

5. december 2016

PRODUKTRESUMÉ

for

Edronax, tabletter

0. D.SP.NR.
09775

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Edronax

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver tablet indeholder 4 mg reboxetin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Tabletter
Hvid, rund, konvex, tablet (diameter 8 mm) med delekærv på den ene side. Tabletten er mærket med "P" på venstre side og "U" på højre side af delekærven. På bagsiden er tabletten mærket "7671".
Tabletterne kan deles i to lige store dele.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Reboxetin er indiceret ved akut behandling af depressive tilstande/major depression og vedligeholdelse af den kliniske forbedring hos patienter, som initialt har reageret på behandlingen.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Edronax er beregnet til oral brug.

Voksne:

Anbefalet terapeutisk oral dosis er 4 mg 2 gange daglig (dvs. 8 mg daglig). Fuld terapeutisk dosis kan gives fra behandlingsstart. Efter 3-4 uger kan denne dosis øges til 10 mg daglig i tilfælde af utilstrækkelig klinisk respons. Den maksimale døgndosis bør ikke overstige 12 mg/dag. Den mindste, effektive dosis er endnu ikke blevet fastlagt.

Ældre:

Der er udført kliniske studier hos ældre patienter ved doser på 2 mg 2 gange daglig. Sikkerhed og effekt er imidlertid ikke vurderet under placebokontrollerede betingelser. Som for andre antidepressiva, der ikke er undersøgt under placebokontrollerede betingelser, kan reboxetin derfor ikke anbefales.

Børn og unge under 18 år:

Edronax bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år (se pkt. 4.4).

Patienter med nyre- eller leverinsufficiens:

Begyndelsesdosis til patienter med nyre- eller leverinsufficiens bør være 2 mg 2 gange daglig. Dosis kan øges afhængigt af patientens tolerans.

4.3 Kontraindikationer

Kendt overfølsomhed over for reboxetin eller et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**Anvendelse til børn og unge under 18 år**

Edronax bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år. Selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (fortrinsvis aggression, oppositionel adfærd og vrede) blev observeret hyppigere i kliniske undersøgelser blandt børn og unge behandlet med antidepressive midler end med placebo. Hvis det under hensyntagen til kliniske behov alligevel besluttet at behandle patienter i denne gruppe, bør disse overvåges omhyggeligt for selvmordssymptomer. Desuden mangler der langtidsdata om sikkerhed hos unge med hensyn til vækst, modning og kognitiv og adfærdsmæssig udvikling.

Reboxetin er ikke blevet undersøgt i kliniske studier hos patienter med krampelidelser, og der er rapporteret sjældne tilfælde af krampeanfald i kliniske studier. Ved behandling med reboxetin bør patienter, der har haft krampeanfald i anamnesen, omhyggeligt overvåges. Behandlingen skal seponeres, hvis patienten udvikler krampeanfald.

Samtidig anvendelse af MAO-hæmmere, inklusive linezolid (et antibiotikum, som er en reversibel ikke-selektiv MAO-hæmmere) og methylenblå og reboxetin bør undgås på grund af den potentielle risiko (tyraminlignende effekt) baseret på stoffernes virkningsmekanismer.

Samtidig anvendelse af reboxetin og andre antidepressiva (tricykliske antidepressiva, MAO-hæmmere, SSRI og lithium) er ikke undersøgt i kliniske studier.

I løbet af de kliniske studier er der, som med alle antidepressiva, forekommet skift til mani/hypomani. Derfor anbefales omhyggelig overvågning af bipolære patienter.

Selvmod/selvmodstanker eller klinisk forværring

Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktive handlinger og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil der er sket en signifikant remission af sygdommen. Eftersom en bedring af depressionen måske ikke ses før efter flere ugers behandling, bør patienten følges tæt, indtil en forbedring ses. Generel klinisk erfaring viser, at selvmordsrisikoen kan stige i de tidlige helbredelsesstadier.

Patienter, der tidligere har haft selvmordsrelaterede hændelser, eller patienter, der udviser en signifikant grad af selvmordstanker eller selvmordsforsøg inden behandling, har større risiko for selvmordstanker eller for at forsøge at begå selvmord og bør følges tæt under behandlingen. En meta-analyse af placebo-kontrollerede kliniske studier af antidepressiva givet til voksne patienter med psykiatriske lidelser viste øget risiko for selvmordsadfærd hos patienter under 25 år behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebo-gruppen.

Tæt overvågning, især af patienter i højrisikogruppen, bør ledsage den medicinske behandling særlig ved behandlingsstart og dosisændringer. Patienter (og plejepersonale) bør gøres opmærksom på behovet for overvågning med henblik på forekomst af en hvilken som helst klinisk forværring, selvmordsadfærd eller -tanker samt unormale ændringer i adfærd og på, at de straks skal søge læge, hvis disse symptomer opstår.

Klinisk erfaring med reboxetin til patienter, som lider af samtidig alvorlig systemisk sygdom, er begrænset. Patienter med tegn på urinretention, prostata-hypertrofi, glaukom og tidligere hjerte-karsygdomme bør overvåges omhyggeligt.

Ved administration af højere reboxetindoser end maksimalt anbefalet, er der set ortostatisk hypotension med højere frekvens end ved de anbefalede doser. Reboxetin bør administreres med særlig forsigtighed ved samtidig indgift af lægemidler, som nedsætter blodtrykket.

Den kliniske erfaring med reboxetin til langtidsbehandling af ældre patienter er i dag begrænset. Hos denne patientgruppe er der set nedsættelse af middel-kaliumniveauet fra uge 14. Reduktionen overskred ikke 0,8 mmol/l, og kaliumniveauet kom aldrig under de normale grænser.

Der er rapporteret om tilfælde af mydriasis i forbindelse reboxetin, og der skal derfor udvises forsigtighed ved ordination af reboxetin til patienter med forhøjet intraokulært tryk eller til patienter med risiko for akut snærvinklet glaukom.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro-metabolismestudier tyder på, at reboxetin primært metaboliseres via cytochrom P450-isoenzymet CYP3A4. Reboxetin metaboliseres ikke via CYP2D6. Derfor kan potente inhibitorer af CYP3A4 (ketoconazol, nefazadon, erythromycin og fluvoxamin) forventes at øge plasmakoncentrationen af reboxetin. I et studie på raske frivillige forsøgspersoner øgede ketoconazol, en potent CYP3A4-hæmmer, plasmakoncentrationen af reboxetin-enantiomerer med ca. 50 %. På grund af reboxetins snævre terapeutiske margin har hæmning af dets elimination stor betydning. Reboxetin bør derfor ikke gives samtidig med lægemidler, der hæmmer CYP3A4, som f.eks. azol-antimykotika, macrolidantibiotika som f.eks. erythromycin eller fluvoxamin.

Der er set lave plasmakoncentrationer af reboxetin ved samtidig brug af CYP3A4 induktorer som phenobarbital og carbamazepin. Eksempler på andre CYP3A4 induktorer som kan nedsætte plasmakoncentrationen af reboxetin inkluderer, men er ikke begrænset til phenytoin, rifampicin og prikbladet perikon.

In vitro-studier har vist, at reboxetin ikke hæmmer aktiviteten af følgende P450-isoenzymer: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2E1. Farmakokinetiske interaktioner

forventes ikke med stoffer, der metaboliseres via disse enzymer. Ved koncentrationer, der er større end de klinisk anvendte, hæmmer reboxetin CYP2D6 og CYP3A4, men resultater af *in vivo*-studier tyder imidlertid på, at interaktioner med andre lægemiddelstoffer, der metaboliseres via disse enzymer, ikke er sandsynlige.

Der er ikke fundet nogen signifikant gensidig farmakokinetisk interaktion mellem reboxetin og lorazepam. Ved samtidig indgift til raske frivillige forsøgspersoner blev der iagttaget mild til moderat døsighed og kortvarig ortostatisk acceleration af hjertefrekvensen.

Reboxetin synes ikke at forstærke virkningen af alkohol på kognitive funktioner hos raske frivillige forsøgspersoner.

Samtidig anvendelse af MAO-hæmmere, inklusive linezolid (et antibiotikum, som er en reversibel ikke-selektiv MAO-hæmmere) og methylenblå og reboxetin bør undgås på grund af den potentielle risiko (tyraminlignende effekt) baseret på stoffernes virkningsmekanisme. Samtidig anvendelse af reboxetin og andre antidepressiva (tricykliske antidepressiva, MAO-hæmmere, SSRI og lithium) er ikke undersøgt i kliniske studier.

Samtidig anvendelse af sekalederivater og reboxetin kan muligvis føre til forhøjet blodtryk.

Fødeindtagelse forsinker absorptionen af reboxetin, men påvirker ikke absorptionsgraden signifikant.

Ved samtidig anvendelse af ikke-kaliumbesparende diuretika bør muligheden for hypokaliæmi overvejes, selvom der ikke findes data fra kliniske studier.

Der er ikke set kliniske signifikante interaktioner mellem fluoxetin og reboxetin i *in-vivo* flerdosis-undersøgelse med raske frivillige, men en anden virknings- og sikkerhedsprofil kan ikke udelukkes hos patienter.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der findes ingen data fra kliniske forsøg med reboxetin under graviditet. Post marketing-data på et meget begrænset antal graviditeter tyder dog på, at der ikke er nogen bivirkninger af reboxetin på fostre eller nyfødte.

Dyreforsøg viser ingen direkte eller indirekte skadelig virkning på drægtighed, embryonal/føtal udvikling eller fødsel. En vis hæmning af vækst og udvikling er set hos nyfødte rotter (se pkt. 5.3).

Reboxetin bør kun anvendes til gravide, hvis fordelene ved behandlingen af moderen opvejer de mulige risici for fostret.

Amning

Reboxetin udskilles i modermælk. Mængden af aktivt stof, der overføres til modermælk antages at være meget lille. Dog findes der ikke tilstrækkelig information til at kunne udelukke en risiko for det ammede barn. Brugen af reboxetin under amning kan overvejes, hvis de forventede fordele overstiger risikoen for barnet.

Fertilitet

Der er ingen kliniske fertilitetsdata. Dyreforsøg har ikke vist nogen effekt på fertilitetsparametere (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Mærkning.

Selvom reboxetin ikke har forårsaget kognitiv eller psykomotorisk forringelse hos raske frivillige, kan alle psykofarmaka nedsætte dømmekraft og evner. Patienter bør imidlertid advares mod at betjene maskiner og at føre motorkøretøj, indtil det med rimelighed kan fastslås, at deres ydeevne ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

Over 2100 patienter har fået reboxetin i kliniske studier. Af disse fik ca. 250 reboxetin i mindst 1 år.

Oplysningerne i skema 1 herunder sammenfatter bivirkninger, som er set hos patienter, der blev behandlet med reboxetin i placebo-kontrollerede studier over 8 uger eller mindre.

Skemaet indeholder også bivirkninger, som er set efter markedsføring (hyppighed er ikke kendt).

Skema 1: Bivirkninger

Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 og <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1000 og <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
<i>Metabolisme og ernæring</i>				
	Nedsat appetit			Hyponatriæmi
<i>Psykiske forstyrrelser</i>				
Søvnløshed	Agitation*, angst*			Aggressiv adfærd, hallucination, selvmordstanker og selvmordsadfærd**
<i>Nervesystemet</i>				
Svimmelhed	Hovedpine, paræstesi*, akatisi, dysgeusi			
<i>Øjne</i>				
	Akkomodationsfor- styrrelser	Mydriasis*	Glaukom*	Forhøjet intraokulært tryk
<i>Øre og labyrint</i>				
		Vertigo		
<i>Hjerte</i>				
	Takykardi, palpitationer			
<i>Vaskulære sygdomme</i>				
	Vasodilatation, hypotension, hypertension*			Perifer kuldefornemmelse, Raynaud's syndrom
<i>Mave-tarm-kanalen</i>				
Mundtørhed, forstoppelse, kvalme*	Opkastning*			

<i>Hud og subkutane væv</i>				
Hyperhidrose	Udslæt*			Allergisk dermatitis
<i>Nyrer og urinveje</i>				
	Fornemmelse af ufuldstændig blæretømning, urinvejsinfektion, dysuri, urinretention			
<i>Det reproduktive system og mammae</i>				
	Erektile dysfunktion, smerter ved ejakulation, forsinket ejakulation			Testikelsmerter
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>				
	Kuldegysninger			Irritabilitet

* disse bivirkninger er også set efter markedsføring

** Tilfælde af selvmordstanker og selvmordsadfærd er rapporteret under behandling med reboxetin eller kort efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

I placebo-kontrollerede studier over 8 uger eller mindre, blev der set bivirkninger hos mere end 80 % af patienterne, der blev behandlet med reboxetin og hos ca. 70 % patienterne, der blev behandlet med placebo. Seponeringshyppigheden på grund af bivirkninger var henholdsvis 9 % og 5 % for reboxetin- og placebobehandlede patienter.

143 reboxetinbehandlede og 140 placebobehandlede voksne patienter deltog i et placebo-kontrolleret langtidsstudie for at belyse langtidsolerabilitet. Bivirkninger ved langtidsbehandling forekom hos 28 % af de reboxetinbehandlede patienter og 23 % af de placebobehandlede patienter, og førte til seponering af behandling i hhv. 4 % og 1 % af tilfældene. Der var samme risiko for udvikling af individuelle hændelser med reboxetin og placebo. I langtidsstudierne forekom ingen individuelle hændelser, som ikke også var set ved korttidsbehandling.

I kontrollerede korttidsstudier hos patienter med depression, blev der ikke observeret nogen klinisk signifikant forskel mellem kønnene på frekvensen af behandlingsrelaterede symptomer, med undtagelse af de urologiske (som f.eks. fornemmelse af ufuldstændig blæretømning, dysuri og vandladningsfrekvens), som blev rapporteret med en højere procent hos de mandlige reboxetinbehandlede patienter (31,4 % [143/456]) end hos de kvindelige reboxetinbehandlede patienter (7,0 % [59/847]). I modsætning hertil var frekvensen af de urologiske hændelser den samme blandt placebobehandlede mænd (5,0 % [15/302]) og kvinder (8,4 % [37/440]).

Blandt ældre var frekvensen af samtlige bivirkninger, såvel som af individuelle hændelser, ikke højere end nævnt ovenfor.

I kliniske studier før markedsføring, er der set symptomer ved seponering hos ca. 5 % af patienterne, der blev behandlet med reboxetin og hos ca. 4% af patienterne, der blev behandlet med placebo. Efter markedsføring har der været enkelte spontane rapporter om

bivirkninger ved seponering, herunder hovedpine, svimmelhed, nervøsitet og kvalme. Der har dog ikke været noget ensartet mønster i disse tilfælde.

I de korttidsstudier af depression hvor hjertefrekvensen blev vurderet med EKG, blev reboxetin forbundet med en gennemsnitlig øgning af hjertefrekvensen på 6-12 slag/min, sammenlignet med placebo.

I alle kontrollerede korttidsstudier af depression var den gennemsnitlige pulsændring (i slag/min) for reboxetinbehandlede patienter 3,0, 6,4 og 2,9 i hhv. stående, siddende og liggende stilling, sammenlignet med 0,0 og -0,5 for placebobehandlede patienter i tilsvarende stillinger. I de samme studier ophørte 0,8 % af de reboxetinbehandlede patienter med lægemidlet på grund af takykardi sammenlignet med 0,1 % af de placebobehandlede patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

De akutte toksicitetsstudier på dyr tyder på en meget lav toksicitet med en bred sikkerhedsmargen med hensyn til farmakologisk aktive doser. Kliniske tegn og dødsårsag er relateret til CNS-stimulation (hovedsageligt krampesymptomer).

I de kliniske studier blev der i få tilfælde indgivet højere doser til patienter end anbefalet (12 - 20 mg/dag) i en periode på nogle få dage til nogle uger: Bivirkningerne omfatter postural hypotension, angst og hypertension. Ældre kan være særligt følsomme over for overdosering.

I de kliniske forsøg før markedsføring var der 5 tilfælde af overdosering med reboxetin alene eller i kombination med andre farmakologiske midler. Mængden af indtaget reboxetin som eneste middel var 52 mg for én patient og 20 mg i kombination med andre midler for en anden patient. De resterende 3 patienter indtog en ukendt mængde reboxetin. Alle 5 patienter kom sig fuldstændigt. Der er ingen rapporter om unormalt EKG, koma eller krampeanfald efter overdosering med reboxetin alene.

Efter markedsføring har der været få rapporter om overdosering hos patienter, der har taget reboxetin alene. Ingen af disse har været fatale. Overdosering uden fatal udgang er rapporteret for patienter, der har taget op til 240 mg reboxetin. En fatal overdosering er blevet rapporteret for en patient, der indtog reboxetin sammen med amitriptylin (ukendt dosis).

I tilfælde af overdosering anbefales monitorering af hjertefunktion og vitale parametre. Generel symptomatisk understøttende og/eller emetisk behandling kan være nødvendig.

4.10 Udlevering B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC kode: N 06 AX 18. Andre antidepressiva.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Reboxetin er en meget selektiv og potent hæmmer af noradrenalinreuptake. Det har kun en svag virkning på 5-HT-reuptake og påvirker ikke optagelsen af dopamin.

Hæmning af noradrenalinreuptake og den heraf følgende stigning i noradrenalinmængde i synapsespalterummet samt modifikation af noradrenerg transmission er blandt de mest relevante virkningsmekanismer for kendte antidepressiva.

In vitro forsøg har vist, at reboxetin ikke har signifikant affinitet til adrenerge receptorer (α_1 , α_2 , β) og muscarinreceptorer. For andre antidepressiva er antagonisme til disse receptorer beskrevet som værende forbundet med kardiovaskulære, anticholinerge og sedative bivirkninger.

Reboxetin har ingen *in vitro* bindingsaffinitet til hverken α_1 - eller α_2 -adrenerge receptorer, men en funktionel interferens med α -adrenerge receptorer *in vivo* ved høje doser kan ikke udelukkes.

I en post hoc stratificeret analyse af data fra 11 placebo-kontrollerede studier med 2400 patienter ses ingen statistisk forskel i respons-rate på primær endepunkt (Hamilton Depressionsskala 21 (HAM-D)) for reboxetin vs placebo hos patienter med mild til moderat alvorlig depression. Der ses tydelig virkning hos patienter med alvorlig til meget alvorlig depression. På baggrund af disse studier er data begrænsede for anvendelse af reboxetin til patienter med mild til moderat depression.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Maksimumniveauer på ca. 130 ng/ml ses indenfor 2 timer efter oral indgift af en enkelt 4 mg dosis reboxetin til raske frivillige, forsøgspersoner. Data tyder på, at den absolutte biotilgængelighed er mindst 60 %.

Reboxetinplasmaniveauet falder monoeksponentielt med en halveringstid på ca. 13 timer. Steadystate betingelser ses indenfor 5 dage. Der ses lineær farmakokinetik ved orale enkelt doser i det klinisk anbefalede dosisinterval.

Lægemidlet synes at være fordelt i legemets vandfase. Reboxetins plasmaproteinbinding er hos unge 97 % og hos ældre 92 % (med mærkbart højere affinitet til α_1 acid glycoprotein end til albumin) uden signifikant koncentrationsafhængighed af lægemidlet.

Reboxetin metaboliseres *in vitro* primært via cytokrom P450 3A (CYP3A4). *In vitro*-forsøg har vist, at reboxetin ikke hæmmer aktiviteten af følgende isoenzymer af cytokrom P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2E1. Reboxetin hæmmer både CYP2D6 og CYP3A4 med lav bindingsaffinitet, men har ikke vist nogen effekt på *in vivo*-clearance af lægemidler, der metaboliseres via disse enzymer. Reboxetin skal ordineres med forsigtighed, hvis der samtidig ordineres en potent CYP3A4-hæmmer.

Mængden af udskilt radioaktivitet i urinen udgør 78 % af en mærket dosis. Selv om der overvejende er uomdannet lægemiddelstof i den systemiske cirkulation (70 % af total radioaktivitet, som AUC), udskilles kun 10 % af dosis som uomdannet lægemiddelstof i

urinen. Dette tyder på, at biotransformation styrer den overordnede elimination af reboxetin, og at udskillelse af metabolitter begrænses af deres dannelse. De primære metaboliseringsveje, der er identificeret, er 2-O-dealkylering, hydroxylering af ethoxyphoxyringen, og oxidering af morfolin-ringen, efterfulgt af partiel eller fuldstændig glucuro- eller sulfokonjugation.

Lægemidlet findes som en racemisk blanding (begge enantiomere er aktive i forsøgsmodeller): Der er ikke set chiral inversion eller omvendt farmakokinetisk interferens mellem enantiomererne. Plasmaniveauet for den mere potente SS-enantiomer er ca. 2 gange lavere og urinudskillelsen 2 gange højere end værdierne for den anden enantiomer. Der er ikke set signifikante forskelle i de terminale halveringstider for de 2 enantiomere.

Hos patienter med nyreinsufficiens og leverinsufficiens ses en næsten fordobling af den systemiske eksponering og af halveringstiderne. En tilsvarende eller noget større forøgelse (3 gange) af den systemiske eksponering forekommer også hos ældre patienter sammenlignet med unge raske frivillige forsøgspersoner.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Reboxetin inducerer ikke genmutationer i bakterielle eller mammale celler *in vitro*, men inducerer kromosomaberrationer i humane lymfocytter *in vitro*. Reboxetin forårsager ikke DNA-beskadigelse i gærceller eller i rottehepatocytter *in vitro*. Reboxetin forårsager ikke kromosombeskadigelse i en *in vivo* micronucleustest med mus, og øger ikke forekomsten af tumorer i carcinogenicitetsforsøg på mus eller rotter.

Hæmosiderose er kun set i toksicitetsstudier med rotter.

Dyreforsøg har ikke vist nogen teratogen effekt eller anden effekt af lægemidlet på reproduktionsevne. I fertilitetsforsøg med rotter ændrede reboxetin i orale doser på op til 90 mg/kg/dag hverken parringsmønstre, fertilitet eller den generelle reproduktionsevne.

Doser, som forårsagede plasmakoncentrationer inden for det terapeutiske område for mennesker, inducerede en hæmning i vækst og udvikling samt langtidsadfærdsmæssige ændringer hos rotteafkom.

Reboxetin udskilles i modermælken hos rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Cellulose, mikrokrySTALLINSK. Calciumhydrogenphosphat dihydrat. Crospovidon. Silica, kolloid. Magnesiumstearat.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25°C.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Brune glas, type III, lukket med et sikkerhedsskruelåg af aluminium med et underlåg af polyethylen, eller uigennemsigtig blisterpakning af aluminium-PVDC/PVC-PVDC.

Hver pakning indeholder: 10, 20, 50, 60, 100, 120, og 180 tabletter i blister samt 60 tabletter i glasbeholder.

Multipakker med 3×60, 5×60 og 10×60 tabletter i blister og 3×60, 5×60 og 10×60 tabletter i glasbeholder.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

4 mg: 18984

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

11. december 1997

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

5. december 2016