

1. LEGEMIDLETS NAVN

Seroxat 10 mg filmdrasjert tablett

Seroxat 20 mg filmdrasjert tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg eller 20 mg paroksetin (som paroksetinhydrokloridhemihydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

10 mg: Hvit til svakt rosa ovalformet filmdrasjert tablett merket "FC1" med delestrek på den ene siden, og "GS" med delestrek på den andre siden.

10 mg tabletten kan deles i to like doser ved behov.

20 mg: Hvit filmdrasjert ovalformet bikonveks tablett merket "20" eller "SEROXAT 20" på den ene siden og med delestrek på den andre siden.

20 mg tabletten kan deles i to like doser ved behov.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av:

- Depresjon
- Tvangslidelse
- Panikklidelse med og uten agorafobi
- Sosial angstlidelse/sosial fobi
- Generalisert angstlidelse
- Posttraumatisk stresslidelse

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Depresjon

Anbefalt dose er 20 mg daglig. Etter en uke ses vanligvis en forbedring hos pasientene, men dette kan først bli tydelig i den andre behandlingsuken.

Som for alle antidepressive legemidler, bør doseringen vurderes og justeres om nødvendig i løpet av de første 3 til 4 ukene av behandlingen, og deretter ut i fra klinisk respons. Hos noen pasienter

med mangelfull respons på 20 mg, kan dosen gradvis økes avhengig av pasientens respons med trinnvis 10 mg opptil maksimalt 50 mg daglig.

Pasienter med depresjon bør behandles i en tilstrekkelig periode av minst 6 måneders varighet for å sikre at de er symptomfrie.

Tvangslidelse (OCD)

Anbefalt dose er 40 mg daglig. Pasienter bør starte med 20 mg daglig, og øke dosen gradvis med trinnvis 10 mg til den anbefalte dosen. Ved mangelfull respons etter noen ukers behandling med den anbefalte dosen, kan noen pasienter ha fordel av at dosen økes gradvis opptil maksimalt 60 mg daglig.

Pasienter med tvangslidelse bør behandles i en tilstrekkelig periode for å sikre at de er symptomfrie. Denne perioden kan være av flere måneders varighet eller enda lengre (se pkt. 5.1).

Panikklidelse

Anbefalt dose er 40 mg daglig. Pasienter bør starte med 10 mg daglig, og øke dosen gradvis med trinnvis 10 mg, avhengig av pasientens respons opptil den anbefalte dosen. En lav startdose er anbefalt for å minimalisere den potensielle forverringen av panikksymptomene som er velkjent at oppstår tidlig i behandlingen av denne lidelsen. Ved mangelfull respons etter noen ukers behandling med den anbefalte dosen, kan noen pasienter ha fordel av at dosen gradvis økes opptil maksimalt 60 mg daglig.

Pasienter med panikklidelse bør behandles i en tilstrekkelig periode for å sikre at de er symptomfrie. Denne perioden kan være av flere måneders varighet eller enda lengre (se pkt. 5.1).

Sosial angstlidelse/sosial fobi

Anbefalt dose er 20 mg daglig. Ved mangelfull respons etter noen ukers behandling med den anbefalte dosen, kan noen pasienter ha fordel av at dosen gradvis økes med trinnvis 10 mg opptil maksimalt 50 mg daglig. Bruk over lengre tid bør evalueres regelmessig (se pkt. 5.1).

Generalisert angstlidelse

Anbefalt dose er 20 mg daglig. Ved mangelfull respons etter noen ukers behandling med den anbefalte dosen, kan noen pasienter ha fordel av at dosen gradvis økes med trinnvis 10 mg opptil maksimalt 50 mg daglig. Bruk over lengre tid bør evalueres regelmessig (se pkt. 5.1).

Posttraumatisk stresslidelse

Anbefalt dose er 20 mg daglig. Ved mangelfull respons etter noen ukers behandling med den anbefalte dosen, kan noen pasienter ha fordel av at dosen gradvis økes med trinnvis 10 mg opptil maksimalt 50 mg daglig. Bruk over lengre tid bør evalueres regelmessig (se pkt. 5.1).

Symptomer sett ved seponering av paroksetin

Brå seponering bør unngås (se punkter 4.4 og 4.8). I nedtrappingsregimet som ble brukt i kliniske studier, ble daglig dose redusert med 10 mg i ukentlige intervaller. Om ikke-tolererbare symptomer oppstår etter dosereduksjon eller avsluttet behandling, kan det vurderes å fortsette behandlingen med dosen som ble forskrevet sist. Deretter kan legen fortsette å redusere dosen, men mer gradvis.

Barn og ungdom (7-17 år)

Paroksetin bør ikke brukes i behandling av barn og ungdom ettersom kontrollerte kliniske studier har vist at paroksetin er assosiert med økt risiko for suicidal oppførsel og fiendtlighet. I tillegg, har ikke effekt blitt tilstrekkelig demonstrert i disse studiene (se punkter. 4.4 og 4.8).

Barn under 7 år

Bruken av paroksetin til barn under 7 år har ikke blitt studert. Paroksetin bør ikke brukes så lenge sikkerheten og effekten hos denne aldersgruppen ikke har blitt etablert.

Eldre

Økte plasmakonsentrasjoner av paroksetin forekommer hos eldre pasienter, men konsentrasjonsområdet overlapper med det som er observert hos yngre personer. Startdosen bør være som for voksne. Hos noen pasienter kan en økning i dosen være nyttig, men maksimal dose bør ikke overskride 40 mg daglig.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Plasmakonsentrasjoner av paroksetin er forhøyet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mindre enn 30 ml/min) og hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Dosen bør derfor begrenses til den nedre delen av doseringsområdet.

Administrasjonsmåte

Det er anbefalt at paroksetin tas én gang daglig om morgenen med mat.

Tabletten bør ikke tygges, men svelges hel.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Paroksetin er kontraindisert i kombinasjon med monoaminoksidase-hemmere (MAO-hemmere). I spesielle tilfeller kan linezolid (et antibiotikum som er en reversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer) gis i kombinasjon med paroksetin. Dette forutsetter at fasiliteter for tett observasjon av symptomer på serotonergt syndrom og monitorering av blodtrykk er tilgjengelig (se pkt.4.5).

Behandling med paroksetin kan startes:

- to uker etter seponering av en irreversibel MAO-hemmer, eller
- minst 24 timer etter seponering av en reversibel MAO-hemmer (for eksempel moklobemid, linezolid, metyltioniniumklorid (metylenblått; en ikke-selektiv MAO-hemmer brukt til preoperativ visualisering)).

Det bør gå minst en uke etter seponering av paroksetin før behandling med enhver MAO-hemmer startes.

Paroksetin er kontraindisert i kombinasjon med tioridazin eller pimozid (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling med paroksetin bør startes forsiktig to uker etter avsluttet behandling med en irreversibel MAO-hemmer eller 24 timer etter avsluttet behandling med en reversibel MAO-hemmer. Dosen av paroksetin bør økes gradvis inntil optimal respons nås (se punkter. 4.3 og 4.5).

Pediatrisk populasjon

Paroksetin bør ikke brukes til behandling av barn og ungdom under 18 år. Suicidrelatert oppførsel (suicidforsøk og suicidale tanker), og fiendtlighet (særlig aggresjon, opposisjonell adferd og sinne), er sett oftere i kliniske studier hos barn og ungdom behandlet med antidepressiva sammenlignet med de som fikk placebo. Dersom man ut fra et klinisk behov likevel bestemmer seg for å behandle, bør pasienten overvåkes nøye med hensyn på suicidale symptomer. I tillegg foreligger det ikke langtids sikkerhetsdata hos barn og unge med hensyn til vekst, modning samt kognitiv- og adferdsutvikling.

Selv mord/selv mordstanker og klinisk forverring

Depresjon er assosiert med en økt risiko for selvmordstanker, selvpåførte skader og selvmord (suicidrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer inntil signifikant remisjon oppnås. Ikke alle oppnår bedring i løpet av de første ukene eller etter lengre tid med behandling, og pasienter bør følges opp nøye inntil remisjon. Ut i fra klinisk erfaring, er det kjent at risiko for selvmord kan øke i den tidlige fasen av rekonvalesensen.

Andre psykiatriske lidelser hvor paroksetin er forskrevet kan også være assosiert med økt risiko for suicidrelaterte hendelser. Slike lidelser kan i tillegg være komorbide med depresjon. De samme forsiktighetsreglene som følges under behandling av pasienter med depresjon skal derfor også følges under behandling av pasienter med andre psykiatriske lidelser.

Hos pasienter som har eller tidligere har hatt suicidrelaterte hendelser og de som utviser en betydelig grad av suicidale forestillinger før behandlingsstart, er det kjent at de har en større risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøk og bør monitoreres nøye under behandling. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske forsøk av antidepressive legemidler hos voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for suicidal oppførsel med antidepressiva sammenlignet med placebo hos pasienter under 25 år (se pkt. 5.1).

Pasienter bør ha en tett oppfølging i tillegg til legemiddelbehandling, særlig pasienter med høy risiko, og særlig tidlig i behandlingen og etter dosejusteringer. Pasienter (og pasienters pårørende) bør varsles om nødvendigheten av å være på vakt overfor klinisk forverring, suicidale forestillinger/oppførsel og uvanlige endringer i oppførsel. Medisinsk personell bør kontaktes omgående dersom disse symptomene er tilstede.

Akatisi/psykomotorisk rastløshet

Bruken av paroksetin er assosiert med utvikling av akatisi, som er karakterisert ved en følelse av indre uro/rastløshet og psykomotorisk agitasjon som gjør at man ikke klarer å sitte i ro eller stå stille, vanligvis assosiert med subjektiv lidelse. Dette forekommer mest sannsynlig i løpet av de første ukene av behandlingen. Hos pasienter som utvikler disse symptomene, vil en økning i dosen kunne være ugunstig.

Serotonergt syndrom/malignt nevroleptisk syndrom

I sjeldne tilfeller kan utvikling av serotonergt syndrom eller malignt nevroleptisk syndrom-liknende hendelser forekomme i forbindelse med paroksetinbehandling, spesielt når det blir gitt samtidig med andre serotonerge og/eller nevroleptiske legemidler. Ettersom disse syndromene kan resultere i potensielt livstruende situasjoner, bør behandling med paroksetin avsluttes dersom slike hendelser (karakterisert ved en rekke symptomer slik som hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonomisk ustabilitet med mulige raske fluktuasjoner av vitale tegn, endringer i mental status inklusive forvirring, irritabilitet, ekstrem agitasjon som utvikler seg til delirium og koma) forekommer og støttende symptomatisk behandling bør startes. Paroksetin bør ikke brukes i kombinasjon med forløpere for serotonin (slik som L-tryptofan, oksitriptan) på grunn av risikoen for serotonergt syndrom (se punkter. 4.3 og 4.5).

Mani

I likhet med alle antidepressiva bør paroksetin brukes med varsomhet hos pasienter som tidligere har hatt mani. Paroksetin bør seponeres hos enhver pasient som går inn i en manisk fase.

Nedsatt nyre-/leverfunksjon

Forsiktighet anbefales hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Diabetes

Hos pasienter med diabetes kan behandling med et SSRI endre glykemisk kontroll. Det kan være nødvendig å justere dosen av insulin og/eller blodglukosesenkende midler som tas peroralt. I tillegg har det vært studier som tyder på at en økning i blodsukkernivået kan oppstå når paroksetin og pravastatin gis samtidig (se avsnitt 4.5).

Epilepsi

I likhet med andre antidepressiva bør paroksetin brukes med varsomhet hos pasienter med epilepsi.

Krampeanfallet

Forekomsten av krampeanfallet er mindre enn 0,1 % hos pasienter som behandles med paroksetin. Legemidlet bør seponeres ved krampeanfallet.

Elektrokonvulsiv terapi (ECT)

Det er begrenset klinisk erfaring med samtidig administrering av paroksetin med ECT.

Glaukom

I likhet med andre SSRIer kan paroksetin forårsake mydriasis, og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med trangvinklet glaukom eller som tidligere har hatt glaukom.

Hjertelidelser

Vanlige forsiktighetsregler bør følges for pasienter med hjertelidelser.

QT-forlengelse

Tilfeller av QT-forlengelse har vært rapportert i perioden etter markedsføring.

Forsiktighet bør utvises ved bruk av paroksetin hos pasienter som har (familie)historikk med QT-forlengelse, som tar antiarytmika eller andre legemidler som potensielt kan gi forlenget QT-intervall, pasienter med en relevant eksisterende hjertesykdom slik som hjertesvikt, iskemisk hjertesykdom, hjerteblokk eller ventrikulære arytmier, bradykardi, og hypokalemi eller hypomagnesemi (se pkt. 4.3 og 4.5).

Hyponatremi

Hyponatremi har blitt rapportert sjeldent, hovedsaklig hos eldre. Forsiktighet bør også utvises hos pasienter med risiko for hyponatremi for eksempel som følge av samtidig inntak av andre legemidler og ved cirrhose. Hyponatremi reverseres vanligvis ved seponering av paroksetin.

Blødninger

Det har blitt rapportert om unormale blødninger i huden som ekkymoser og purpura i forbindelse med SSRI-behandling. Andre blødningsmanifestasjoner for eksempel gastrointestinale og gynekologiske blødninger har blitt rapportert. Eldre pasienter kan ha en økt risiko for ikke-menstruelle blødninger.

SSRIer/SNRIer kan øke risikoen for postpartumblødning (se punkter 4.6 og 4.8).

Forsiktighet tilrådes hos pasienter som samtidig med SSRIer tar orale antikoagulasjonsmidler, legemidler med effekt på platefunksjonen eller andre legemidler som kan øke blødningsrisikoen (for eksempel atypiske antipsykotika som klopazin, fentiaziner, de fleste TCA, acetylsalisylsyre, NSAIDs, COX-2 hemmere) samt hos pasienter som har eller tidligere har hatt blødningsforstyrrelser eller som er predisponerte for blødninger (se avsnitt 4.8).

Interaksjon med tamoksifen

Paroksetin, en potent inhibitor av CYP2D6, kan redusere konsentrasjon av endoksifen, en av de viktigste metabolittene av tamoksifen. Dersom det er mulig skal paroksetin derfor unngås under tamoksifen-behandling (se pkt. 4.5).

Symptomer som er sett ved seponering av paroksetinbehandling

Seponeringsreaksjoner er vanlig når behandling avsluttes, spesielt ved brå seponering (se pkt. 4.8). I kliniske studier ble bivirkninger ved seponering av behandling sett hos 30 % av pasientene som ble behandlet med paroksetin sammenliknet med 20 % av pasientene som fikk placebo. Forekomst av seponeringsreaksjoner er ikke det samme som at legemidlet er vanedannende eller avhengighetsskapende.

Risikoen for seponeringsreaksjoner kan være avhengig av flere faktorer inkludert dose, varighet av behandling, samt hvor hurtig dosen reduseres.

Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inklusive parestesier, elektriske sjokkfølelser og tinnitus), søvnforstyrrelser (inkludert intense drømmer), agitasjon eller angst, kvalme, tremor, forvirring, svetting, hodepine, diaré, palpitasjoner, emosjonell ustabilitet, irritabilitet og synsforstyrrelse har blitt rapportert. Hos de fleste er disse symptomene milde til moderate, men hos noen pasienter kan de være intense. De forekommer vanligvis i løpet av de første dagene etter at behandlingen er avsluttet, men det har i svært sjeldne tilfeller vært rapportert slike symptomer hos pasienter som i vanvare har glemt en dose. Normalt er disse symptomene selvbegrensende og opphører vanligvis innen to uker, selv om de hos noen pasienter kan vedvare lenger (to-tre måneder eller mer). Når behandlingen skal avsluttes er det derfor anbefalt at paroksetin seponeres gradvis over en periode på flere uker eller måneder, avhengig av pasientens behov (se pkt. 4.2).

Seksuell dysfunksjon

Selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer)/serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer) kan forårsake symptomer på seksuell dysfunksjon (se pkt. 4.8). Det er rapportert om langvarig seksuell dysfunksjon der symptomene har fortsatt etter seponering av SSRIer/SNRIer.

Natrium

Hver tablett med Seroxat inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg), og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Serotonerge legemidler

I likhet med andre SSRIer, vil samtidig administrering med serotonerge legemidler kunne føre til forekomst av 5-HT assosierte effekter (serotonergt syndrom: se pkt. 4.4). Forsiktighet anbefales og en grundigere klinisk monitorering påkreves når serotonerge legemidler (eksempelvis L-tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid, metyltioniumklorid (metylenblått), SSRIer, litium, petidin, buprenorfin, og preparater som inneholder Johannesurt – *Hypericum perforatum*)

kombineres med paroksetin. Forsiktighet bør også utvises ved bruk av fentanyl i generell anestesi eller i behandling av kronisk smerte. Samtidig bruk av paroksetin og MAO-hemmere er kontraindisert grunnet risiko for serotonergt syndrom (se pkt. 4.3).

Pimozid

Gjennomsnittlig 2,5 ganger forhøyede pimozidnivå har blitt vist i en studie med enkeltdoser av lavdose pimozid (2 mg) gitt samtidig med 60 mg paroksetin. Dette kan forklares av de kjente CYP2D6 hemmende egenskapene av paroksetin. Samtidig bruk av pimozid og paroksetin er kontraindisert ettersom pimozid har smal terapeutisk indeks og er kjent for å forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.3).

Legemidler som forlenger QT-intervallet

Risikoen for QT-forlengelse og/eller ventrikulære arytmier (feks. TdP) kan øke med samtidig bruk av andre legemidler som forlenger QT-intervallet (feks. noen antipsykotika) (se pkt. 4.4). Samtidig bruk av tioridazin og paroksetin er kontraindisert fordi paroksetin, som med andre legemidler som hemmer leverenzymet CYP450 2D6, kan øke plasmanivåene av tioridazin som kan forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.3).

Legemiddelmetaboliserende enzymer

Paroksetins metabolisme og farmakokinetikk kan påvirkes ved induksjon eller inhibisjon av legemiddelmetaboliserende enzymer.

Når paroksetin gis samtidig med et legemiddel som er kjent for å hemme legemiddelmetaboliserende enzymer, bør det vurderes å bruke doser av paroksetin i den nedre delen av doseringsområdet.

Ingen initial dosejustering er ansett som nødvendig når legemidlet blir gitt samtidig med legemidler som er kjent for å indukere legemiddelmetaboliserende enzymer (for eksempel karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin) eller med fosamprenavir/ritonavir. Dosejustering av paroksetin (enten etter initiering eller opphør av behandling med enzyminduserende legemidler) bør foretas ut i fra klinisk effekt (toleranse og virkning).

Nevromuskulære hemmere

SSRIer kan redusere kolinesteraseaktiviteten i plasma, som resulterer i en forlengelse av den nevro-muskulære blokkeringsaktiviteten til mivakurium og suksametonium.

Fosamprenavir/ritonavir

Samtidig administrering av fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg to ganger daglig med paroksetin 20 mg daglig hos friske, frivillige i 10 dager, reduserte plasmanivået av paroksetin signifikant med ca 55 %. Plasmanivået for fosamprenavir/ritonavir ved samtidig administrering av paroksetin, var det samme som referanseverdier i andre studier, noe som indikerer at paroksetin ikke hadde noen signifikant effekt på metabolismen av fosamprenavir/ritonavir. Det finnes ikke tilgjengelig data som beskriver effekter ved langtids ko-administrering av paroksetin og fosamprenavir/ritonavir utover 10 dager.

Procyklidin

Daglig administrering av paroksetin gir en signifikant økning i plasmanivå av procyklidin. Om antikolinerge symptomer ses, bør dosen av procyklidin reduseres.

Antikonvulsiva: karbamazepin, fenytoin, natriumvalproat

Samtidig bruk ser ikke ut til å ha noen effekt på farmakokinetisk/dynamisk profil hos pasienter med epilepsi.

Paroksetins hemmende effekt på CYP2D6

I likhet med andre antidepressiva, inkludert andre SSR-er, hemmer paroksetin cytokrom P450 leverenzymet CYP2D6. Inhibisjon av CYP2D6 medfører økte plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres av dette enzymet. Dette inkluderer visse trisykliske antidepressiva (for eksempel klomipramin, nortriptylin og desipramin), nevroleptika av fentiazintypen (for eksempel perfenazin og tioridazin, se pkt. 4.3 og avsnittet «Legemidler som forlenger QT-intervallet» i pkt. 4.5 over), risperidon, atomoksetin, visse type 1c antiarytmika (for eksempel propafenon og flekainid) og metoprolol. Det er ikke anbefalt å bruke paroksetin i kombinasjon med metoprolol ved hjertesvikt, på grunn av metoprolols smale terapeutiske indeks ved denne indikasjonen.

En farmakokinetisk interaksjon mellom CYP2D6-inhibitorer og tamoksifen, hvor det ble sett en reduksjon på 65-75 % i plasmanivå av endoksifen, en av de mer aktive formene av tamoksifen, er rapportert i litteratur. Redusert effekt av tamoksifen ved samtidig bruk av enkelte antidepressive SSR-er er rapportert i noen studier. Da en redusert effekt av tamoksifen ikke kan ekskluderes, bør samtidig administrasjon med en potent CYP2D6-inhibitor (inkludert paroksetin) unngås hvis mulig (se pkt. 4.4).

Alkohol

I likhet med andre psykotrope legemidler, er det anbefalt at pasienter bør unngå inntak av alkohol under behandlingen med paroksetin.

Orale antikoagulasjonsmidler

En farmakodynamisk interaksjon mellom paroksetin og orale antikoagulasjonsmidler kan forekomme. Samtidig bruk av paroksetin og orale antikoagulasjonsmidler kan føre til økt antikoagulativ aktivitet og blødningsrisiko. Paroksetin bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med orale antikoagulasjonsmidler (se pkt. 4.4).

NSAIDs og acetylsalisylsyre, og andre platehemmende midler

En farmakodynamisk interaksjon mellom paroksetin og NSAIDs/acetylsalisylsyre kan forekomme. Samtidig bruk av paroksetin og NSAIDs/acetylsalisylsyre kan føre til økt blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

Forsiktighet tilrådes hos pasienter som samtidig med SSR-er tar orale antikoagulasjonsmidler, legemidler med effekt på platefunksjonen eller andre legemidler som kan øke blødningsrisikoen (for eksempel atypiske antipsykotika som klozapin, fentiaziner, de fleste TCA, acetylsalisylsyre, NSAIDs, COX-2 hemmere) samt hos pasienter som har eller tidligere har hatt blødningsforstyrrelser eller som er predisponerte for blødninger.

Pravastatin

En interaksjon mellom paroksetin og pravastatin har blitt observert i studier som tyder på at samtidig administrering av paroksetin og pravastatin kan føre til en økning i blodsukkernivået. Pasienter med diabetes mellitus som bruker både paroksetin og pravastatin kan ha behov for dosejustering av orale antidiabetika og/eller insulin (se punkt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Enkelte epidemiologiske studier viser økt risiko for medfødte misdannelser, særlig kardiovaskulære (f.eks. ventrikel- og atriaseptumdefekt) assosiert med bruk av paroksetin i 1. trimester. Mekanismen bak dette er ukjent. Resultatene antyder at risikoen for kardiovaskulære

misfannelser hos barnet, som følge av maternal behandling med paroksetin, er mindre enn 2/100 sammenlignet med en forvent andel på ca 1/100 i den generelle befolkningen.

Paroksetin skal bare brukes under graviditet på streng indikasjon. Den behandlende lege må vurdere andre behandlingsalternativer for gravide kvinner eller kvinner som planlegger å bli gravid. Brå seponering bør unngås under graviditet (se pkt. 4.2).

Observasjonsdata indikerer en økt risiko (mindre enn dobbelt) for postpartumblødning ved ekspanering for SSRI/SNRI den siste måneden før fødsel (se punkter 4.4 og 4.8).

Nyfødte bør observeres om moren bruker paroksetin i de siste stadiene av graviditeten, spesielt i det tredje trimesteret.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte der moren har brukt paroksetin i de siste stadiene av graviditeten: Respirasjonsnød, cyanose, apné, krampeanfallet, temperatursvingninger, vanskeligheter med amming, oppkast, hypoglykemi, hypertoni, hypotoni, hyperrefleksi, tremor, nervøsitet, irritabilitet, letargi, konstant gråt, somnolens og vanskeligheter med å sove. Disse symptomene kan enten skyldes serotonerg påvirkning eller seponeringsreaksjoner. I et flertall av tilfellene starter komplikasjonene omgående eller tidlig (<24 timer) etter fødsel.

Epidemiologiske data antyder at bruk av SSRIs under graviditet, særlig bruk sent i svangerskap, kan gi økt risiko for persistent pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN). Den observerte risikoen var omtrent fem tilfeller per 1000 graviditeter. I den generelle befolkningen forekommer ett-to tilfeller av PPHN per 1000 graviditeter. I generell befolkning forekommer 1-2 tilfeller av PPHN per 1000 graviditeter.

Dyrestudier viste reproduksjonstoksisitet, men indikerte ingen direkte skadelige effekter med hensyn til svangerskapsforløpet, embryo/fosterutvikling, fødselen eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Amming

Små mengder paroksetin utskilles i morsmelk. I publiserte studier var serumkonsentrasjoner hos spedbarn som hadde fått morsmelk ikke detekterbare (<2 nanogram/ml) eller veldig lave (<4 nanogram/ml), og ingen tegn på legemiddelrelatert påvirkning ble observert hos disse barna. Amming kan vurderes, da ingen legemiddelrelatert påvirkning forventes.

Fertilitet

Dyrestudier har vist at paroksetin kan påvirke sædkvaliteten (se pkt. 5.3). *In vitro* data med humant materiale kan indikere noe effekt på sædkvaliteten. Hos mennesker er det imidlertid rapportert tilfeller med noen SSRI'er (inkludert paroksetin) der effekten på sædkvaliteten virker å være reversibel. Så langt er det ikke sett effekter på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Klinisk erfaring har vist at behandling med paroksetin ikke er assosiert med nedsatt kognitiv eller psykomotorisk funksjon. Som for alle psykoaktive legemidler, bør pasienter imidlertid være oppmerksomme på sin evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

Samtidig bruk av paroksetin og alkohol anbefales ikke, selv om paroksetin ikke forsterker den svekkende effekten alkohol har på den mentale og motoriske ferdigheten.

4.8 Bivirkninger

Noen av bivirkningene som er nevnt nedenfor kan avta i intensitet og frekvens ved fortsatt behandling, og de fører vanligvis ikke til seponering av behandlingen. Bivirkninger er listet opp nedenfor etter system organklasse og frekvens. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1000$); svært sjeldne ($<1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige: Unormale blødninger, spesielt i hud og slimhinner (inkludert ekkymoser og gynekologisk blødning), leukopeni.

Svært sjelden: Trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: alvorlige og potensielt dødelige allergiske reaksjoner (inkludert anafylaktiske reaksjoner og angioødem).

Endokrine sykdommer

Svært sjelden: Syndrom av forstyrret antidiuretisk hormonsekresjon (SIADH).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlig: Økning i kolesterolnivået, nedsatt appetitt

Mindre vanlige: endret glykemisk kontroll er rapportert hos pasienter med diabetes (se pkt. 4.4).

Sjelden: Hyponatremi

Hyponatremi har blitt rapportert hovedsaklig hos eldre pasienter, og skyldes i noen tilfeller syndrom av forstyrret antidiuretisk hormonsekresjon (SIADH).

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Somnolens, insomni, agitasjon, unormale drømmer (inkludert mareritt).

Mindre vanlige: Forvirring, hallusinasjoner.

Sjeldne: Maniske reaksjoner, angst, depersonalisering, panikkanfall, akatisi (se pkt. 4.4).

Ikke kjent: selvmordsforestilling, suicidal oppførsel, aggresjon, bruxisme.

Tilfeller av selvmordsforestilling og suicidal oppførsel har blitt rapportert ved paroksetinbehandling eller like etter behandlingsseponering (se pkt. 4.4).

Tilfeller av aggresjon er rapportert etter markedsføring.

Disse symptomene kan også skyldes den underliggende sykdommen.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Svimmelhet, tremor, hodepine, nedsatt konsentrasjon.

Mindre vanlige: Ekstrapyramidale forstyrrelser.

Sjeldne: Krampeanfall, "restless legs" syndrom (RLS).

Svært sjeldne: Serotonergt syndrom (symptomer kan inkludere agitasjon, forvirring, diaforese, hallusinasjoner, hyperrefleksi, myoklonus, skjelving, takykardi og tremor).

Tilfeller av ekstrapyramidale forstyrrelser inkludert oro-facial dystoni har blitt rapportert hos pasienter, iblant med underliggende bevegelsesforstyrrelser eller hos pasienter som brukte nevroleptika.

Øyesykdommer

Vanlig: Tåkesyn.

Mindre vanlige: mydriasis (se pkt. 4.4).

Svært sjelden: Akutt glaukom.

Sykdommer i øre og labyrint

Ikke kjent: tinnitus

Hjertesykdommer

Mindre vanlig: Sinus takykardi.

Sjelden: Bradykardi.

Karsykdommer

Mindre vanlige: Forbigående økning eller reduksjon i blodtrykk, postural hypotensjon.

Forbigående økning eller reduksjon i blodtrykk har blitt rapportert etter behandling med paroksetin, først og fremst hos pasienter med preeksisterende hypertensjon eller angst.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlig: Gjesping.

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlig: Kvalme.

Vanlige: Forstoppelse, diaré, oppkast, munntørrehet.

Svært sjelden: Gastrointestinal blødning.

Ikke kjent: mikroskopisk kolitt

Sykdommer i lever og galleveier

Sjelden: Økning i leverenzymmer.

Svært sjelden: Leverpåvirkning (slik som hepatitt, iblant assosiert med gulsott og/eller leversvikt).

Økning i leverenzymmer har blitt rapportert. Etter markedsføring har også leverpåvirkning (slik som hepatitt, iblant assosiert med gulsott og/eller leversvikt) blitt rapportert svært sjeldent.

Seponering av paroksetin bør vurderes ved langvarig forhøyelse av leverfunksjonstestverdier.

Hud-og underhudssykdommer

Vanlig: Svetting.

Mindre vanlige: Hudutslett, pruritus.

Svært sjelden: Alvorlige kutane bivirkninger (inkludert erythema multiforme, Stevens Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse), urtikaria, fotosensitivitetsreaksjoner.

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlig: Urinretensjon, urininkontinens.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært vanlig: Seksuell dysfunksjon.

Sjeldne: Hyperprolaktinemi/galaktoré, menstruasjonsforstyrrelser (inkludert menoragi, metrorragi, amenoré, forsinket- og uregelmessig menstruasjon).

Svært sjelden: Priapisme.

Ikke kjent: Postpartumblødning*

*Denne bivirkningen har blitt rapportert for den terapeutiske klassen SSRIer/SNRIer (se punkter 4.4 og 4.6).

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Sjeldne: Artralgi, myalgi.

Epidemiologiske studier, hovedsakelig utført med pasienter på 50 år og oppover, viste en økt risiko for benfrakturer hos de pasientene som fikk SSR-er og TCA-er. Mekanismen bak den økte risikoen er ukjent.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Asteni, vektøkning.

Svært sjelden: Perifere ødem.

Symptomer som er sett ved seponering av paroksetinbehandling

Vanlige: Svimmelhet, sanseforstyrrelser, søvnforstyrrelser, angst, hodepine.

Mindre vanlige: Agitasjon, kvalme, tremor, forvirring, svetting, emosjonell ustabilitet, synsforstyrrelser, palpitasjoner, diaré, irritabilitet.

Seponering av paroksetin (spesielt brå) gir vanligvis seponeringsreaksjoner. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inklusive parestesier, elektriske sjokkfølelser og tinnitus), søvnforstyrrelser (inkludert intense drømmer), agitasjon eller angst, kvalme, tremor, forvirring, svetting, hodepine, diaré, palpitasjoner, emosjonell ustabilitet, irritabilitet og synsforstyrrelse har vært rapportert.

Hos de fleste er disse symptomene milde til moderate og selvbegrensende, men hos noen pasienter kan de være alvorlige og/eller av lengre varighet. Det anbefales derfor å seponere gradvis ved å redusere dosen trinnvis når behandling med paroksetin skal avsluttes (se punkter 4.2 og 4.4).

Bivirkninger sett i kliniske studier med barn

Følgende bivirkninger ble observert:

Økt risiko for suicidal adferd (inkludert selvmordsforsøk og selvmordstanker), selvskading og økt fiendtlighet. Selvmordstanker og selvmordsforsøk ble hovedsakelig observert i kliniske studier hos ungdom med depresjon. Økt fiendtlighet forekom særlig hos barn med tvangslidelser, og spesielt hos barn under 12 år.

Ytterligere hendelser som ble observert er: nedsatt appetitt, tremor, svette, hyperkinesi, agitasjon, følelsesmessig labilitet (inkludert gråt og humørsvingninger), blødningsrelaterte bivirkninger, hovedsakelig fra hud og slimhinner.

Hendelser observert etter seponering /nedtrapping av paroksetin er: følelsesmessig labilitet (inkludert gråt, humørsvingninger, selvskading, selvmordstanker, og selvmordsforsøk), nervøsitet, svimmelhet, kvalme og abdominalsmerter (se pkt. 4.4).

Se pkt. 5.1 for mer informasjon om kliniske studier hos barn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Utifra tilgjengelig informasjon om overdosering har paroksetin en bred sikkerhetsmargin.

Erfaring med paroksetin ved overdose har antydnet at følgende har blitt rapportert, i tillegg til symptomer nevnt under pkt. 4.8, feber og ufrivillige muskelkontraksjoner. Rekonvalesens er generelt uten komplikasjoner selv når doser opptil 2000 mg har blitt tatt alene. Enkelte tilfeller av koma eller EKG-forandringer har blitt rapportert, og svært sjelden med fatalt utfall, men stort sett i forbindelse med at paroksetin ble tatt sammen med andre psykotrope legemidler, med eller uten alkohol.

Behandling

Ingen spesifikk antidot er kjent.

Behandlingen bør følge de vanlige tiltak som benyttes ved håndtering av overdose med antidepressiva. Administrasjon av 20-30 g aktivt kull kan vurderes hvis det er mulig innen de første timene etter inntak, for å redusere absorpsjon av paroksetin. Støttende behandling med hyppig monitorering av vitale tegn og nøye observasjon er nødvendig. Pasienthåndtering bør være som klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidepressiva – selektive serotoninreopptakshemmere
ATC kode: N06A B05.

Virkningsmekanisme

Paroksetin er en potent og selektiv hemmer av 5-hydroksytryptamin (5-HT, serotonin) opptak. Antidepressiv virkning og effekt i behandlingen av tvangslidelser, sosial angstlidelse/sosial fobi, generell angstlidelse, posttraumatisk stresslidelse og panikk lidelse er antatt å være relatert til dens spesifikke hemming av 5-HT opptak i hjernens nevroner.

Paroksetin er kjemisk forskjellig fra trisykliske, tetrasykliske og andre tilgjengelige antidepressiva. Paroksetin har lav affinitet til muskarinkolinerge reseptorer, og dyrestudier har kun antydnet svake antikolinerge egenskaper.

I henhold til denne selektive virkningen har *in vitro* studier antydnet at paroksetin, i motsetning til trisykliske antidepressiva, har liten affinitet til alfa1, alfa2 og beta-adrenerge reseptorer, dopamin (D2), 5-HT1 liknende, 5-HT2 og histamin (H1) reseptorer. Mangel på interaksjon med post-synaptiske reseptorer *in vitro* er dokumentert ved *in vivo* studier som demonstrerer mangel på CNS undertrykkelse og hypotensive egenskaper.

Farmakodynamiske effekter

Paroksetin nedsetter ikke psykomotorisk funksjon og gir ingen potensering av effekten av etanol.

I likhet med andre selektive 5-HT opptakshemmere, forårsaker paroksetin symptomer på overdreven 5-HT reseptorstimulering når det blir gitt til dyr som tidligere har fått monoaminoksidase (MAO)-hemmere eller tryptofan.

Atferd og EEG-studier indikerer at paroksetin er svakt aktiverende ved doser som vanligvis er høyere enn det som er nødvendig for å hemme 5-HT opptak. De aktiverende egenskapene er ikke "amfetaminliknende" av natur. Dyrestudier antyder at paroksetin er godt tolerert av det kardiovaskulære system. Paroksetin gir ingen kliniske signifikante endringer i blodtrykk, hjerterefrekvens og EKG etter administrering til friske personer.

I motsetning til antidepressiva som hemmer opptaket av noradrenalin, antyder studier at paroksetin har en mye mindre tilbøyelighet til å hemme de antihypertensive effektene til guanetidin.

I behandling av depressive lidelser viser paroksetin sammenliknbar effekt med standard antidepressiva.

Det foreligger også noe evidens for at paroksetin kan ha terapeutisk verdi hos pasienter som ikke har respondert på standard behandling.

Inntak av paroksetin om morgenen har ingen ugunstig effekt på verken kvaliteten eller varigheten av nattesøvnen. Pasienter vil mest sannsynlig få bedre nattesøvn etter hvert som de responderer på behandlingen med paroksetin.

Analyse på selvmord hos voksne

En paroksetin spesifikk analyse av placebokontrollerte kliniske utprøvningsstudier av voksne med psykiatriske lidelser, viste en høyere frekvens av suicidal oppførsel hos unge voksne (18-24 år) som var behandlet med paroksetin sammenlignet med placebo (2,19 % mot 0,92 %). Det ble ikke observert en slik økning hos eldre aldersgrupper. Hos voksne med depressive lidelser (alle aldrer), var det en økning i frekvens av suicidal oppførsel hos pasienter behandlet med paroksetin sammenlignet med placebo (0,32 % mot 0,05 %). Alle hendelsene var selvmordsforsøk. Flertallet av disse selvmordsforsøkene (8 av 11) for paroksetin var hos yngre voksne (se pkt. 4.4).

Doserespons

I studiene med fast dosering er det en flat dose-responskurve, hvilket antyder at det ikke er noen fordel med hensyn til effekt ved bruk av høyere doser enn anbefalt. Imidlertid er det noen kliniske data som tyder på at opptitrering av dosen kan være fordelaktig for noen pasienter.

Langtidseffekt

Langtidseffekten av paroksetin ved depresjon har blitt vist i en 52 ukers vedlikeholdsstudie designet med hensyn til forebygging av tilbakefall: 12 % av pasientene som fikk paroksetin (20-40 mg daglig) fikk tilbakefall, mot 28 % av pasientene i placebogruppen.

Langtidseffekten av paroksetin i behandling av tvangslidelser har blitt undersøkt i tre 24 ukers vedlikeholdsstudier designet med hensyn til forebygging av tilbakefall. En av de tre studiene oppnådde en signifikant forskjell i andel som fikk tilbakefall mellom paroksetin (38 %) sammenliknet med placebo (59 %).

Langtidseffekten av paroksetin i behandling av panikktilstander har blitt vist i en 24 ukers vedlikeholdsstudie designet med hensyn til forebygging av tilbakefall: 5 % av pasientene som fikk paroksetin (10-40 mg daglig) fikk tilbakefall, mot 30 % av pasientene i placebogruppen. Dette ble understøttet av en 36 ukers vedlikeholdsstudie.

Langtidseffekten av paroksetin i behandling av sosial angstlidelse, generalisert angstlidelse og posttraumatisk stress lidelse har ikke blitt tilstrekkelig demonstrert.

Bivirkninger i kliniske studier hos barn

I korttidsstudier (opptil 10-12 ukers varighet) hos barn og unge, ble følgende bivirkninger, med en frekvens på minst 2 % av pasientene og en minst dobbel så hyppig forekomst som placebogruppen, observert i gruppen behandlet med paroksetin: økt suicidal adferd (inkludert selvmordsforsøk og selvmordstanker), selvskading og økt fiendtlighet. Selvmordstanker og

selvmordsforsøk ble hovedsakelig observert i kliniske studier på ungdom med depresjon. Økt fiendtlighet forekom særlig hos barn med tvangslidelser, og spesielt hos de under 12 år. Ytterligere hendelser som ble observert hyppigere i paroksetingruppen sammenliknet med placebogruppen er: nedsatt appetitt, tremor, svette, hyperkinesi, agitasjon, følelsesmessig labilitet (inkludert gråt og humørsvingninger).

I studier som brukte et nedtrappingsregime ble følgende symptomer, med en frekvens på minst 2 % av pasientene og en minst dobbel så hyppig forekomst som i placebogruppen, rapportert i løpet av nedtrappingsfasen eller etter seponering av paroksetin: følelsesmessig labilitet (inkludert gråt, humørsvingninger, selvskading, selvmordstanker og selvmordsforsøk), nervøsitet, svimmelhet, kvalme og abdominalsmerter (se pkt. 4.4).

I fem studier med parallelle grupper, der behandlingsvarigheten var fra 8 uker opp til 8 måneder, var blødningsrelaterte bivirkninger, hovedsakelig fra hud og slimhinner, observert med en frekvens på 1,74 % i paroksetingruppen sammenliknet med 0,74 % i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Paroksetin absorberes godt etter oral dosering og gjennomgår førstepassasje-metabolisme. På grunn av førstepassasje-metabolisme, vil mengden paroksetin som er tilgjengelig for systemisk sirkulasjon være mindre enn mengden som ble absorbert fra gastrointestinal traktus. Delvis metning av førstepassasje-effekten og redusert plasmaclearance forekommer om belastningen på kroppen øker med høyere enkeltdoser eller ved gjentatt dosering. Dette gir uproporsjonale økninger i plasmakonsentrasjoner av paroksetin, og farmakokinetiske parametere er dermed ikke konstante. Dette resulterer i non-lineær kinetikk. Imidlertid er non-lineæriteten vanligvis liten, og begrenset til pasienter som oppnår lave plasmanivåer ved lave doser.

Systemiske steady state-nivå oppnås 7 til 14 dager etter behandlingsstart med mikstur, tabletter eller formuleringer med kontrollert frisetting. Farmakokinetikken ser ikke ut til å endres under langtidsbehandling.

Distribusjon

Paroksetin distribueres i stor grad til vev, og farmakokinetiske beregninger antyder at kun 1 % av paroksetin i kroppen residerer i plasma.

Omtrent 95 % av paroksetin er bundet til plasmaproteiner ved terapeutiske konsentrasjoner.

Ingen korrelasjon har blitt funnet mellom plasmakonsentrasjoner av paroksetin og klinisk effekt (bivirkninger og effekt).

Biotransformasjon

Hovedmetabolittene av paroksetin er polare og konjugerte oksidasjons- og metyleringsprodukter som lett utskilles. På grunn av relativt manglende farmakologiske aktivitet, er det høyst usannsynlig at de bidrar til paroksetins terapeutiske effekter.

Metabolisme innbefatter ikke paroksetins selektive virkning på neuronal 5-HT opptak.

Eliminasjon

Utskillelse av uendret paroksetin i urin er vanligvis mindre enn 2 % av dosen, mens metabolitter utgjør omtrent 64 % av dosen. Omtrent 36 % av dosen utskilles i fæces, trolig via galle, der

uforandret paroksetin utgjør mindre enn 1 % av dosen. Dermed elimineres paroksetin tilnærmet fullstendig ved metabolisme.

Metabolittene utskilles bifasisk. Først som et resultat av førstepassasje-metabolisme, og deretter kontrollert ved systemisk eliminering av paroksetin.

Halveringstiden er variabel, men er vanligvis omtrent ett døgn.

Spesielle pasientgrupper

Eldre og pasienter med nedsatt nyre-/leverfunksjon

Økte plasmakonsentrasjoner av paroksetin forekommer hos eldre pasienter, og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men plasmakonsentrasjonsområdet overlapper med det som er observert hos friske voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologiske studier har blitt gjennomført i rhesus aper og albinorotter; i begge arter er metabolismeveien liknende den som er beskrevet for mennesker. Slik som forventet med lipofile aminer, inklusive trisykliske antidepressiva, ble fosfolipidose sett hos rotter. Fosfolipidose ble ikke observert i primatstudier av opptil ett års varighet ved doser som var seks ganger høyere enn anbefalt klinisk doseringsområde.

Karsinogenese: I to års-studier gjennomført på mus og rotter hadde paroksetin ingen tumorigen effekt.

Gentoksisitet: Gentoksisitet ble ikke observert i en rekke *in vitro* og *in vivo* tester.

Reproduksjonstoksiske studier med rotte har vist at paroksetin påvirker fertiliteten hos hann- og hunnrotter, med redusert fertilitetsindeks og drektighetsrate. Hos rotter er det sett økt mortalitet og forsinket forbeining hos avkom. Den forsinkete forbeiningen er sannsynligvis relatert til toksisitet hos mordyret, og er ikke ansett å være en direkte effekt på fosteret/avkommet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat (E 341)

Natriumstivelseglykolat (Type A)

Magnesiumstearat (E 470b)

Filmdrasjering:

Hypromellose (E 464)

Makrogol 400

Polysorbat 80 (E 433)

Titandioksid (E 171)

Rødt jernoksid (E 172)*

*Kun i Seroxat 10 mg tablett

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakningsstørrelser

10 mg: Barnesikret blisterpakning (opak polyvinylklorid (PVC) der baksiden er aluminiumfolie laminert med papir.

Pakningsstørrelser: 14 og 28 tabletter

20 mg: Barnesikret blisterpakning bestående av opak polyvinylklorid (PVC) der baksiden er aluminiumfolie laminert med papir. Plastbeholdere (bokser) av polypropylen med polyetylen lokk, kan også bli brukt.

Pakningsstørrelser: 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 250 og 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline AS
Postboks 180 Vinderen
0319 Oslo
Tlf: 22 70 20 00

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 03-1911

20 mg: 00-7840

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. desember 2004 (10 mg), 11.03.1993 (20 mg)

Dato for fornyelse av markedsføringstillatelsen: 27. september 2010 (10 mg og 20 mg)

10. OPPDATERINGSDATO

01.12.2023