało 403 pacjentów. U pacjentów leczonych memantyną zaobserwowano statystycznie znamienne lepszy efekt terapeutyczny niż u pacjentów przyjmujących placebo w pierwszorzędownym punkcie końcowym: podskala oceny zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera (Alzheimer's Disease Assessment Scale - ADAS cog) ($p=0,003$) i CIBIC-plus ($p=0,004$) w 24. tygodniu na podstawie danych z ostatniej dokonanej obserwacji (Last Observation Carried Forward - LOCF). W innym monoterapeutycznym badaniu dotyczącym leczenia choroby Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wynosiła od 11 do 23 punktów) zrandomizowano 470 pacjentów. W prospektywnie definiowanej początkowej analizie, statystycznie istotne znaczenie nie zostało osiągnięte w pierwszorzędownym punkcie końcowym skuteczności, w 24. tygodniu.

Metaanaliza wyników leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania <20 punktów) pochodzących z sześciu 6-miesięcznych, kontrolowanych placebo badań III fazy (badania z memantyną w monoterapii, jak również w politerapii ze stałą dawką inhibitora acetylocholinesterazy) wykazały statystycznie znamienne lepszy efekt terapeutyczny memantyny w domenach funkcji poznawczych, ogólnej oceny klinicznej oraz codziennego funkcjonowania. Wyniki analizy pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie we wszystkich trzech domenach, wykazały statystycznie istotny lepszy efekt terapeutyczny memantyny w zakresie zapobiegania pogorszeniu; u dwukrotnie większej liczby pacjentów przyjmujących placebo nastąpiło pogorszenie we wszystkich trzech domenach w porównaniu z pacjentami przyjmującymi memantynę (21% versus 11%, $p<0,0001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność memantyny wynosi około 100%. T_{max} występuje między 3. a 8. godziną od przyjęcia leku. Nie ma danych, które wskazywałyby na to, iż pokarm ma wpływ na wchłanianie memantyny.

Dystrybucja

Podawanie memantyny w dawkach dobowych 20 mg prowadzi do osiągnięcia stanu równowagi stężeń w osoczu w przedziale od 70 ng/ml do 150 ng/ml (0,5-1 μ mol), przy dużej zmienności osobniczej. W przypadku podawania memantyny w dawkach dobowych od 5 mg do 30 mg, obliczona średnia wartość współczynnika rozdziału płyn mózgowo-rdzeniowy/osocze wyniosła 0,52. Objętość dystrybucji wynosi około 10 l/kg. Memantyna wiąże się z białkami osocza w około 45%.

Metabolizm

U człowieka około 80% memantyny występuje w krążeniu w postaci niezmienionej. Głównymi

metabolitami u człowieka są N-3,5-dimetylogludantan, mieszanina izomerów 4- i 6-hydroksymemantyny i 1-nitrozo-3,5-dimetyloadamantan. Metabolity te nie wykazują działania antagonistycznego w stosunku do NMDA. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono udziału układu enzymatycznego cytochromu P 450 w przemianach metabolicznych. W badaniu z użyciem podawanej doustnie, znakowanej ^{14}C memantyny, odzyskano średnio 84% podanej dawki w ciągu 20 dni, z czego ponad 99% wydalone zostało przez nerki.

Eliminacja

Eliminacja memantyny jest procesem jednowykładniczym, a końcowy $t_{1/2}$ wynosi od 60 do 100 godzin. U ochotników z prawidłową czynnością nerek, całkowity klirens memantyny (Cl_{tot}) wynosi 170 ml/min/1,73 m². Klirens nerkowy jest po części efektem wydalania kanalikowego.

W nerkach zachodzi również proces wchłaniania zwrotnego z kanalików, prawdopodobnie przy udziale białek uczestniczących w transporcie kationów. W przypadku alkalizacji moczu szybkość wydalania memantyny przez nerki może ulec 7-9-krotnemu zwolnieniu (patrz punkt 4.4). Do alkalizacji moczu może dojść w następstwie drastycznych zmian diety, np. zmiany diety mięsnej na wegetariańską lub przyjmowania dużych ilości leków alkalizujących treść żołądkową.

Liniowość

Badania u ochotników wykazały liniową farmakokinetykę memantyny w zakresie dawek od 10 mg do 40 mg.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W przypadku podawania memantyny w dawce dobowej wynoszącej 20 mg, stężenie leku w płynie mózgowo-rdzeniowym osiąga wartość k_i (k_i = stała hamowania), która w korze płotów czołowych ludzkiego mózgu ma dla memantyny wartość 0,5 μmol .

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W krótkotrwałych badaniach na szczurach wykazano, że memantyna - podobnie jak inni antagoniści NMDA - powodowała wystąpienie w obrębie neuronów wakuolizacji oraz martwicy (uszkodzenie typu Olney'a), wyłącznie po podaniu dawek prowadzących do bardzo dużych maksymalnych stężeń w surowicy. Ataksja oraz inne objawy przedkliniczne poprzedzały rozwój zmian o typie wakuolizacji i martwicy. Ponieważ efektów tych nie obserwowano w długoterminowych badaniach prowadzonych zarówno na gryzoniach, jak i innych zwierzętach (nie gryzoniach), kliniczne znaczenie tych spostrzeżeń pozostaje niejasne.

W badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu leku psom i gryzoniom, obserwowano nieregularne występowanie zmian w obrębie narządu wzroku. Zmian tych nie stwierdzono u małp. Specjalistyczne badania okulistyczne, prowadzone w ramach badań klinicznych memantyny, nie ujawniły jakichkolwiek zmian w obrębie narządu wzroku.

W badaniach na gryzoniach zaobserwowano odkładanie się fosfolipidów w komórkach makrofagów w płucach, związane z gromadzeniem memantyny w lizosomach. Efekt ten znany jest także w przypadku innych substancji czynnych o właściwościach amfifilowych kationów. Możliwy jest związek pomiędzy tą kumulacją a wakuolizacją obserwowaną w płucach. Efekt ten obserwowano jedynie w przypadku podawania gryzoniom bardzo dużych dawek leku. Kliniczne znaczenie powyższych obserwacji pozostaje nieznane.

W standardowych badaniach nie stwierdzono genotoksyczności memantyny. Badania obejmujące całe życie myszy i szczurów nie wykazały rakotwórczego działania memantyny. Nie stwierdzono działania teratogennego memantyny u szczurów i królików, nawet w przypadku podawania dawek toksycznych dla matek, nie odnotowano też niekorzystnych efektów memantyny na płodność. U szczurów zaobserwowano zahamowanie wzrostu płodów przy poziomach ekspozycji, które były identyczne lub

nieznacznie wyższe od poziomów ekspozycji u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk (E 553b)
Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka tabletki

Kwasu metakrylowego-etylu akrylanu kopolimer (1:1)
Sodu laurylosiarczan
Polisorbat 80
Talk (E 553b)
Triacetyna
Simetykon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (folia PVC/PVDC-Aluminium): 14, 28 ,30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100 i 112 tabletek powlekanych, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Marixino 10 mg tabletki powlekane

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

Marixino 20 mg tabletki powlekane

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 kwiecień 2013 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 stycznia 2018 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA
DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Managment Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Marixino 10 mg tabletki powlekane
memantyny chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg memantyny chlorowodoru, ekwiwalent 8,31 mg memantyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Pozostałe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
42 tabletki powlekane
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
70 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych
112 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Raz na dobę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Marixino 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (folia PVC/PVDC-Aluminium)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Marixino 10 mg tabletki powlekane
memantyny chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Marixino 20 mg tabletki powlekane
memantyny chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg memantyny chlorowodoru, ekwiwalent 16,62 mg memantyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Pozostałe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
42 tabletki powlekane
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
70 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych
112 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Raz na dobę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Marixino 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (folia PVC/PVDC-Aluminium)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Marixino 20 mg tabletki powlekane
memantyny chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Marixino 10 mg tabletki powlekane memantyny chlorowodorek

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Marixino i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Marixino
3. Jak stosować lek Marixino
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Marixino
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Marixino i w jakim celu się go stosuje

Marixino zawiera substancję czynną memantyny chlorowodorek. Należy do grupy leków przeciw otępieniu. Utrata pamięci w chorobie Alzheimera spowodowana jest zaburzeniami przekazywania impulsów nerwowych przenoszących informacje w mózgu. W mózgu występują tzw. receptory kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), które biorą udział w przekazywaniu sygnałów nerwowych istotnych dla procesu uczenia się oraz dla procesów zapamiętywania. Marixino należy do grupy leków określanych mianem antagonistów receptorów NMDA. Marixino wpływając na receptory NMDA, poprawia przekazywanie impulsów nerwowych i pamięć.

Lek Marixino jest stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Marixino

Kiedy nie stosować leku Marixino

- jeśli pacjent ma uczulenie na memantynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Marixino należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta występowały w przeszłości napady padaczkowe;
- jeśli pacjent przebył w ostatnim czasie zawał mięśnia sercowego (atak serca) lub cierpi na zastoinową niewydolność serca, lub na niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie krwi).

W powyższych sytuacjach leczenie lekiem Marixino powinno być prowadzone pod ścisłą kontrolą lekarza prowadzącego, który regularnie będzie oceniał efekty prowadzonej terapii.

Podczas podawania memantyny pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (problemy z nerkami), lekarz prowadzący powinien dokładnie monitorować czynność nerek i, jeśli to konieczne,

odpowiednio dostosowywać dawkowanie leku.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z lekiem Marixino takich leków, jak: amantadyna (do leczenia choroby Parkinsona), ketamina (substancja stosowana zazwyczaj jako środek znieczulający), dekstrometorfan (stosowany zazwyczaj do leczenia kaszlu), a także innych leków z grupy antagonistów NMDA.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania leku Marixino dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Marixino a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności stosowanie leku Marixino może powodować zmiany w działaniu oraz powodować konieczność modyfikacji dawkowania przez lekarza prowadzącego następujących leków:

- amantadyny, ketaminy, dekstrometorfanu;
- dantrolenu, baklofenu;
- cymetydyny, ranitydyny, prokainamidu, chinidyny, chininy, nikotyny;
- hydrochlorotiazidu (oraz wszystkich leków złożonych zawierających hydrochlorotiazyd);
- środków antycholinergicznym (substancji stosowanych zwykle w leczeniu zaburzeń ruchowych lub skurczów jelit);
- leków przeciwdrgawkowych (substancji stosowanych w zapobieganiu i przerywaniu napadów drgawkowych);
- barbituranów (substancji stosowanych głównie jako środki nasenne);
- agonistów dopaminergicznym (substancji, takich jak L-dopa, bromokryptyna);
- neuroleptyków (substancji stosowanych w leczeniu zaburzeń psychicznych);
- doustnych leków przeciwzakrzepowych.

W przypadku przyjęcia do szpitala, należy poinformować lekarza, że pacjent przyjmuje lek Marixino.

Stosowanie leku Marixino z jedzeniem i pić

Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent dokonał ostatnio lub planuje dokonanie zasadniczych zmian w sposobie odżywiania (np. przejście z diety normalnej na ścisłą dietę wegetariańską) lub rozpoznano u pacjenta nerkową kwasicę cewkową (RTA, nadmierne stężenie kwaśnych substancji we krwi spowodowane dysfunkcją nerek (słabą czynnością nerek)) lub ciężkie zakażenia dróg moczowych (struktury, przez które przepływa moczu). W powyższych przypadkach może wystąpić konieczność zmodyfikowania przez lekarza prowadzącego dawkowania leku.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie zaleca się podawania memantyny kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Kobiety przyjmujące lek Marixino nie powinny karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lekarz powinien poinformować pacjenta, czy choroba pozwala mu na bezpieczne prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lek Marixino może dodatkowo wpływać na szybkość reakcji, w wyniku czego prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn mogą być przeciwwskazane.

Marixino zawiera laktozę i sól

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Marixino

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawkowanie

Zalecana dawka leku Marixino dla dorosłych i osób w podeszłym wieku wynosi 20 mg raz na dobę. W celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych, dawkowanie leku należy zwiększać stopniowo, według następującego schematu:

1. tydzień	pół tabletki 10 mg
2. tydzień	jedna tabletki 10 mg
3. tydzień	jedna i pół tabletki 10 mg
4. tydzień	dwie tabletki 10 mg

Zwykle dawkowanie rozpoczyna się od podawania połowy tabletki raz na dobę (1 x 5 mg) przez pierwszy tydzień leczenia. W drugim tygodniu dawkę zwiększa się do jednej tabletki raz na dobę (1 x 10 mg) i do 1 i pół tabletki raz na dobę w trzecim tygodniu leczenia (1 x 15 mg). Począwszy od czwartego tygodnia zwykle podaje się dwie tabletki raz na dobę (1 x 20 mg).

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, odpowiednie dawkowanie leku ustala lekarz prowadzący. W takim przypadku konieczne jest stałe monitorowanie czynności nerek, w określonych odstępach czasu, zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego.

Sposób podawania

Lek Marixino należy przyjmować doustnie, raz na dobę. Aby leczenie było skuteczne, lek należy przyjmować regularnie codziennie o tej samej porze. Tabletki powinno się połykać popijając wodą. Tabletki o mocy 10 mg można podzielić na równe dawki. Lek w tej postaci można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Czas trwania leczenia

Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki będzie ono przynosiło pozytywne efekty. Lekarz prowadzący powinien regularnie oceniać przebieg leczenia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Marixino

- Na ogół przyjęcie zbyt dużej dawki leku Marixino nie powoduje zagrożenia dla zdrowia. W takim przypadku mogą wystąpić wzmożone objawy opisane w punkcie 4. „Możliwe działania niepożądane”.
- W przypadku znacznego przedawkowania leku Marixino, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub innym lekarzem, gdyż może zaistnieć konieczność wdrożenia odpowiedniego postępowania.

Pominięcie zastosowania leku Marixino

- W przypadku, gdy pacjent zapomni przyjąć lek, powinien przyjąć kolejną dawkę leku Marixino o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Na ogół obserwowane działania niepożądane mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Ból głowy, senność, zaparcia, podwyższone stężenia enzymów wątrobowych widoczne w wynikach badań, zawroty głowy, zaburzenia równowagi, spłycenie oddechu, wysokie ciśnienie krwi i nadwrażliwość na lek.

Niebýt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- Zmęczenie, zakażenia grzybicze, splątanie, omamy, wymioty, nieprawidłowy chód, niewydolność serca i wykrzepianie krwi żyłnej (zakrzepica/zakrzepy z zatorami).

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 pacjentów):

- Napady padaczkowe.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Zapalenie trzustki, zapalenie wątroby i reakcje psychotyczne.

Choroba Alzheimera wiąże się z depresją, myślami samobójczymi i samobójstwem. U pacjentów leczonych memantyną zgłaszano takie przypadki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Marixino

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Marixino

- Substancją czynną leku jest memantyny chlorowodorek. Każda tabletką powlekana zawiera 10 mg memantyny chlorowodoru, ekwiwalent 8,31 mg memantyny.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to:
Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna (E 460), krzemionka koloidalna bezwodna, talk (E 553b), magnezu stearynian (E 470b).

Otoczka tabletki: kwasu metakrylowego-etylu akrylanu kopolimer (1:1), sodu laurylosiarczan, polisorbat 80, talk (E 553b), triacetyna, simetykon.
Patrz punkt 2 „Marixino zawiera laktozę i sól”.

Jak wygląda lek Marixino i co zawiera opakowanie

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z linią podziału po jednej stronie (długość tabletki: 12,2-12,9 mm, grubość: 3,5-4,5 mm). Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Opakowania: 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100 i 112 tabletek powlekanych w blistrach, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Portugal

KRKA Farmacêutica, 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 (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Marixino 20 mg tabletki powlekane memantyny chlorowodorek

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Marixino i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Marixino
3. Jak stosować lek Marixino
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Marixino
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Marixino i w jakim celu się go stosuje

Marixino zawiera substancję czynną memantyny chlorowodorek. Należy do grupy leków przeciw otępieniu. Utrata pamięci w chorobie Alzheimera spowodowana jest zaburzeniami przekazywania impulsów nerwowych przenoszących informacje w mózgu. W mózgu występują tzw. receptory kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), które biorą udział w przekazywaniu sygnałów nerwowych istotnych dla procesu uczenia się oraz dla procesów zapamiętywania. Marixino należy do grupy leków określanych mianem antagonistów receptorów NMDA. Marixino wpływając na receptory NMDA, poprawia przekazywanie impulsów nerwowych i pamięć.

Lek Marixino jest stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Marixino

Kiedy nie stosować leku Marixino

- jeśli pacjent ma uczulenie na memantynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Marixino należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta występowały w przeszłości napady padaczkowe;
- jeśli pacjent przebył w ostatnim czasie zawał mięśnia sercowego (atak serca) lub cierpi na zastoinową niewydolność serca, lub na niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie krwi).

W powyższych sytuacjach leczenie lekiem Marixino powinno być prowadzone pod ścisłą kontrolą lekarza prowadzącego, który regularnie będzie oceniał efekty prowadzonej terapii.

Podczas podawania memantyny pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (problemy z nerkami), lekarz prowadzący powinien dokładnie monitorować czynność nerek i, jeśli to konieczne,

odpowiednio dostosowywać dawkowanie leku.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z lekiem Marixino takich leków, jak amantadyna (do leczenia choroby Parkinsona), ketamina (substancja stosowana zazwyczaj jako środek znieczulający), dekstrometorfan (stosowany zazwyczaj do leczenia kaszlu), a także innych leków z grupy antagonistów NMDA.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania leku Marixino dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Marixino a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności stosowanie leku Marixino może powodować zmiany w działaniu oraz powodować konieczność modyfikacji dawkowania przez lekarza prowadzącego następujących leków:

- amantadyny, ketaminy, dekstrometorfanu;
- dantrolenu, baklofenu;
- cymetydyny, ranitydyny, prokainamidu, chinidyny, chininy, nikotyny;
- hydrochlorotiazidu (oraz wszystkich leków złożonych zawierających hydrochlorotiazyd);
- środków antycholinergicznym (substancji stosowanych zwykle w leczeniu zaburzeń ruchowych lub skurczów jelit);
- leków przeciwdrgawkowych (substancji stosowanych w zapobieganiu i przerywaniu napadów drgawkowych);
- barbituranów (substancji stosowanych głównie jako środki nasenne);
- agonistów dopaminergicznym (substancji, takich jak L-dopa, bromokryptyna);
- neuroleptyków (substancji stosowanych w leczeniu zaburzeń psychicznych);
- doustnych leków przeciwzakrzepowych.

W przypadku przyjęcia do szpitala, należy poinformować lekarza, że pacjent przyjmuje lek Marixino.

Stosowanie leku Marixino z jedzeniem i pićm

Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent dokonał ostatnio lub planuje dokonanie zasadniczych zmian w sposobie odżywiania (np. przejście z diety normalnej na ścisłą dietę wegetariańską) lub rozpoznano u pacjenta nerkową kwasicę cewkową (RTA, nadmierne stężenie kwaśnych substancji we krwi spowodowane dysfunkcją nerek (słabą czynnością nerek)) lub ciężkie zakażenia dróg moczowych (struktury, przez które przepływa moczu). W powyższych przypadkach może wystąpić konieczność zmodyfikowania przez lekarza prowadzącego dawkowania leku.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie zaleca się podawania memantyny kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Kobiety przyjmujące lek Marixino nie powinny karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lekarz powinien poinformować pacjenta, czy choroba pozwala mu na bezpieczne prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lek Marixino może dodatkowo wpływać na szybkość reakcji, w wyniku czego prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn mogą być przeciwwskazane.

Marixino zawiera laktozę i sól

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Marixino

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawkowanie

Zalecana dawka leku Marixino dla dorosłych i osób w podeszłym wieku wynosi 20 mg raz na dobę.

W celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych, dawkowanie leku należy zwiększać stopniowo, według następującego schematu. Dostępne są inne moce tabletek w celu stopniowego zwiększenia dawki.

Leczenie należy rozpocząć od podawania połowy tabletki 10 mg raz na dobę (1 x 5 mg). Ta dawka będzie zwiększana tygodniowo o 5 mg, aż do osiągnięcia zalecanej dawki (dawki podtrzymującej). Zalecana dawka podtrzymująca to 20 mg raz na dobę, która jest osiągana na początku 4. tygodnia.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, odpowiednie dawkowanie leku ustala lekarz prowadzący. W takim przypadku konieczne jest stałe monitorowanie czynności nerek, w określonych odstępach czasu, zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego.

Sposób podawania

Lek Marixino należy przyjmować doustnie, raz na dobę. Aby leczenie było skuteczne, lek należy przyjmować regularnie codziennie o tej samej porze. Tabletki powinno się połykać popijając wodą. Tabletki o mocy 10 mg można podzielić na równe dawki. Lek w tej postaci można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Czas trwania leczenia

Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki będzie ono przynosiło pozytywne efekty. Lekarz prowadzący powinien regularnie oceniać przebieg leczenia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Marixino

- Na ogół przyjęcie zbyt dużej dawki leku Marixino nie powoduje zagrożenia dla zdrowia. W takim przypadku mogą wystąpić wzmożone objawy opisane w punkcie 4. „Możliwe działania niepożądane”.
- W przypadku znacznego przedawkowania leku Marixino, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub innym lekarzem, gdyż może zaistnieć konieczność wdrożenia odpowiedniego postępowania.

Pominięcie zastosowania leku Marixino

- W przypadku, gdy pacjent zapomni przyjąć lek, powinien przyjąć kolejną dawkę leku Marixino o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Na ogół obserwowane działania niepożądane mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Ból głowy, senność, zaparcia, podwyższone stężenie enzymów wątrobowych widoczne w wynikach badań, zawroty głowy, zaburzenia równowagi, spłycenie oddechu, wysokie ciśnienie krwi i nadwrażliwość na lek.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- Zmęczenie, zakażenia grzybicze, splątanie, omamy, wymioty, nieprawidłowy chód, niewydolność serca i wykrzepianie krwi żyłnej (zakrzepica/zakrzepy z zatorami).

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 pacjentów):

- Napady padaczkowe.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Zapalenie trzustki, zapalenie wątroby i reakcje psychiatryczne.

Choroba Alzheimera wiąże się z depresją, myślami samobójczymi i samobójstwem. U pacjentów leczonych memantyną zgłaszano takie przypadki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Marixino

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Marixino

- Substancją czynną leku jest memantyny chlorowodorek. Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg memantyny chlorowodoru, ekwiwalent 16,62 mg memantyny.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to:
Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna (E 460), krzemionka koloidalna bezwodna, talk (E 553b), magnezu stearynian (E 470b).
Otoczka tabletki: kwasu metakrylowego-etylu akrylanu kopolimer (1:1), sodu laurylosiarczan, polisorbata 80, talk (E 553b), triacetyna, simetykon.
 Patrz punkt 2 „Marixino zawiera laktozę i sól”.

Jak wygląda lek Marixino i co zawiera opakowanie

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (długość tabletki: 15,7-16,4 mm, grubość: 4,7-5,7 mm).

Opakowania: 14, 28 ,30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100 i 112 tabletek powlekanych w blistrach, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.