Statens legemiddelverk
Norwegian Medicines Agency

Nytt om legemidler

www.legemiddelverket.no Årgang 24 Nummer 6 Oktober 2001

Sporanox kan utløse hjertesvikt

• • • side 4

Feilpakking av legemidlet Mestinon

• • • side 5

Risiko for blodpropp ved bruk av p-piller

• • • side 6

Bivirkninger og interaksjoner

3 • **Cox-2-hemmere og alvorlige gastrointestinale bivirkninger**
Leger må sette seg godt inn i preparatomtalen.

4 • **Sporanox**
Kan utløse hjertesvikt.

4 • **Benefix – EU-erklæring uten følger for Norge**
Store mangler i tre kliniske pivotale studier.

5 • **Åtvaring til pasientar**
Feilpakking av lækjemidlet Mestinon.

5 • **Rettelse**
«Legemiddelbivirkninger i Norge 1999–2000».

6 • **Tredjegenerasjons p-piller og risiko for blodpropp**
EU-erklæring får liten konsekvens for bruk av p-piller i Norge.

7 • **Erklæring fra komitéen for legemidler til mennesker**
CPMP avslutter vurderingen av tredjegenerasjon perolale kombinasjonsantikonsepsjonsmidler og risiko for venøs tromboembolisme.

Terapi

8 • **Oppdatering av terapianbefaling**
Behandling av multippel sklerose.

Preparatnytt

10 • **Nye preparater**
Preparatomtaler, nye virkestoff, legemiddelformer, styrker mv.

38 • **Endringer**
Indikasjonsendringer, endrede utleveringsbestemmelser og rekvireringsregler mv.

39 • **Avregistreringer**
Preparater utgått fra markedet.

40 • **Rettelser**
Rettelser til Nytt om legemidler.

Publikasjoner

43 • **Publikasjoner fra Statens legemiddelverk 2001 og Statens legemiddelkontroll 2000**

Nytt om legemidler

Utgitt av Statens legemiddelverk
Sven Oftedals vei 6, 0950 Oslo
Telefon sentralbord: 22 89 77 00
Telefon redaksjon: 22 89 77 26
Telefaks: 22 89 77 99
E-post redaksjon: redaksjonen@legemiddelverket.no

Ansvarlig redaktør
direktør Gro Ramsten Wesenberg

Redaksjon
informasjonsrådgiver Yngvil Andersen
seniorrådgiver William Bredal
førstekonsulent Solrun Drejer
mediekoordinator Britt Randi Hanssen
informasjonssjef Tor-Arne Berg Vilnes

Opplag: 28 400
Grafisk utforming: Uniform og Statens legemiddelverk
Dekorfoto: Laszlo Borka
Papir: 70 g Munken Elk
Sats og trykk: Optimal a.s
Distribusjon: Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon

Abonnementet er gratis. Bestilling av abonnement og melding om ny adresse rettes til:
Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon
att. Rita Eklund
Postboks 6 Leirdal
1008 Oslo
Telefon: 22 30 50 06
Telefaks: 22 30 50 66

ISSN 0807-1063

Ettertrykk tillatt med kildeangivelse.

Preparatomtaler i dette nummeret:

- **Agenerase (amprenavir)**
  Nytt antiviralt middel.
- **Relpax (eletriptan)**
  Ny selektiv $5HT_1$ reseptorangonist.
- **Revia (naltreksonhydroklorid)**
  Ny spesifikk opiatantagonist.
- **Simdax (levosimendan)**
  Nytt hjertestimulerende middel.
- **Xeloda (kapecitabin)**
  Nytt cytostatikum (antimetabolitt).

Cox-2-hemmere og alvorlige gastrointestinale bivirkninger:

Leger må sette seg godt inn i preparatomtalen

I løpet av 2000 kom to ikke-steroide antiinflammatoriske midler, celecoksib (Celebra «Pharmacia» og «Pfizer») og rofecoksib (Vioxx «MSD»), som selektivt hemmer enzymet cyklooksygenase-2 (cox-2), på det norske markedet. Cox-2-hemmere blokkerer hovedsakelig cox-2-isoformen av cyklooksygenase-enzymet, mens det i mindre grad affekterer cox-1-isoformen. Hemming av cox-1 antas å være en sentral årsak til de gastrointestinale bivirkningene av de tradisjonelle ikke-steroide antiinflammatoriske midlene (NSAIDs).

Erfaring med bruk av cox-2-hemmere etter markedsføring tyder på at selv om faren for alvorlige gastrointestinale bivirkninger synes å være noe redusert sammenlignet med tradisjonelle NSAIDs, er det en økt risiko sammenlignet med placebo. Statens legemiddelverk har i den perioden celecoksib og rofecoksib har vært på det norske markedet fått rapportert fem tilfeller av blødende magesår, hvorav ett med dødelig utgang, i forbindelse med bruk av celecoksib. Ved bruk av rofecoksib er det rapportert åtte blødende magesår, hvorav én hendelse med dødelig utgang.

I «Felleskatalog 2001» er omtalen av Vioxx ikke fullstendig. Faren for alvorlige gastrointestinale bivirkninger er ikke omtalt. Det kommer heller ikke frem at Vioxx kan gi alvorlige allergiske reaksjoner allerede ved første gangs bruk. Legemiddelverket mener det er viktig at norske leger er oppmerksomme på at til tross for at risikoen for alvorlige gastrointestinale bivirkninger synes å være noe redusert ved bruk av de nye cox-2-hemmerne, er det fortsatt en risiko for alvorlige komplikasjoner forbundet med bruk av disse. Dette gjelder særlig hos eldre pasienter og pasienter som tidligere har hatt alvorlige gastrointestinale bivirkninger som perforasjoner, ulcerasjoner eller blødninger.

På denne bakgrunn ønsker Legemiddelverket at norske leger setter seg grundig inn i preparatomtalen for disse legemidlene. Fullstendige preparatomtaler er lagt ut på Legemiddelverkets vevtjeneste og trykket i Nytt om legemidler (1, 2). Det er også laget retningslinjer for bruk av disse legemidlene (3).

Legemiddelverket ber norske leger være nøye med å rapportere bivirkninger ved Vioxx og Celebra.

Pernille Harg, forsker
pernille.harg@legemiddelverket.no
Seksjon for medisinsk etterkontroll

Litteratur:

1. Preparatomtale for Vioxx. Nytt om legemidler 2000; 3: 59-62.
2. Preparatomtale for Celebra. Nytt om legemidler 2000; 4: 7–11.
3. National Institute for Clinical Excellence (UK): Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis (http://www.nice.org.uk/pdf/coxiifullguidance.pdf (2001-09-21).

Denne artikkelen er tidligere publisert på http://www.legemiddelverket.no/bivirk/prepfok/cox-2.htm (2001-08-24)

Sporanox:

Kan utløse hjertesvikt

Sporanox kapsler «Janssen-Cilag» (itrakonazol) er et legemiddel til systemisk behandling av candidavaginitt resistent mot lokal behandling.

Nye studier har vist at itrakonazol kan redusere hjertemuskelens kontraksjonskraft (negativ inotrop effekt). Effekten på hjertet er observert når itrakonazol ble gitt intravenøst til friske forsøkspersoner. Det kan ikke utelukkes at negativ inotrop effekt kan oppstå også når legemidlet gis peroralt til pasienter med candidainfeksjoner. Preparatomtalen for Sporanox er nå oppdatert i henhold til dette.

I USA er det meldt et 50-talls tilfeller av hjertesvikt hos pasienter som har brukt Sporanox-kapsler. De rapporterte tilfellene gjelder hovedsakelig pasienter behandlet over lengre tid på grunn av neglesopp (ikke godkjent indikasjon i Norge). Legemiddelverket anbefaler likevel at itrakonazol benyttes med stor forsiktighet hos pasienter med nedsatt funksjon av venstre ventrikkel eller symptomatisk hjertesvikt. Mulig risiko ved behandlingen bør vurderes mot hvor nødvendig bruken av itrakonazol er. Pasientene bør ved oppstart av behandlingen informeres om symptomer på hjertesvikt og følges nøye opp under behandlingen. Hvis det oppstår symptomer på hjertesvikt eller forverret hjertesvikt, bør behandlingen stanses.

Kalsiumblokkere kan ha negativ inotrop effekt som kan forsterke tilsvarende effekt av itrakonazol, samtidig som itrakonazol kan hemme metabolismen av kalsiumblokkere. Det må derfor utvises forsiktighet ved samtidig bruk av itrakonazol og kalsiumblokkere.

Legemiddelverket minner også om at itrakonazol er en potent hemmer av leverenzymer i CYP 3A-familien, og derfor kan påvirke metabolismen av en lang rekke legemidler. Før bruk av itrakonazol bør legen nøye vurdere risikoen for interaksjoner på bakgrunn av preparatomtalen.

Pernille Harg, forsker
pernille.harg@legemiddelverket.no
Seksjon for medisinsk etterkontroll

- Fullstendig preparatomtale finner du på http://www.legemiddelverket.no/bivirk/prepfok/sporanox.htm

Denne artikkelen er tidligere publisert på http://www.legemiddelverket.no/bivirk/prepfok/sporanox.htm (2001-09-26)

Benefix – EU-erklæring uten følger for Norge

Komitéen for legemidler til mennesker i den europeiske legemiddelkontrollen (CPMP) anbefaler at alle nye pasienter som skal behandles med Benefix, følges i et intensivt overvåkningsprogram, et såkalt registreringsprogram. I tillegg skal det settes i gang to nye kliniske studier. Benefix er et humant rekombinant, faktor IX, og brukes til behandling av pasienter med hemofili B.

CPMP kommer med disse anbefalingene etter at en «Good Clinical Practise» (GCP)-inspeksjon avdekket store mangler i to av de totalt tre kliniske pivotale studier som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen.

Benefix har vært på markedet i USA fra 1997 og i Europa fra 1999.

Benefix brukes ikke i Norge og denne EU-erklæringen vil dermed ikke ha noen konsekvens for behandling av hemofilipasienter i Norge.

Åtvaring til pasientar:

Feilpakking av lækjemidlet Mestinon

Feilpakking av lækjemidlet Mestinon gjer at det kan liggje tablettglas med tablettar som inneheld 60 mg i esker som er merka 10 mg. Merkelappen på glasa er rett, men teksten på eska er feil. To slike tilfelle er oppdaga i Finland. Mestinon er importert til Noreg frå det same partiet som det er oppdaga feil med i Finland.

Lækjemiddelverket ber alle pasientar som nyttar Mestinon om å sjekke tablettglaset for å vere tryggje på at dei har fått tablettar med rett styrke. Dersom pasientane er i tvil, ber Lækjemiddelverket om at pasientane tek kontakt med lækjaren sin eller apoteket, før dei tek fleire tablettar.

Mestinon blir særleg brukt mot muskelsjukdomen myasthenia gravis, i tillegg til slapp tarmmuskulatur og urinblære. I verste fall kan feilpakkinga føre til at pasientar kan ta for stor dose. Dette kan vere alvorleg for dei pasientane det gjeld.

Lækjemiddelverket kjenner ikkje til at nokon pasientar har fått utlevert pakningar med feil styrke i Noreg. Pakningar med feil styrke skal byttast på apoteket.

Kontaktpersonar:

Steinar Madsen, overlækjar,
Seksjon for medisinsk etterkontroll
steinar.madsen@legemiddelverket.no
Kristin Bjartveit, seksjonssjef/lækjar,
Seksjon for medisinsk utredning
kristin.bjartveit@legemiddelverket.no

Mestinon blir marknadsført i Norden av Medilink. Spørsmål kan rettast til NDA Regulatory Service AB, Sverige: Lars-Helge Strömquist, telefon +46 8 590 778 00

Denne artikkelen er tidligare publisert på http://www.legemiddelverket.no/presse/pressemeldinger/pm2001-09-20.htm (2001-09-21)

Rettelser til «Legemiddelbivirkninger i Norge 1999–2000». Nytt om legemidler 2001;04: 8–12.

Tabell 5: Summene for 1999 og 2000 er byttet om.
Tabell 6: 2000-tallene ble brukt for 1999.

Følgende tabeller er riktige.

Tabell 6: Fordeling av bivirkninger på organer og reaksjoner.

Reaksjon/organ (de 9 hyppigste)	1999 Antall:	%	2000 Antall:	%
Generelle	240	16	313	16
Hud	205	14	302	15
Mage/tarm	245	16	275	14
Nervesystemet	175	12	239	12
Hjerte/kar	159	11	200	10
Psykiske	92	6	129	6
Luftveier	58	4	119	6
Blod	101	7	117	6
Lever/galle	55	4	68	3

Tabell 5: Fordeling av meldte bivirkninger på legemidlenes ATC-grupper.

ATC-gruppe (1)		1999 Antall:	%	2000 Antall:	%
Nervesystemet	N	219	27	324	24
Muskler og skjelett	M	137	15	183	15
Blod og bloddannende organer	B	145	13	152	16
Antineoplastiske og immunmodulerende midler	L	60	11	131	7
Hjerte og kretsløp	C	110	9	109	12
Antiinfektiva til systemisk bruk	J	89	6	76	10
Urogenitalsystem og kjønnshormoner	G	47	5	65	5
Fordøyelsesorganer og stoffskifte	A	43	4	48	5
Varia	V	20	4	45	2
Respirasjonsorganer	R	17	2	22	2
Hormoner til systemisk bruk, ekskl. kjønnshormoner	H	10	2	19	1
Dermatologiske midler	D	9	1	16	1
Antiparasitære midler, insektícider og insektmidler	P	7	1	15	1
Sanseorganer	S	8	0	5	1
Naturlegemiddel	W	0	0	4	0
Sum (2)		**921**	**100**	**1214**	**100**

(1) ATC: Anatomisk-terapeutisk-kjemisk legemiddelklassifikasjon.
(2) Summen overstiger antallet enkeltmeldinger fordi en pasient kan ha hatt bivirkninger av flere legemidler samtidig.

Tredjegenerasjons p-piller og risiko for blodpropp:

EU-erklæring får liten konsekvens for bruk av p-piller i Norge

Blodpropp er en sjelden bivirkning av p-piller, men det har lenge vært kjent at kvinner som tar p-piller av kombinasjonstypen (inneholder både østrogen og gestagen) har to til fire ganger økt risiko for blodpropp sammenlignet med kvinner som ikke tar p-piller. I absolutte tall betyr dette følgende:

- dersom 10 000 friske kvinner bruker p-piller i ett år, vil 2–4 kvinner få blodpropp forårsaket av p-piller
- dersom 1 million friske kvinner bruker p-piller i ett år, vil 2–4 dødsfall skyldes p-piller

Disse tallene viser at blodpropp assosiert med p-pillebruk er en meget sjelden tilstand hos ellers friske kvinner.

I 1995 ble det publisert fire epidemiologiske studier som kunne tyde på at risikoen for venøs trombose (VTE) på såkalte tredjegenerasjon kombinasjons-p-piller som inneholder gestagenene desogestrel eller gestoden var høyere enn risikoen ved bruk av andregenerasjons p-piller som inneholder gestagenet levonorgestrel.
I Norge har vi kun en tredjegenerasjons p-pille på markedet (Marvelon).

På dette grunnlag innførte daværende Statens legemiddelkontroll i 1995 restriksjoner i forskrivning av tredjegenerasjons-p-pillen Marvelon i Norge slik at den fikk andrelinjeindikasjon: «Peroral antikonsepsjon når andre perorale prevensjonsmidler ikke anses egnet.» De aller fleste andre land i Europa har ikke hatt denne innskrenkede indikasjonen på tilsvarende p-piller.

Komitéen for legemidler til mennesker (CPMP), der Norge er representert med to medlemmer, har siden 1995 hatt en løpende vurdering av risiko for venøs trombose på p-piller. Resultatet av en langvarig og grundig utredning ble offentliggjort 28. september.

EU-erklæringen konkluderer med at risikoen for venøs trombose er høyere på tredjegenerasjons p-piller sammenliknet med andregenerasjons. Mens hyppigheten av blodpropp hos de som bruker p-piller med levonorgestrel, er beregnet til ca. to tilfeller per 10 000 kvinneår, er hyppigheten med p-piller som inneholder desogestrel eller gestoden beregnet til ca. 3–4 tilfeller per 10 000 kvinneår. Det anbefales derfor at man tar hensyn til denne økte risiko når en skal foreskrive kombinasjons-p-pille for første gang.

Rapporten konkluderer imidlertid med at det ikke er noen grunn for kvinner som allerede bruker kombinasjons-p-pille, uansett merke, til å slutte på grunn av disse funnene.

Uttalelsen fra CPMP vil sannsynligvis få konsekvenser for bruk av p-piller i resten av Europa, men det vil ha liten konsekvens i Norge da vi allerede har innskrenket indikasjon.

P-piller – hva er hva?

- P-piller består av to komponenter: østrogen og gestagen.
- Forskjell i gestagenkomponenten er bakgrunnen for inndeling i første-, andre- og tredjegenerasjons p-piller.
- Førstegenerasjons-p-piller inneholdt store doser østrogen, og er ikke lenger i bruk.
- Tredjegenerasjons p-piller inneholder gestagenet desogestrel eller gestodene.
- I Norge har vi kun en tredjegenerasjons p-pille, og det er Marvelon.

Kontaktperson:
Else Høibraaten, dr. med, seksjonssjef
Seksjon for klinisk legemiddelutprøving
else.hoibraaten@legemiddelverket.no

Se også:

- Erklæring fra EUs vitenskapelige legemiddelkomité, side 7.

P-piller i Norge

2. generasjon	3dje generasjon	Ikke klassifisert*
Microgynon	Marvelon	Yasmin
Trinordiol		Eugynon
Trionetta		Cilest
Follimin		
Synfase (35 µg østrogen)		

*= Yasmin, Eugynon og Cilest inneholder en gestagenkomponent som ikke er klassifisert som andre- eller tredjegenerasjon. Disse p-pillene vet vi altså lite om når det gjelder risiko for venøs trombose.

I tillegg finnes det i Norge en rekke minipiller, og erklæringen fra CPMP gjelder ikke disse minipillene (Conludag, Exluton, Mikroluton,)

• • •

Denne artikkelen er tidligere publisert på http://www.legemiddelverket.no/nyheter/p-pillerinorge2001-09-28.htm (2001-09-28)

Erklæring fra Komitéen for legemidler til mennesker (CPMP):

CPMP avslutter vurderingen av tredje-generasjon perorale kombinasjons-antikonsepsjonsmidler og risiko for venøs tromboembolisme

Komitéen for legemidler til mennesker (CPMP) har i dag offentliggjort resultatet av vurderingen av risiko for venøs tromboembolisme ved bruk av såkalte tredje-generasjon kombinasjons-p-piller som inneholder gestagenet desogestrel eller gestoden (mono-, bi- eller trifasisk formulering).

CPMP-erklæringen er resultatet av en fortløpende vurdering som begynte i 1995 med utgangspunkt i tre uavhengige epidemiologiske studier som viste økt risiko for venøs tromboembolisme ved bruk av kombinasjons-p-piller som inneholder desogestrel eller gestoden sammenlignet med kombinasjons-p-piller som inneholder gestagenet levonorgestrel.

Det europeiske kontor for legemiddelvurdering (EMEA) har tidligere utgitt offentlige kunngjøringer fra CPMP i 1995, og også i 1996 og 1997 da nye data tilkom. I tillegg til de innledende studiene, har CPMP vurdert ytterligere epidemi-ologiske studier og studier om koagula-sjonsmekanismer. CPMP har tatt hensyn til alle tilgjengelige opplysninger som forelå opp til midten av september 2001 ved denne vurderingen.

I den offentlige evalueringsrapporten konkluderer CPMP slik:

- Venøs tromboembolisme er en sjelden bivirkning av alle kombinasjons-p-piller. Risikoen er lav, og generelt forblir ba-lansen mellom fordel og risiko gunstig for alle tilgjengelige kombinasjons-p-piller. Det er derfor ingen grunn for kvinner som bruker kombinasjons-p-pille, uansett merke, til å slutte å ta den pga. disse funnene.
- På grunnlag av nøye vitenskapelig vurderinger er det vist at kvinner som bruker kombinasjons-p-piller som inneholder desogestrel eller gestoden og 30 mg etinyløstradiol, har litt høyere risiko for venøs tromboembolisme enn kvinner som bruker kombinasjons-p-piller som inneholder levonorgestrel med samme mengde etinyløstradiol. For kombina-sjons-p-piller som inneholder desoge-strel eller gestoden og 20 mg etinyløstra-diol, tyder de epidemiologiske data ikke på at disse har lavere risiko for venøs tromboembolisme enn de som inneholder 30 mg etinyløstradiol.
- Det er økt risiko for venøs tromboembolisme det første året en kvinne bruker en kombinasjons-p-pille. Effekten av den relative risikoen for venøs tromboembolisme ved bruk av kombinasjons-p-piller som inneholder desogestrel eller gestoden sammenlignet med de som inneholder levonorgestrel på antallet ekstra tilfeller, blir størst i det første året en kvinne bruker en kombinasjons-p-pille. Dette må det tas hensyn til når en kombinasjons-p-pille forskrives og brukes for første gang.
- Den økte risikoen for venøs tromboembolisme ved bruk av kombinasjons-p-piller er mindre enn risikoen for venøs tromboembolisme ved graviditet.

Angående risikoen for venøs tromboembolisme, vil CPMP minne helsepersonell om at kontraindikasjoner for bruk av kombinasjons-p-piller blant annet er eksisterende eller tidligere venøs tromboembo-lisk sykdom og tidligere eller nylig gjennomgått hjerteinfarkt eller hjerneslag.

Kjente risikofaktorer som det må tas hensyn til ved forskrivning av kombinasjons-p-piller, er blant annet adipositas, barseltiden, nylig gjennomgått operasjon og familieanamnese på venøs trombose. I tillegg bør seponering av kombinasjons-p-piller vurderes ved operasjon eller sengeleie.

Etter vurdering av alle mulige sikkerhetsregler, anbefaler CPMP endring av de relevante avsnittene i forskrivningsinformasjonen for nasjonale markedsføringsstillatelser slik at de gjenspeiler resultatet av denne vitenskapelige vurderingen. Anbefalingene finnes i sin helhet i den offentlige vurderingsrapporten.

For ytterligere opplysninger vises det til den offentlige vurderingsrapporten, som er tilgjengelig sammen med informasjon for brukere og helsepersonell på vevtjenesten til EMEA, http://www.emea.eu.int/.

Kontaktperson

Else Høibraaten, dr. med, seksjonssjef
Seksjon for klinisk legemiddelutprøving
else.hoibraaten@legemiddelverket.no

Se også:

- Tredje generasjons p-piller - bruk i Norge legemiddelkomité, side 6.
- Til kvinner som bruker p-piller, side 8.

Dokumentet er oversatt. Originaldokumentet finner du på: http://www.emea.eu.int/.

Denne artikkelen er tidligere publisert på http://www.legemiddelverket.no/nyheter/p-piller-cpmperklaring2001-09-28.htm (2001-09-28)

Oppdatering av terapianbefaling

Behandling av multippel sklerose

I april 1999 avholdt Legemiddelverket et terapiverksted om behandling av multippel sklerose (MS). Terapianbefalingen ble publisert på vår vevtjeneste (http://www.legemiddelverket.no/terapi/publisert/publikasjon9-2000.pdf) og i bokform (SLK-publikasjon 2000:09).

Resultatene fra nye kliniske studier har imidlertid ført til behov for revisjon og oppdatering av anbefalingen, spesielt med hensyn til sykdomsmodifiserende behandling ved attakkvist forløpende MS og behandling av sekundær progressiv MS. Det ble derfor avholdt et ekspertmøte i desember 2000 slik at disse delene av terapianbefalingen kunne oppdateres. Resultatet fra denne oppdateringen gjengis nedenfor.

Sykdomsmodifiserende behandling ved attakkvist forløpende (relapserende-remitterende) MS - interferon beta (IFNB)

Den vitenskapelige dokumentasjonen for denne behandlingen bygger på studier av pasienter med ett klinisk attakk, samt pasienter med attakkvist forløpende MS med bibeholdt gangfunksjon. Denne begrensningen i dokumentasjonen bør man ta hensyn til ved beslutning om behandling av pasienter med mer uttalt funksjonsnedsettelse. Behandlingen reduserer attakkfrekvensen med cirka 30 % og gir en liten bremsende effekt på symptomprogresjonen. Dessuten har gjentatte MR-undersøkelser vist at antall aktive lesjoner og det totale lesjonsareal reduseres av behandlingen.

Følgende forutsetninger bør være oppfylt før behandling initieres: MS-diagnosen skal være fastslått, inntil videre i henhold til Poser-kriteriene (1) med senere revisjoner (2). Undersøkelse av spinalvæske for å påvise intratekal IgG-produksjon, samt MR bør være utført. Sykdomsaktivitet skal kunne påvises enten ved kliniske attakk eller ved nye, voksende eller kontrastladende lesjoner på MR.

Behandling kan overveies ved en klinisk attakkfrekvens på to attakk de siste to til tre år (anbefalingsgrad A). Unntaksvis kan pasienter behandles etter det første kliniske attakket om samtidig tydelig MR-aktivitet bekreftes med gjentatt undersøkelse (anbefalingsgrad A). Dette støttes av to nylig publiserte studier (3, 4).

Dosering

Sammenlignende studier av de tre preparatene som i dag har markedsføringstillatelse mangler.

Betaferon (IFNB-1b) 8 mill. IE/ml (250 mikrogram) gis subkutant annen hver dag. *Avonex* (IFNB-1a) 6 mill. IE/ml (30 mikrogram) gis intramuskulært en gang i uken og *Rebif* (IFNB-1a) 6 mill. IE/0,5 ml (22 mikrogram) eller 44 mikrogram subkutant tre ganger i uken. Kontraindikasjoner er graviditet (sikker antikonsepsjon er nødvendig), amming, ubehandlet alvorlig depresjon og ukontrollert epilepsi. For øvrig henvises til den enkelte preparats preparatomtale. Legemiddelinteraksjoner er lite undersøkt.

Følgende utredning anbefales i forbindelse med behandlingsstart: Klinisk-nevrologisk undersøkelse med funksjonsstatus (EDSS) og blodstatus (differensialtelling av leukocytter, ASAT, ALAT, ALP, gamma GT, bilirubin, T_4 og TSH, elektrolytter og kreatinin).

Pasientinformasjon

Erfaring viser at en bør legge stor vekt på pasientinformasjon for at behandling med interferon skal bli så vellykket som mulig.

Grundig informasjon er en forutsetning for at pasienten skal kunne få et godt grunnlag for selv å kunne avgjøre om han eller hun er motivert for behandling.

Pasienten bør sammen med sykepleier gjennomgå rutiner for håndtering av preparatet og instrueres i riktig injeksjonsteknikk.

Gjennomføring og oppfølging av behandling

- Behandlingen igangsettes av eller i samråd med nevrolog.
- Kontroll av injeksjonsteknikk og forekomst av eventuelle bivirkninger bør foretas innen en måned og etter tre måneder, og deretter hvert halvår. Enkelte av kontrollene kan utføres av sykepleier. Legeundersøkelse bør utføres hver sjette måned til å begynne med, deretter årlig ved stabilt forløp.
- Blodprøve som omfatter de ovennevnte parametrene tas ved hver kontroll, også ved kontroll hos sykepleier.
- Attakk under pågående interferonbehandling behandles i henhold til etablerte rutiner (se nedenfor).
- Funksjonsvurdering (EDSS eller tilsvarende) bør utføres årlig.

Annen sykdomsmodifiserende behandling av attakkvist forløpende MS (ikke godkjent for denne indikasjon i Norge)

Glatirameracetat *(Copaxone)* kan fås på spesielt godkjenningsfritak. Preparatet gis som daglige subkutane injeksjoner. Behandling kan være aktuelt ved attakkvist forløpende MS dersom behandling med IFNB ikke kan gjennomføres. Dokumentasjonen er begrenset til pasienter i aldersgruppen 18–45 år med EDSS mellom 0 og 5,0.

Humant immunglobulin for intravenøst bruk har markedsføringstillatelse, men ikke for indikasjonen MS. Dokumentasjon av effekten er begrenset, men tyder på at midlet kan være et alternativ for pasienter med attakkvist forløpende MS, der be-handling med preparatene som er nevnt ovenfor er vanskelig å gjennomføre. Den største av de publiserte studiene inkluderte pasienter i aldersgruppen 16–64 år, og med EDSS mellom 1,0 og 6,0. Dokumentasjonen gir imidlertid ikke tilstrekkelig støtte for en terapianbefaling.

I andre land har azatioprin, mitoksantron og metotreksat vært benyttet, men dokumentasjon av effekt er begrenset også for disse preparatene.

Dokumentasjon for bruk av andre preparater ved behandling av attakkvist forløpende MS er i dag ufullstendig.

Behandling av attakk ved MS

Uttalt funksjonsforstyrrelse er indikasjon for behandling. Vanligvis anbefales metyl-prednisolon, 1 gram per døgn intravenøst over 3–5 dager (anbefalingsgrad A). Dosering, administrasjonsvei og lengden av behandlingstiden er mangelfullt dokumentert (5).

Sekundær progressiv MS

Belegg finnes for at IFNB reduserer attakkfrekvensen og MR-aktivitet også ved sekundær progressiv MS. Gunstig effekt på forverringshastigheten ved sekundær progressiv MS er dårlig dokumentert med mindre sykdomsaktivitet, manifestert som kliniske attakk, forekommer. Denne vurderingen bygger på tre kliniske studier der den første studien (europeisk, Betaferon (6)) viste en viss nedbremsing av sykdommen (evidensgrad 1b), og de to andre studiene (nordamerikansk, Betaferon (7); multinasjonal, Rebif (8)) ikke viste noen effekt på progre-sjonshastigheten (evidensgrad 1b).

Behandling av pasienter med sekundær progressiv MS kan overveies om klinisk sykdomsaktivitet i form av attakk foreligger. Doseringen er den samme som ved attakkvis forløpende MS (anbefalingsgrad A).

Primær progressiv MS

Ingen studier har vist effekt av IFNB-behandling på primær progressiv MS.

Referanser

1. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983, 13(3): 227–231.
2. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001, 50(1): 121–127.
3. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. N Engl J Med 2000, 343(13): 898–904.
4. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet 2001, 357(9268): 1576–1582.
5. Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.
6. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Lancet 1998, 352(9139): 1491–1497.
7. Goodkin DE. The North American Study of Interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. In the process of publication.
8. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. Neurology 2001, 56: 1496–1504.

Kvalitetsgradering av evidens

(etter NHS Research and Developement, 1999; http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html (2001-09-27))

1a	Systematisk analyse av randomiserte kontrollerte studier med homogenitet.
1b	Minst én stor randomisert kontrollert studie.
1c	«Alt eller intet»-kriteriet oppfylles når alle pasienter døde før behandlingen ble tilgjengelig, men noen overlever med behandlingen, eller – noen overlevde uten behandling, men med behandling overlevde alle.
2a	Systematisk analyse av kohortstudier med homogenitet.
2b	Individuelle kohortstudier inklusive randomiserte kontrollerte studier med lav bevisverdi (lav kvalitet, vide konfidensintervall, lav inklusjon av visse subgrupper i en studie).
2c	«Utfallsstudier» («Outcomes Research»).
3a	Systematisk analyse av kasuskontrollstudier med homogenitet.
3b	Individuelle kasuskontrollstudier.
4	Kasusserier, i tillegg til kasuskontrollstudier og kohortstudier med lav kvalitet.
5	Ekspertsynpunkter uten kritiske analyser eller basert på fysiologi.

Gradering av anbefalinger

A	Baseres på evidensgrad 1a, b og c
B	Baseres på evidensgrad 2a, b og c samt 3a og b
C	Baseres på evidensgrad 4
D	Baseres på evidensgrad 5

Preparatomtaler

AGENERASE «Glaxo», amprenavir

Nytt antiviralt middel. Proteasehemmer. Markedsført 2001-08-01.

1. Preparatets navn

Agenerase 150 mg kapsler, myke.

2. Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver kapsel inneholder 150 mg amprenavir. For hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. Legemiddelform

Kapsler, myke. Kapslene er avlange, ugjennomsiktige, gråhvite til kremfarget, merket med «GX CC2».

4. Kliniske opplysninger

4.1 Indikasjoner

Agenerase er indisert for behandling av HIV-1-infiserte voksne og barn over 4 år som tidligere har vært behandlet med proteasehemmer. Behandling skjer i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. Valget av amprenavir bør baseres på individuell virusresistenstesting og pasientens behandlingshistorie (se 5.1 Farmakodynamiske egenskaper).

Hos pasienter som tidligere ikke har vært behandlet med proteasehemmer er Agenerase mindre effektivt enn indinavir. Hos pasienter som er kraftig forbehandlet med proteasehemmer har ikke bruken av Agenerase vært tilstrekkelig undersøkt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres av lege med erfaring i behandling av HIV-infeksjon.

Alle pasienter må informeres om viktigheten av å følge anbefalt doseringsregime.

Agenerase gis peroralt og kan tas sammen med eller uten mat. Agenerase er også tilgjengelig som en peroral mikstur til bruk hos barn eller voksne som ikke kan svelge kapsler. Biotilgjengeligheten av amprenavir er 14 % lavere for den perorale miksturen enn for kapslene, og derfor kan ikke Agenerase-kapsler og Agenerase-mikstur erstatte hverandre milligram for milligram (se 5.2 Farmakokinetiske egenskaper).

Voksne og ungdommer over 12 år (over 50 kg kroppsvekt): Anbefalt dose av Agenerase-kapsler er 1200 mg to ganger daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Dersom Agenerase-kapsler brukes i kombinasjon med ritonavir hos voksne, anbefales reduserte doser av amprenavir (600 mg to ganger daglig) og ritonavir (100–200 mg to ganger daglig). Dersom efavirenz inkluderes i behandlingsregimet, bør farmakokinetiske interaksjoner vurderes og dosene justeres deretter (se 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon).

Barn (4 til 12 år) og pasienter som veier under 50 kg: Anbefalt dose av Agenerase-kapsler er 20 mg/kg kroppsvekt to ganger daglig, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, uten at en total døgndose på 2400 mg overskrides.

Farmakokinetiske interaksjoner mellom Agenerase og lave doser ritonavir eller andre proteasehemmere har ikke vært undersøkt hos barn. Derfor bør slike kombinasjoner unngås hos barn.

Barn under 4 år: Agenerase anbefales ikke til barn under 4 år (se 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata).

Eldre: Farmakokinetikk, effekt og sikkerhet av amprenavir har ikke vært studert hos pasienter over 65 år (se 5.2 Farmakokinetiske egenskaper).

Nedsatt nyrefunksjon: Dosejustering anses ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se 5.2 Farmakokinetiske egenskaper).

Nedsatt leverfunksjon: Amprenavir metaboliseres hovedsakelig via lever. Agenerase bør brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Klinisk effekt og sikkerhet har ikke vært undersøkt hos denne pasientgruppen. Basert på farmakokinetiske data bør dosen til Agenerase reduseres til 450 mg to ganger daglig til voksne pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og til 300 mg to ganger daglig til voksne pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Ingen doseringsanbefaling for barn med nedsatt leverfunksjon kan gis (se 5.2 Farmakokinetiske egenskaper).

4.3 Kontraindikasjoner

Kjent overfølsomhet overfor amprenavir eller noen av hjelpestoffene i Agenerase-kapsler.

Agenerase skal ikke gis samtidig med legemidler med smal terapeutisk bredde som er substrater for cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig inntak kan føre til konkurrerende hemming av metabolisme av disse legemidlene og gi mulighet for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger som hjertearytmi (for eksempel terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid), forlenget sedasjon eller respirasjonsdepresjon (for eksempel triazolam, diazepam, flurazepam, midazolam), eller andre hendelser (for eksempel ergotderivater).

Agenerase må ikke gis sammen med rifampicin siden rifampicin reduserer amprenavirs plasmakonsentrasjon med ca. 92 % (se 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon).

Pasienter som behandles med amprenavir bør ikke bruke midler som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) da samtidig inntak kan forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av amprenavir. Dette kan føre til behandlingssvikt og utvikling av resistens (se 4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter bør informeres om at verken Agenerase eller annen antiretroviral behandling kurerer HIV, og de kan utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av HIV-infeksjon. Det er ikke vist at nåværende antiretroviral behandling, inkludert Agenerase, forebygger risiko for overføring av HIV til andre gjennom seksuell kontakt eller blodsmitte. Det må derfor fortsatt tas nødvendige forholdsregler.

På grunnlag av nåværende farmakodynamiske data, bør amprenavir brukes i kombinasjon med minst to andre antiretrovirale legemidler. Når amprenavir brukes som monoterapi utvikles resistente virus raskt (se 5.1 Farmakodynamiske egenskaper).

Amprenavir metaboliseres hovedsakelig via lever. Agenerase bør brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Dosen bør reduseres hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se 4.2 Dosering og administrasjonsmåte).

I likhet med andre HIV-proteasehemmere hemmer amprenavir cytokrom P450 CYP3A4-enzymet. Agenerase bør ikke gis samtidig med legemidler med smal terapeutisk bredde som er substrater for

CYP3A4 (se 4.3 Kontraindikasjoner). Kombinasjon med andre legemidler kan resultere i alvorlige og/eller livstruende legemiddelinteraksjoner, derfor bør forsiktighet utvises når Agenerase tas samtidig med legemidler som induserer, hemmer eller er substrater for CYP3A4 (se 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon).

For enkelte legemidler som kan forårsake alvorlige eller livstruende bivirkninger, for eksempel amiodaron, fenobarbital, fenytoin, lidokain (systemisk), tricykliske antidepressiva, kinidin og warfarin (overvåk International Normalised Ratio), er konsentrasjonsmålinger tilgjengelig, noe som skulle minimere potensielle bivirkningsproblemer ved samtidig bruk.

På grunn av muligheten for metabolske interaksjoner med amprenavir, kan effekten av hormonell antikonsepsjon være nedsatt. Kvinner i fruktbar alder bør derfor i tillegg bruke sikre barrieremetoder som svangerskapsforebyggelse (se 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon).

Agenerase-kapsler inneholder vitamin E (109 IU/150 mg kapsel), og derfor anbefales ikke ekstra vitamin E-tilskudd.

På grunn av mulig risiko for forgiftning som følge av høyt innhold av propylenglykol i Agenerase-mikstur er denne formuleringen kontraindisert hos barn under 4 år og bør brukes med forsiktighet i visse andre pasientpopulasjoner. For fullstendig forskrivningsinformasjon henvises det til preparatomtalen for Agenerase-mikstur.

Utslett/hudreaksjoner: de fleste pasientene med milde eller moderate utslett kan fortsette med Agenerase. Egnede antihistaminer (for eksempel ketirizindihdroklorid) kan redusere kløe og fremskynde tilhelingen av utslettet. Agenerase bør avbrytes permanent dersom utslettet er ledsaget av systemiske symptomer eller allergiske symptomer eller dersom slimhinnene er involvert (se 4.8 Bivirkninger).

Det er rapportert nyutviklet diabetes mellitus, hyperglykemi eller forverring av eksisterende diabetes mellitus hos pasienter som mottar antiretroviral behandling, inkludert proteasehemmere. Hos noen pasienter var hypoglykemien alvorlig og i visse tilfeller ledsaget av ketoacidose. Hos mange av pasientene forelå flere medisinske tilstander samtidig, hvorav noen krevde behandling med midler som har vært assosiert med utvikling av diabetes mellitus eller hyperglykemi.

Antiretroviral kombinasjonsbehandling, inkludert regimer som inneholder en proteasehemmer, er assosiert med redistribusjon av kroppsfett hos noen pasienter. Proteasehemmere er også assosiert med metabolske unormaliteter som hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, insulinresistens og hyperglykemi. Klinisk undersøkelse bør inkludere undersøkelse for fysiske tegn på fettredistribusjon. Måling av serumlipider og blodglukose bør overveies. Mekanismen for disse hendelsene og langtidskonsekvensene, som økt risiko for kardiovaskulær sykdom, er foreløpig ukjente.

Det er rapportert økt blødningstendens, herunder spontane hudhematomer og hemartroser, hos hemofilipasienter (type A og B) som ble behandlet med proteasehemmere. Noen pasienter ble gitt ekstra faktor VIII. I over halvparten av de rapporterte tilfellene ble behandling med proteasehemmer fortsatt eller gjenopptatt hvis den hadde vært avbrutt. En kausal sammenheng har vært vurdert, men eventuelle virkningsmekanismer er ikke klarlagt. Hemofilipasienter bør derfor gjøres oppmerksomme på mulighet for økt blødningstendens.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Amprenavir metaboliseres primært i lever av CYP3A4. Legemidler som metaboliseres på samme måte eller modifiserer aktiviteten av CYP3A4 kan dermed endre de farmakokinetiske egenskapene til amprenavir. Tilsvarende kan amprenavir eventuelt modifisere farmakokinetikken til andre legemidler som deler denne metabolismeveien.

Terfenadin, cisaprid, pimozid, triazolam, diazepam, midazolam, flurazepam, ergotamin, dihydroergotamin og astemizol er kontraindisert til pasienter som behandles med Agenerase. Samtidig inntak kan resultere i konkurrerende hemming av metabolismen til disse preparatene, og føre til alvorlige, livstruende hendelser (se 4.3 Kontraindikasjoner).

Følgende interaksjoner har vært sett hos voksne:

Antiretrovirale legemidler

- Proteasehemmere (PI):

Indinavir: Indinavirs AUC, C_{min}, og C_{max} ble redusert med henholdsvis 38 %, 27 %, og 22 %, når det ble gitt samtidig med amprenavir. Den kliniske betydningen av disse forandringene er ukjent. Amprenavirs AUC, C_{min}, og C_{max} økte med henholdsvis 33 %, 25 % og 18 %. Dosejustering er ikke nødvendig for noen av legemidlene når indinavir gis samtidig med amprenavir.

Saquinavir: Saquinavirs AUC, C_{min}, og C_{max} ble redusert med henholdsvis 19 % og 48 % og økte med 21 %, når det ble gitt samtidig med amprenavir. Den kliniske betydningen av disse forandringene er ukjent. Amprenavirs AUC, C_{min}, og C_{max} ble redusert med henholdsvis 32 %, 14 % og 37 %. Dosejustering er ikke nødvendig for noen av legemidlene når saquinavir gis samtidig med amprenavir.

Nelfinavir: Nelfinavirs AUC, C_{min}, og C_{max} økte med henholdsvis 15 %, 14 % og 12 %, når det ble gitt samtidig med amprenavir. Amprenavirs C_{max} ble redusert med 14 % mens AUC og C_{min} økte med henholdsvis 9 % og 189 %. Dosejustering er ikke nødvendig for noen av legemidlene når nelfinavir gis samtidig med amprenavir (se også efavirenz nedenfor).

Ritonavir: Amprenavirs AUC, C_{min} og C_{max} økte med henholdsvis 131 %, 484 % og 33 % når ritonavir (200 mg to ganger daglig) ble gitt i kombinasjon med amprenavir (1200 mg to ganger daglig) hos voksne. Dosen for begge legemidlene bør reduseres når de brukes i kombinasjon hos voksne (se 4.2 Dosering og administrasjonsmåte) (se også efavirenz nedenfor). I klinisk praksis brukes doser på 600 mg amprenavir to ganger daglig og 100 mg ritonavir to ganger daglig. Vurdering av sikkerhet og effekt av disse regimene pågår.

Det er ikke mulig å anbefale dosering for bruk av amprenavir i kombinasjon med andre proteasehemmere til barn og pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Slike kombinasjoner bør unngås til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

- Nukleosidanalog reverstranskriptasehemmere (NRTI):

Zidovudin: Zidovudins AUC og C_{max} økte med henholdsvis 31 % og 40 % når det ble gitt samtidig med amprenavir. Amprenavirs AUC og C_{max} var uendret. Det anses ikke nødvendig med dosejustering for noen av legemidlene når zidovudin gis sammen med amprenavir.

Lamivudin: Både lamivudins og amprenavirs AUC og C_{max} var uforandret når disse to legemidlene ble gitt samtidig. Det anses ikke nødvendig med dosejustering for noen av legemidlene når lamivudin gis sammen med amprenavir.

Abakavir: Abakavirs AUC, C_{min} og C_{max} var uforandret når det ble gitt sammen med amprenavir. Amprenavirs AUC, C_{min} og C_{max} økte med henholdsvis 29 %, 27 % og 47 %. Det anses ikke nødvendig med dosejustering for noen av legemidlene når abakavir gis sammen med amprenavir.

Didanosin: Det er ikke utført farmakokinetikkstudier med Agenerase i kombinasjon med didanosin, men på grunn av den syrenøytraliserende komponenten anbefales det at didanosin og Agenerase gis med minst en times mellomrom (se Antacida nedenfor).

• Ikke-nukleosid revers-transkriptasehemmere (NNRTI):

Efavirenz: Efavirenz har vist seg å redusere amprenavirs C_{max}, AUC og $C_{min,ss}$ med ca. 40 % hos voksne. Dersom efavirenz gis til voksne i kombinasjon med amprenavir og ritonavir bør lavere dose av både ritonavir og amprenavir benyttes (se ritonavir ovenfor). Dersom efavirenz gis i kombinasjon med amprenavir og nelfinavir er det ikke nødvendig med dosejustering for noen av legemidlene. Behandling med efavirenz i kombinasjon med amprenavir og saquinavir anbefales ikke.

Ingen doseringsanbefaling kan gis for samtidig bruk av amprenavir med andre proteasehemmere og efavirenz til barn og pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Slike kombinasjoner bør unngås hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nevirapin: Basert på dets effekt på andre HIV-proteasehemmere, er det mulig at nevirapin reduserer serumkonsentrasjon av amprenavir.

Delavirdin: Delavirdin kan øke serumkonsentrasjonen av amprenavir.

Antibiotika/antimykotika

Rifampicin : Rifampicin er en potent induktor av CYP3A4. Samtidig inntak ga reduksjon i amprenavirs C_{min} og AUC på henholdsvis 92 % og 82 %. Rifampicin må ikke brukes sammen med amprenavir (se 4.3 Kontraindikasjoner).

Rifabutin: Samtidig inntak av amprenavir med rifabutin gav 193 % økning i rifabutins AUC og en økning i rifabutinrelaterte bivirkninger. Økning av rifabutins plasmakonsentrasjon skyldes sannsynligvis amprenavirs hemming av den CYP3A4-medierte metabolismen til rifabutin. Dersom det av kliniske årsaker er nødvendig å gi rifabutin samtidig med Agenerase, anbefales det minst en halvering av anbefalt dose av rifabutin, selv om det ikke foreligger kliniske data.

Klaritromycin: Klaritromycins AUC og C_{min} var uforandret og C_{max} redusert med 10 % når det ble gitt sammen med amprenavir. Amprenavirs AUC, C_{min} og C_{max} økte med henholdsvis 18 %, 39 % og 15 %. Det anses ikke nødvendig med dosejustering for noen av legemidlene når klaritromycin gis sammen med amprenavir.

Erytromycin: Det er ikke utført farmakokinetiske studier som undersøker Agenerase i kombinasjon med erytromycin, men plasmanivået for begge produktene kan være forhøyet når de gis samtidig.

Ketokonazol: Ketokonazols AUC og C_{max} økte med henholdsvis 44 % og 19 % når det ble gitt sammen med amprenavir. Amprenavirs AUC økte med 31 % og C_{max} ble redusert med 16 %. Det anses ikke nødvendig med dosejustering for noen av legemidlene når ketokonazol gis sammen med amprenavir.

Andre potensielle interaksjoner

Nedenfor angis eksempler på legemidler som er substrat for, hemmer eller induserer CYP3A4, og som kan gi mulige interaksjoner når de gis samtidig med Agenerase. Den kliniske betydningen av disse mulige interaksjonene er ukjent og er ikke undersøkt. Pasienter bør derfor overvåkes med hensyn til bivirkninger som er forbundet med disse stoffene når de gis i kombinasjon med Agenerase.

Antacida: På grunnlag av data fra andre proteasehemmere anbefales det at antacida ikke tas samtidig som Agenerase på grunn av mulig redusert absorpsjon. Det anbefales at antacida og Agenerase gis med minst en times mellomrom.

Benzodiazepines: Amprenavir kan øke serumkonsentrasjonen av alprazolam, triazolam, midazolam, klorazepam, diazepam og flurazepam , og dermed gi økt sedasjon (se 4.3 Kontraindikasjoner).

Kalsiumkanalblokkere: Amprenavir kan øke serumkonsentrasjonen av diltiazem, nicardipin, nifedipin eller nimodipin, og dermed øke deres aktivitet og toksisitet.

Legemidler mot erektil dysfunksjon: På grunnlag av data for andre proteasehemmere bør forsiktighet utvises når sildenafil gis til pasienter som behandles med Agenerase. Samtidig inntak av sildenafil og Agenerase kan gi en betydelig økning i plasmakonsentrasjonen til sildenafil og føre til sildenafilassosierte bivirkninger.

Lipidsenkende legemidler: Amprenavir kan øke serumkonsentrasjonen til atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin og simvastatin, og dermed øke deres toksisitet.

Metadon og opiatderivater: Inntil resultater fra interaksjonsstudier med metadon er tilgjengelig, bør pasienter som gjennomgår detoksifiseringsbehandling følges nøye, da samtidig inntak av amprenavir og opiatderivater kan føre til signifikante interaksjoner.

Steroider: Østrogener, progesteroner og enkelte glukokortikoider kan interagere med amprenavir, men det er utilstrekkelig informasjon til å kunne forutsi interaksjonens art. På grunn av denne mulige metabolske interaksjonen med amprenavir kan effekten av hormonell antikonsepsjon være redusert. Siden effekten av hormonell antikonsepsjon kan være redusert, anbefales alternative sikre svangerskapsforebyggende metoder til kvinner i fruktbar alder.

Johannesurt: Pasienter som behandles med amprenavir bør ikke bruke produkter som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) samtidig, da dette kan forventes å føre til redusert serumkonsentrasjon av amprenavir. Denne effekten kan skyldes en induksjon av CYP3A4 og kan resultere i behandlingsvikt og resistensutvikling (se 4.3 Kontraindikasjoner).

Other substances: Amprenavir kan øke plasmakonsentrasjonen til andre legemidler, for eksempel substanser som klozapin, karbamazepin, cimetidin, dapson, itrakonazol og loratadin.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Sikkerhet ved bruk av Agenerase under graviditet er ikke fastslått. Det er vist at amprenavir og/eller dets metabolitter passerer placenta hos dyr (se 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata). Dette legemidlet bør bare brukes under graviditet etter nøye avveining mellom de mulige fordelene i forhold til de potensielle risikoene for fosteret.

Amming: Det er funnet amprenavirbeslektet materiale i melk hos rotte, men det er uvisst om amprenavir utskilles i morsmelk hos

menneske. En reproduksjonsundersøkelse hos drektige rotter som ble dosert fra tidspunktet for uterin implantasjon og gjennom laktasjon, viste nedsatt kroppsvekt hos avkommet under laktasjonen. Den systemiske eksponeringen hos mordyrene, som var assosiert med dette funn, var den samme som eksponeringen hos mennesker ved anbefalt dosering. Den videre utviklingen av avkommet, inkludert fertilitet og reproduksjon, var ikke påvirket av administrasjon av amprenavir til moren.

Det anbefales at mødre som behandles med Agenerase unnlater å amme sine spedbarn. I tillegg anbefales det at HIV-infiserte mødre ikke ammer sine spedbarn for å unngå overføring av HIV.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten av Agenerase i kombinasjon med forskjellige andre antiretrovirale legemidler har vært studert i kontrollerte kliniske studier med voksne og barn over fire år. Bivirkninger som anses å være assosiert med bruk av Agenerase er gastrointestinale symptomer, utslett og oral/perioral parestesi. De fleste bivirkninger assosiert med Agenerase var av mild til moderat alvorlighetsgrad, de oppstod tidlig i forløpet og var sjeldent begrensende for behandlingen. For mange av disse bivirkningene er det uklart om de skyldes Agenerase, samtidig behandling brukt i håndtering av HIV-sykdommen eller et resultat av sykdomsprosessen.

Sikkerhetsprofilen hos barn synes å være den samme som hos voksne.

Nedenfor oppsummeres de hyppigste kliniske bivirkningene rapportert ved bruk av de angitte preparatene i to store kliniske studier på voksne, og som var av minst moderat intensitet (grad 2 eller mer). Alle hendelser som ble rapportert av minst 1 % av pasientene behandlet med amprenavir er inkludert.

Utslettene var vanligvis milde til moderate, erytematøse eller makulopapulære huderupsjoner, med eller uten kløe, som forekom i den andre uken av behandlingen og avhelte spontant innen to uker uten at amprenavir ble seponert. Større forekomst av utslett ble rapportert hos pasienter som ble behandlet med amprenavir i kombinasjon med efavirenz. Alvorlige eller livstruende hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnson-syndrom, forekom sjeldent (< 1 %) hos pasienter behandlet med amprenavir (se 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Symptomer på unormal fettredistribusjon var uvanlig med amprenavir. Kun ett tilfelle («buffalo hump») ble rapport hos 113 (< 1 %) pasienter som ikke tidligere var behandlet med antiretrovirale legemidler, når amprenavir ble gitt i kombinasjon med lamivudin/zidovudin over periode med medianvarighet på 36 uker. I studien PROAB3006, ble syv tilfeller (3 %) rapportert av 245 NRTI-erfarne pasienter behandlet med amprenavir og 27 (11 %) av 241 pasienter behandlet med indinavir, i kombinasjon med forskjellige NRTI med medianvarighet 56 uker ($p < 0{,}001$).

Avvikende laboratoriefunn forekom sjeldent med amprenavir og særlig hos pasienter som hadde unormale utgangsverdier.

Bivirkninger inndelt etter organsystem	PROAB3001 Antiretroviral naïve pasienter		PROAB3006 NRTI-erfarne pasienter	
	Agenerase/ Lamivudin/ Zidovudin (n = 113)	Lamivudin/ Zidovudin (n = 109)	Agenerase/ NRTI (n = 245)	Indinavir/ NRTI (n = 241)
Fordøyelsessystem				
Kvalme	31 %	17 %	10 %	5 %
Oppkast	11 %	4 %	3 %	4 %
Flatulens	10 %	14 %	3 %	2 %
Diaré	9 %	6 %	19 %	5 %
Abdominale ubehag	4 %	< 1 %	< 1 %	1 %
Abdominale smerter	4 %	< 1 %	4 %	5 %
Dårlig fordøyelse	3 %	< 1 %	< 1 %	1 %
Løs avføring	< 1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Hud				
Utslett	19 %	< 1 %	9 %	< 1 %
Neurologisk				
Hodepine	11 %	12 %	4 %	< 1 %
Søvnforstyrrelser	2 %	2 %	< 1 %	< 1 %
Tremor	2 %	0 %	- %	- %
Oral/perioral parestesi	< 1 %	< 1 %	2 %	0 %
Psykiatri				
Humørsvingninger	4 %	0 %	- %	- %
Depresjoner	3 %	0 %	< 1 %	0 %
Uspesifikke				
Tretthet	11 %	2 %	8 %	3 %
Anoreksi	2 %	< 1 %	2 %	0 %

I fase III-studier, i kombinasjon med forskjellige NRTI, var de hyppigste rapporterte unormale laboratoriefunn av klinisk betydning (grad 2 eller mer) forhøyede transaminaser (5 %), hypertriglyseridemi (4 %), forhøyet amylase (2,5 %), hyperbilirubinemi (< 1 %) og hyperglykemi (< 1 %). Nesten alle pasienter med avvikende leverfunksjonstester var samtidig infisert med Hepatitt B- eller C-virus.

Økt CPK, myalgi, myositt, og sjelden rabdomyolyse har vært rapportert med proteasehemmere, særlig i kombinasjon med nukleosidanaloger.

4.9 Overdosering

Det er begrenset antall rapporter om overdosering med Agenerase. Hvis det forekommer overdosering bør pasienten overvåkes for tegn på toksisitet (se 4.8 Bivirkninger) og standard symptomatisk støttebehandling iverksettes om nødvendig. Siden amprenavir er proteinbundet i utstrakt grad, vil dialyse sannsynligvis ikke bidra til å redusere konsentrasjonen i blod.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

JO5A E05

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe; proteasehemmere.

Amprenavir er en konkurrerende hemmer av HIV-proteasen. Den blokkerer den virale proteases evne til å spalte polyproteinforstadiene som er nødvendig for virusreplikasjon. Amprenavir er en potent og selektiv hemmer av HIV-1 og HIV-2 replikasjon in vitro. I isolerte in vitro-studier ble det vist synergi i kombinasjon med nukleosidanaloger, inkludert didanosin, zidovudin, abakavir og proteasehemmeren saquinavir. Den er vist å ha additiv effekt i kombinasjon med indinavir, ritonavir og nelfinavir.

Forsøk har vist at proteasemutasjonen I50V er avgjørende for utviklingen av amprenavirresistens in vitro, hvor trippelvarianten I50V+M46I/L+I47V gir mer enn 10 ganger økning i amprenavirs IC_{50}. Denne trippelmutasjonresistensprofilen har ikke vært sett med andre proteasehemmere, verken in vitro eller klinisk. In vitro-varianter resistente overfor amprenavir forble følsomme for saquinavir, indinavir og nelfinavir, men viste tre til fire ganger redusert følsomhet for ritonavir. Trippelmutanten I50V+M46I/L+I47V var ustabil in vitro i nærvær av saquinavir, med tap av I47V-mutasjonen og utvikling av resistens overfor saquinavir som resulterte i ny følsomhet overfor amprenavir. Når trippelmutanten ble utsatt for enten indinavir, nelfinavir eller ritonavir resulterte dette i ytterligere seleksjon av proteasemutasjoner, og påfølgende dobbelresistens. Mutasjon I84V, forbigående observert in vitro, har sjelden vært selektert under amprenavirbehandling.

Resistensprofilen som ses med amprenavir i klinisk bruk er forskjellig fra den som er sett med andre proteasehemmere. I samsvar med in vitro-studier, er utvikling av resistens overfor amprenavir under behandling i de fleste tilfeller assosiert med mutasjon 150V. Tre alternative mekanismer er også vist å føre til utvikling av amprenavirresistens i klinikken, og disse involvere enten mutasjonene 154L/M eller V32I+I47V eller i sjeldne tilfeller 184V. Hver av de fire mønstrene gir virus med redusert følsomhet overfor amprenavir, noe kryssresistens med ritonavir, men forblir følsomme overfor indinavir, nelfinavir og saquinavir.

Tabellen nedenfor oppsummerer mutasjoner som er assosiert med utvikling av redusert fenotypisk følsomhet overfor amprenavir hos individer behandlet med amprenavir.

Proteasemutasjoner ervervet under behandling med blant annet amprenavir, og som er vist å føre til nedsatt fenotypisk følsomhet overfor amprenavir:
I50V eller I54L/M eller I84V eller V32I med I47V

Tidligere resistens overfor andre komponenter i regimer bestående av blant annet proteasehemmere er assosiert med senere utvikling av proteasemutasjoner, og demonstrerer betydningen av å vurdere alle komponentene når endringer i behandlingen er indisert.

Mange in vitro-proteasehemmerresistente varianter, og 322 av 433 (74 %) kliniske proteasehemmerresistente varianter med flere proteasehemmer-resistente mutasjoner var følsomme overfor amprenavir. Hovedmutasjonen assosiert med kryssresistens overfor amprenavir etter behandlingssvikt med andre proteasehemmere var 184V, særlig når mutasjonene L10I/V/F også var tilstede.

Sannsynligheten for vellykket virologisk respons hos pasienter tidligere behandlet med flere proteasehemmere, stiger med økende antall aktive legemidler (legemidler viruset er følsomt overfor) i redningsregimet. Hos pasienter tidligere behandlet med proteasehemmer, vil tilstedeværelse av flere nøkkelmutasjoner assosiert med resistens overfor proteasehemmere ved tidspunkt for behandlingsendring, eller utvikling av slike mutasjoner under behandling med proteasehemmere, være av betydning for behandlingsresultat. Det totale antall av alle typer proteasemutasjoner tilstede ved endring av behandling var også korrelert med utfallet hos pasienter tidligere behandlet med proteasehemmere. Tilstedeværelse av tre eller flere mutasjoner av M46I/L, I54L/M/V, V82A/F/I/T, I84V og L90M hos pasienter som tidligere har vært behandlet med flere proteasehemmere var signifikant relatert til behandlingssvikt med amprenavir.

Tabellen nedenfor oppsummerer mutasjoner, identifisert fra kliniske isolater fra pasienter som tidligere er bredt behandlet med proteasehemmere, som var assosiert med økt risiko for behandlingssvikt med regimer som inneholdt amprenavir.

Proteasemutasjoner hos virus fra pasienter som tidligere har vært behandlet med proteasehemmere, og som var assosiert med nedsatt virologisk respons til senere behandlingsregimer som inneholder amprenavir:

Kombinasjon av minst tre av disse:
M46I/L eller I54L/M/V eller V82A/F/I/T eller I84V eller L90M.

Antall PI-resistente mutasjoner av betydning øker betydelig jo lengre et sviktende proteasehemmer-inneholdende regime fortsetter. Det anbefales at mislykkede behandlinger avbrytes tidlig for å begrense akkumulering av flere mutasjoner, som kan hemme senere redningsregimer.

Amprenavir anbefales ikke som monoterapi, på grunn av rask utvikling av resistente virus.

Kryssresistens mellom amprenavir og reverstranskriptasehemmere er lite sannsynlig, siden enzymsubstratene er forskjellig.

Klinisk erfaring: Det er vist at Agenerase i kombinasjon med andre antiretrovirale midler, herunder nukleosidanaloger, non-nukleosidanaloger og proteasehemmere, er effektivt til behandling av HIV-infeksjon hos voksne og barn over 4 år.

I en dobbeltblind studie på HIV-infiserte voksne, som ikke tidligere har vært behandlet med antiretrovirale legemidler (n = 232), var effekten av amprenavir i kombinasjon med zidovudin og lamivudin signifikant bedre enn zidovudin og lamivudin. I en «intent-to-treat»-analyse (enhver uteblitt verdi eller for tidlig avbrytelse av behandling ble vurdert som behandlingssvikt for eksempel ³ 400 kopier/ml), var andel pasienter med plasma HIV-1 RNA < 400 kopier/ml gjennom uke 48 41 % i amprenavir/lamivudin/zidovudin-gruppen og 3 % i lamivudin/zidovudin-gruppen (p < 0,001).

I en åpen, randomisert studie hos voksne pasienter tidligere behandlet med NRTI, men ikke med PI (n = 504), var amprenavir mindre effektivt enn indinavir i kombinasjon med forskjellige NRTI: andel pasienter med HIV-1 RNA < 400 kopier/ml ved uke 48 var 30 % i amprenavirgruppen og 46 % i indinavirgruppen i «intent-to-treat»-analysen (enhver uteblitt verdi eller for tidlig avbrytelse av behandling ble vurdert som behandlingssvikt for eksempel ³ 400 kopier/ml).

Preliminære resultater fra to barnestudier med amprenavir mikstur og/eller kapsler hos 268 tidligere behandlede barn i alderen 2 til 18 år, indikerer at amprenavir er et effektivt antiretroviralt middel hos barn. Reduksjon i median HIV-1 RNA på mer enn 1 $\log_{10}$ kopier/ml ble observert hos pasienter som ikke tidligere var behandlet med proteasehemmer og forbedret immunkategori (CD4 %) ble rapportert.

Data fra flere kliniske studier indikerer at amprenavirinneholdende regimer kan være til nytte ved behandling av pasienter tidligere behandlet med andre proteasehemmere. Korrelasjonsanalyser av virusresistensprofiler og behandlingsresultatets utfall støtter bruk av resistenstesting for å velge egnet behandlingsregime. Viktige farmakokinetiske legemiddel/legemiddel-interaksjoner bør tas med i betraktningen når man velger legemidler som skal brukes i kombinasjon med amprenavir (se 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon).

Ikke-kontrollerte studier tyder på at pasienter tidligere behandlet med amprenavir kan med godt resultat behandles med andre PI (for eksempel indinavir).

Bruk av Agenerase har ikke vært tilstrekkelig studert hos pasienter som tidligere er bredt behandlet med proteasehemmere.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Amprenavir absorberes hurtig og godt etter peroral administrasjon. Den absolutte biotilgjengelighet er ukjent på grunn av manglende akseptabel intravenøs formulering til bruk hos menneske, men den antas å være ca. 90 %. Etter peroral administrasjon er den gjennomsnittlige tid (t_{max}) til maksimale serumkonsentrasjoner av amprenavir mellom 1—2 timer for kapslene og ca. 0,5 til 1 time for miksturen. Et nytt toppunkt sees etter 10–12 timer og kan representere enten forsinket absorpsjon eller enterohepatisk resirkulasjon.

Ved terapeutiske doser (1200 mg 2 ganger daglig) er den gjennomnittlige maksimumkonsentrasjon ved steady state ($C_{max,ss}$) av amprenavir kapsler 5,36 mikrog/ml (0,92—9,81) og minimum konsentrasjon ved steady state ($C_{min,ss}$) er 0,28 mikrog/ml (0,12—0,51). AUC over et doseringsintervall på 12 timer er i gjennomsnitt 18,46 mikrog.time/ml (3,02—32,95). Bioekvivalens er vist mellom kapsler på 50 mg og 150 mg. Biotilgjengeligheten til peroral mikstur ved ekvivalente doser er lavere enn for kapslene, med AUC og C_{max} henholdsvis ca. 14 % og 19 % lavere (se 4.2 Dosering og administrasjonsmåte).

Administrasjon av amprenavir sammen med mat gir 25 % reduksjon i AUC, men har ingen effekt på plasmakonsentrasjon av amprenavir 12 timer etter dosering (C_{12}). Selv om mat påvirker absorpsjonsgrad og -hastighet, ble ikke konsentrasjonen ved steady state ($C_{min,ss}$) påvirket av matinntaket.

Distribusjon: Det tilsynelatende distribusjonsvolum er ca. 430 liter (6 l/kg ved estimert kroppsvekt på 70 kg), noe som indikerer et stort distribusjonsvolum og amprenavir penetrerer lett ut i vev utenfor den systemiske sirkulasjonen. Konsentrasjonen av amprenavir i cerebrospinalvæsken er mindre enn 1 % av plasmakonsen-trasjonen.

I in vitro-studier er proteinbindingsgraden for amprenavir ca 90 %. Amprenavir er primært bundet til alfa-1-glykoprotein (AAG), men også til albumin. Det er vist at konsentrasjon av AAG synker under antiretrovirale behandling. Denne endringen vil redusere den totale legemiddelkonsentrasjonen i plasma, men mengden av ubundet amprenavir, som er den aktive del, er sannsynligvis uendret. Mens den absolutte frie aktive substanskonsentrasjonen forblir konstant, vil prosentandel av fri aktiv substans variere direkte med den totale aktive substanskonsentrasjonen ved steady state og gå fra $C_{max,ss}$ til $C_{min,ss}$ over doseringsintervallet. Dette vil føre til svingninger i det tilsynelatende distribusjonsvolumet for total aktiv substans, mens det totale distribusjonsvolumet for fritt aktiv substans forblir uendret.

For legemidler som primært er bundet til AAG, ses det vanligvis ingen klinisk signifikante interaksjoner som følge av konkurrerende binding. Derfor er interaksjoner med amprenavir som følge av fortrengning fra proteinbindingsstedet lite sannsynlig.

Metabolisme: Amprenavir metaboliseres hovedsakelig i lever, og mindre enn 3 % utskilles uforandret i urinen. Den viktigste metabolismevei er via cytokrom P450 CYP3A4-enzymet. Amprenavir er substrat for og hemmer av CYP3A4. Legemidler som induserer, hemmer eller er substrater for CYP3A4, skal derfor brukes med forsiktighet hvis de gis samtidig med Agenerase (se 4.3 Kontraindikasjoner, 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler og 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon).

Eliminasjon: Halveringstiden for plasmaeliminasjonen av amprenavir varierer fra 7,1 til 10, 6 timer. Det er ingen betydelig akkumulering av legemiddel etter gjentatte perorale doser av amprenavir (1200 mg 2 ganger daglig). Den viktigste eliminasjonsvei for amprenavir er via hepatisk metabolisme med mindre enn 3 % utskilt uomdannet i urinen. Metabolittene og uforandret amprenavir utgjør ca. 14 % av inntatt dose amprenavir i urinen, og ca. 75 % i fæces.

Spesielle pasientgrupper:

Barn: Farmakokinetikken av amprenavir hos barn (4 år eller eldre) er lik den som er hos voksne. Doseringer 20 mg/kg to ganger daglig og 15 mg/kg tre ganger daglig med Agenerase-kapsler ga tilsvarende daglig amprenavireksponering som dosering 1200 mg to ganger daglig hos voksne. Biotilgjengeligheten av amprenavir er 14 % lavere fra miksturen enn fra kapslene, og derfor er ikke Agenerase-kapsler og Agenerase-mikstur utbyttbare milligram for milligram.

Eldre: Amprenavirs farmakokinetikk har ikke vært studert hos pasienter over 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon: Pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke undersøkt spesielt. Mindre enn 3 % av den terapeutiske dosen av amprenavir utskilles uforandret i urinen. Innvirkning av nedsatt nyrefunksjon på eliminasjonen av amprenavir bør være minimal, og av den grunn anses det ikke nødvendig med initial dosejustering.

Nedsatt leverfunksjon: Farmakokinetikken til amprenavir er signifikant endret hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. AUC var nesten tredoblet hos pasienter med moderat insuffisiens og firedoblet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Clearance falt også i samsvar med endringer i AUC. Dosen bør derfor reduseres hos disse pasientene (se 4.2 Dosering og administrasjonsmåte).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Langtidskarsinogenisitetsstudier av amprenavir til rotter og mus pågår. Amprenavir var ikke mutagent eller gentoksisk i et utvalg *in vitro*- og *in vivo*-tester, blant annet bakteriell reversmutasjonstest (Ames test), muselymfomcelletest, mikronukleus-undersøkelse hos rotter og kromosomabberasjonsprøve med humane lymfocytter.

I toksikologistudier med utvokste dyr var klinisk relevante funn for det meste begrenset til lever- og gastrointestinale forstyrrelser. Levertoksisitet besto av stigning i leverenzymer, levervekt og mikroskopiske funn inkludert nekrose av hepatocytter. Denne levertoksisitet kan overvåkes og oppdages klinisk ved måling av ASAT, ALAT og alkalisk fosfatase. Det er ikke sett levertoksisitet av betydning hos pasienter behandlet i kliniske studier, verken under administrasjon av Agenerase eller etter seponering.

Amprenavir påvirket ikke fertilitet.

Lokal toksisitet og overfølsomhetspotensiale ble ikke sett i dyrestudier, men lett irritasjon i øyet ble sett hos kaniner.

Toksisitetsundersøkelser hos unge dyr, som ble behandlet fra de var fire dager gamle, resulterte i høy mortalitet hos både kontrolldyr og de som fikk amprenavir. Disse resultater tyder på at unge dyr mangler fullt utviklet metabolisme som gjør dem i stand til å metabolisere eller utskille amprenavir eller noen kritiske bestanddeler i formuleringen (for eksempel propylenglykol, PEG400). Mulighet for anafylaktisk reaksjon relatert til PEG400 kan ikke utelukkes. Sikkerhet og effekt av amprenavir er foreløpig ikke klarlagt hos barn under fire år i kliniske studier.

Det var ingen store påvirkninger av embryoutvikling hos drektige rotter og kaniner. Ved systemisk plasmaeksponering, signifikant lavere (kaniner) og ikke signifikant høyere (rotte) enn det som forventes hos menneske, ble det sett et antall mindre forandringer, blant annet thymusforstørrelse og mindre skjelettvariasjoner som indikerer forsinket utvikling. En doseavhengig økning i placentavekt ble sett hos begge arter, noe som kan indikere effekter på placentas funksjon. Av den grunn anbefales det at fertile kvinner som behandles med Agenerase bruker effektiv antikonsepsjon (for eksempel barrieremetoder).

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselskall: gelatin, glyserol, d-sorbitol- og sorbitanoppløsning, titandioksid, rød merking.

Kapselinnhold: d-alfatokoferylpolyetylenglykol 1000 suksinat (TPGS), makrogol 400 (PEG 400), propylenglykol.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

To år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 30 °C. Hold beholderen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit High Density Polyethylene (HDPE)-boks som inneholder 240 kapsler.

6.6 Instruksjon vedrørende bruk og håndtering (samt destruksjon)

Ingen spesielle forholdsregler.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

Glaxo Group Ltd, Greenford Road, Greenford, Middlesex UB6 0NN, United Kingdom

8. MT-nr. (numre)

EU/1/00/148/002/NO

9. MT-dato for første gang/siste fornyelse

2001-02-21

10. Oppdateringsdato

2001-02-24

RELPAX «Pfizer», eletriptan

Ny selektiv 5HT, reseptorangonist. Markedsført 2001-08-01.

Eletriptan er den aktive substansen i Relpax. Midlet tilhøyrer rekka av triptaner som har blitt lansert for akuttbehandling av migrene. I kliniske studium har Relpax vist seg å ha signifikant betre effekt enn placebo med omsyn til primært effektmål (redusert hovudverk frå kraftig/måteleg til lett/ingen to timar etter dosering). 40 mg Relpax ga betre effekt enn 20 mg, medan skilnaden i effekt mellom 80 mg og 40 mg var liten. I samanliknande studium hadde 40–80 mg eletriptan like god eller betre effekt enn 25–100 mg sumatriptan. Akkurat som for andre triptaner har det ikkje vore vist klinisk effekt ved behandling av ungdomar med migrene eller når midlet blir teke under aurafasen. Biverknadsprofilen er likeins som for andre triptaner medan insidensen brystsmerter synast høgare for 80 mg eletriptan enn for sumatriptan. Doser på 80 mg skal berre bli gitt til pasientar som ikkje har tilfredsstillande effekt ved to av tre rier med 40 mg eletriptan.

Vurdering

Relpax (eletriptan) tilhøyrer rekka av triptaner med marknadsføringsgodkjenning for akutt behandling av migrene. Den kliniske verdien kan samanliknast med tidlegare godkjende triptaner.

Teksten over er utarbeidd av Statens lækjemiddelverk i samarbeid med Läkemedelsverket i Sverige. Nedanfor finn du den godkjende preparatomtalen.

1. Legemidlets navn

Relpax 20 mg, 40 mg og 80 mg filmdrasjerte tabletter.

2. Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg, 40 mg og 80 mg.
Aktivt stoff: Eletriptan (som hydrobromid). For hjelpestoffer, se punkt 6.1.

3. Legemiddelform

Tablett, filmdrasjert. Runde, konvekse, orange tabletter preget med «REP 20», og «REP 40» eller «REP 80» på den ene siden og «Pfizer» på den andre.

3.1 Reseptstatus

Gruppe C.

4. Kliniske opplysninger

4.1 Indikasjoner

Akutt behandling av hodepinefasen av migreneanfall med eller uten aura.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Relpax-tabletter skal tas så snart som mulig etter at symptomer på migrenehodepine inntreffer, men de er også effektive hvis de tas på et senere tidspunkt under migreneanfallet.
Relpax har ikke vist å forhindre migrenehodepine hvis tatt under aurafasen, og Relpax skal derfor bare brukes under hodepinefasen av migrene.

Relpax-tabletter skal ikke tas profylaktisk.
Tablettene bør svelges hele. Tas med vann.

Voksne (18–65 år): Anbefalt initial dose er 40 mg.

Hvis hodepinen kommer tilbake innen 24 timer: Hvis hodepinen kommer tilbake innen 24 timer etter initial respons, har en ekstra dose av samme styrke Relpax-tabletter vist seg å være effektiv i behandling av tilbakefall. Hvis en tilleggsdose er nødvendig, skal den ikke tas før to timer etter initial dose.

Hvis ingen respons oppnås: Hvis pasienten innen to timer etter første dose med Relpax ikke oppnår effekt på hodepinen, skal det ikke tas en ytterligere dose for behandling av det samme anfallet, da kliniske studier ikke har vist effekt med en tilleggsdose. Kliniske studier viser at pasienter som ikke responderer på behandlingen av ett anfall trolig vil respondere på behandlingen av påfølgende anfall.

Pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende effekt etter et adekvat forsøk med 40 mg (f.eks. bra toleranse og manglende respons i to av tre anfall) kan effektivt behandles med 80 mg (2 x 40 mg) i et påfølgende migreneanfall. (Se avsnitt 5.1 Farmakodynamiske egenskaper – Ytterligere informasjon om kliniske studier.) En påfølgende dose på 80 mg skal ikke tas i løpet av 24 timer.

Maksimal daglig dose skal ikke overskride 80 mg (se punkt 4.8 Bivirkninger).

Eldre (over 65 år): Sikkerhet og effekt av eletriptan hos pasienter over 65 år er ikke systematisk undersøkt pga. lavt antall av slike pasienter i de kliniske studiene. Bruk av Relpax hos eldre anbefales derfor ikke.

Ungdom (12–17 år): Effekten av Relpax er ikke dokumentert i denne populasjonen og Relpax anbefales derfor ikke brukt for denne aldersgruppen.

Barn (6–11 år): Sikkerhet og effekt av Relpax hos barn er ikke undersøkt. Bruk av Relpax for denne aldersgruppen er derfor ikke anbefalt (se 5.2 Farmakokinetiske egenskaper).

Nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Ettersom bruk av Relpax ikke er undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, er det kontraindisert hos disse pasientene.

Nedsatt nyrefunksjon: Da blodtrykkseffekten av Relpax er forsterket ved nedsatt nyrefunksjon (se 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler), anbefales en 20 mg initialdose for pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Maksimal daglig dose bør ikke overskride 40 mg. Relpax er kontrainidisert ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor eletriptan hydrobromid eller noen av innholdsstoffene i produktet.

Pasienter med alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon.
Moderat alvorlig eller alvorlig hypertensjon eller ubehandlet mild hypertensjon.

Pasienter med påvist koronar hjertesykdom, inkludert ischemisk hjertesykdom (angina pectoris, tidligere hjerteinfarkt eller påvist stum ischemi), objektive eller subjektive symptomer på ischemisk hjertesykdom eller Prinzmetal angina.

Pasienter med signifikant arytmi eller hjertesvikt.
Pasienter med perifer vaskulær sykdom.

Pasienter med tidligere cerebrovaskulære hendelser (CVA) eller transitorisk ischemisk anfall (TIA).

Bruk av ergotamin, eller ergotaminderivater (inkludert metysergid) innen 24 timer før eller etter behandling med eletriptan (se 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon).
Samtidig bruk av andre 5-HT1-reseptoragonister med eletriptan.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Relpax bør ikke brukes samtidig med potente CYP3A4-hemmere som ketakonazol, itrakonazol, erytromycin, klaritromycin, josamycin og andre proteasehemmere (ritonavir, indinavir og nelfinavir).

Relpax skal kun brukes når klar migrenediagnose foreligger. Relpax er ikke indisert for behandling av hemiplegisk, oftalmoplegisk eller basilaris migrene.

Relpax skal ikke gis for behandling av atypisk hodepine, dvs. hodepine som kan være relatert til mulig alvorlig tilstand (slag, aneurisme ruptur) hvor cerebrovaskulær vasokonstriksjon kan være skadelig.

Eleptriptan kan assosieres med forbigående symptomer inkludert brystsmerter og tetthet som kan være intense og involvere svelget (se 4.8 Bivirkninger). Når slike symptomer synes å indikere iskemisk hjertesykdom, bør ikke ytterligere dose tas og tilfredsstillende undersøkelse bør utføres.

Relpax skal ikke gis uten forutgående undersøkelse av pasienter hvor udiagnostisert kardial sykdom er sannsynlig, eller til pasienter med risiko for koronarsykdom (CAD) (f.eks. pasienter med hypertensjon, diabetes, røykere eller brukere av nikotinsubstitutter, menn over 40 år, postmenopausale kvinner og de med klar familieanamnese med koronarsykdom). Kardiologisk undersøkelse vil kanskje ikke identifisere alle pasienter med kardiovaskulær sykdom, og i meget sjeldne tilfeller har pasienter uten underliggende kardiovaksulær sykdom fått alvorlige kardiale bivirkninger når 5-HT1-agonister er blitt gitt. Pasienter med påvist koronarsykdom bør ikke gis Relpax (se 4.3 Kontraindikasjoner). 5-HT1-reseptoragonister har blitt forbundet med koronar vasospasme. I sjeldne tilfeller har myokard iskemi eller infarkt blitt rapportert ved 5-HT1-reseptoragonister. Hvis symptomer som er sammenfallende med koronarsykdom inntreffer, bør tilfredstillende undersøkelse utføres.

Uønskede bivikningereffekter kan være mer vanlig ved samtidig bruk av triptaner og urtepreparater inneholdende Johannesurt (Hypericum perforatum).

I det kliniske doseringsområdet er det sett en svak og forbigående blodtrykksøkning med eletriptandoser på 60 mg eller høyere. Disse økningene var imidlertid ikke assosiert med klinisk sekvele i det kliniske utprøvningsprogrammet. Effekten var betydelig mer uttalt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og hos eldre. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon var gjennomsnittlig maksimal økning i systolisk BT 14–17 mm Hg (normalt 3 mm Hg) og for diastolisk blodtrykk 14–21 mm Hg (normalt 4 mm Hg). Hos eldre personer var gjennomsnittlig maksimale økning i systolisk blodtrykk 23 mm Hg sammenlignet med 13 mm Hg hos unge voksne (placebo 8 mm Hg). Disse økningene var imidlertid ikke assosiert med klinisk sekvele i det kliniske utprøvningsprogrammet.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på eletriptan: I de pivotale kliniske studiene med eletriptan var det ingen holdepunkter for interaksjon med betablokker, trisykliske antidepressiva, selektive serotonin reopptakshemmere og flunarizin, men data fra interaksjonsstudier med disse legemidlene er ikke tilgjengelig (andre enn propranolol, se under).

Populasjonsfarmakokinetiske analyser fra kliniske studier har antydet at følgende legemidler (betablokkere, tricykliske antidepressiva, selektive serotonin reopptakshemmere, østrogenbasert hormonsubstitusjonsbehandling, østrogenholdige orale antikonsepsjonsmidler og kalsiumkanalblokkere) sannsynligvis ikke har effekt på de farmakokinetiske egenskapene til eletriptan.

Eletriptan er ikke substrat for MAO. Det er derfor ikke forventet interaksjon mellom eletriptan og MAO-hemmere. Det er derfor ikke utført noen formell interaksjonsstudie.

I kliniske studier med propranolol (160 mg), verapamil (480 mg) og flukonazol (100 mg) økte C_{max} for eletriptan henholdsvis 1,1, 2,2 eller 1,4. Økningen i eksponeringen (AUC) for eletriptan var henholdsvis 1,3, 2,7 eller 2,0. Denne effekten er vurdert ikke å være klinisk signifikant da den ikke var assosiert med økning i blodtrykk eller uønskede hendelser sammenlignet med administrering av eletriptan alene.

I kliniske studier med erytromycin (1000 mg) og ketokonazol (400 mg), som er spesifikke og potente hemmere av CYP3A4, ble det observert signifikant økning i C_{max} (2 og 2,7 ganger) og AUC (3,6 og 5,9 ganger) for eletriptan. Denne økningen i eksponering ble assosiert med en økning i eletriptan $t_{1/2}$ fra 4,6 til 7,1 timer for erytromycin og fra 4,8 til 8,3 timer for ketokonazol (se 5.2 Farmakokinetiske egenskaper). Relpax skal derfor ikke brukes sammen med potente CYP3A4-inhibitorer f.eks. ketakonazol, itrakonazol, erytromycin, klaritromycin, josamycin og proteaseinhibitorer (ritonavir, indinavir og nelfinavir).

I kliniske studier med koffein/ergotamin gitt peroralt en og to timer etter eletriptan, ble en liten, men additiv økning i blodtrykket observert som forventet ut fra farmakologien til de to legemidlene. Det er derfor anbefalt at verken ergotamin eller ergotaminliknende legemidler (f.eks. dihydroergotamin eller metysergid) skal tas i løpet av 24 timer etter eletriptan. Omvendt skal det gå minst 24 timer etter inntak av ergotaminpreparater før eletriptan gis.

Effekt av eletriptan på andre legemidler: Det er ingen holdepunkter in vitro eller in vivo for at kliniske doser (og nærliggende konsentrasjoner) av eletriptan vil inhibere eller indusere cytokrom P450-enzymer, inkludert CYP3A4 legemiddelmetaboliserende enzymer. Det er derfor ikke sannsynlig at eletriptan vil forårsake klinisk viktige legemiddelinteraksjoner mediert via disse enzymene.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: For Relpax foreligger det ikke kliniske data fra eksponerte graviditeter. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelig effekt med hensyn til graviditet, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Relpax skal kun brukes ved graviditet hvis helt nødvendig.

Amming: Eletriptan utskilles i morsmelk. I en studie med åtte kvinner som fikk en enkelt dose på 80 mg, var gjennomsnittlig total mengde av eletriptan i brystmelk i løpet av 24 timer 0,02 % av dosen. Forsiktighet bør imidlertid utvises ved bruk av Relpax hos kvinner som ammer. Eksponering av eletriptan hos spedbarn kan minimaliseres ved å unngå amming 24 timer etter behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Migrene eller behandling med Relpax kan forårsake tretthet eller svimmelhet hos enkelte pasienter. Pasienter bør derfor rådes til å vurdere sin evne til å utføre komplekse oppgaver som f.eks. bilkjøring under migreneanfall og påfølgende bruk av Relpax.

4.8 Bivirkninger

Relpax er brukt i kliniske studier av mer enn 5000 pasienter som har brukt en eller to doser av Relpax 20, 40 eller 80 mg. De vanligste bivirkningene av Relpax i kliniske studier var utmattelse, asteni, tretthet, somnolens, kvalme og svimmelhet. I randomiserte

kliniske studier med doser på 20, 40 og 80 mg er det vist en tendens til doseavhengig insidens av uønskede hendelser. Tabellen nedenfor inneholder alle uønskede hendelser sett ved bruk av Relpax som er ansett som behandlingsrelatert og plutselig oppstått i forbindelse med behandlingen, og som inntreffer med en insidens høyere enn placebo.

Noen av symptomene som ble rapportert som bivirkninger, kan være del av migreneanfallet. De vanlige bivirkningene sett ved bruk av Relpax er typiske bivirkninger rapportert for 5-HT_1-agonister klasseagonister som klasse.

4.9 Overdosering

Personer har fått enkeltdoser på 120 mg uten signifikante bivirkninger. Basert på farmakologien til denne klassen kan imidlertid hypertensjon eller andre mer alvorlige kardiovaskulære symptomer inntreffe ved overdose.

I tilfelle av en overdose bør standard støttende behandling tilpasses som nødvendig. Halveringstiden for eletriptan er ca. fire timer, og monitorering av pasienter med generell støttende behandling bør derfor fortsette i minst 20 timer eller mens symptomer og tegn vedvarer.

Det er ukjent hvilken effekt hemodialyse eller peritonealdialyse har på serumkonsentrasjon av eletriptan.

Organsystem	Veldig vanlig (> 1/10)	Vanlig (> 1/100, < 1/10)	Uvanlig (> 1/1000, < 1/100)	Sjelden (> 1/10000, < 1/1000)
Generelle		asteni, brystsymptomer (smerte, tetthet, trykk), mavesmerter, ryggsmerter og frysninger, tetthet i svelget	Uvelhet, ansiktsødemer	Sjokk
Kardiovaskulær		Varmefølelse og rødme, palpitasjoner, takykardi	Perifer vaskulær sykdom	Bradykardi
Fordøyelsessystemet		Kvalme, munntørrhet og dyspepsi	Diaré,anoreksi og glositt	Forstoppelse, øsofagitt, tungeødem og oppstøt
Blod og lymfe				Lymfadenopati
Metabolske og ernæringsmessige			Tørste, ødemer og perifere ødemer	Bilirubinanemi og økt AST
Muskel-/skjelett		Myasteni, myalgi	Artralgi, artrose og bensmerter	Artritt og myopati
Nervesystemet		Somnolens, svimmelhet, prikking eller unormal følelse, tetthets- eller stivhetsfølelse, hypoestesi og vertigo	Tremor, hyperestesi, unormale tanker, agitasjon, insomnia, forvirring, ataksi, personlighetsforandringer, eufori, hypokinesi, talevansker, depresjon og sløvhet	Emosjonell labilitet og rykninger
Respiratoriske		Faryngitt	Dyspné, rhinitt, respirasjonsproblemer og gjesping	Astmainfeksjon i respirasjonstraktus og stemmeforandringer
Hud		Svetting	Utslett og kløe	Hudsykdom og urtikaria
Spesielle sanser			Unormalt syn, øresmerte, øyesmerter, lysømfintlighet, smaksperversjon, tinnitus og tåreforstyrrelser	Konjunktivitt
Urogenitale			Hyppig vannlatning, urinveisforstyrrelse og polyuri	Smerter i brystene og menorragia

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC- kode

N02C C

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektiv 5HT1 reseptoragonist.

Virkningsmekanisme/farmakologi: Eletriptan er selektiv agonist av vaskulær 5-HT_{1B} og neuronal 5-HT_{1D} reseptorer. Eletriptan viser også høy affinitet for 5-HT1F-reseptor som kan bidra til dets virkning mot migrene. Eletriptan har beskjeden affinitet for human rekombinant 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2B}-, 5-HT_{1E}- og 5-HT_{7}-reseptorer.

Ytterligere informasjon om kliniske studier: Effekten av Relpax i behandlingen av akutt migrene er undersøkt i ti placebokontrollerte studier som omfattet ca. 4000 pasienter som fikk Relpax i doser på 20–80 mg. Lindring av hodepinen inntraff så tidlig som 30 minutter etter oral dosering. Responsrate (dvs. reduksjon av moderat og alvorlig smerte til ingen eller mild smerte) to timer etter dosering var 59–77 % for 80 mg, 54–65 % for 40 mg, 47–54 % for 20 mg og 19–40 % for placebo.

Relpax var også effektivt i behandlingen av assosierte symptomer ved migrene som brekninger, kvalme, fotofobi og fonofobi.

Anbefalingen for dosetitrering til 80 mg er avledet av åpne langtidsstudier og fra en dobbeltblind korttidsstudie hvor kun en trend mot statistisk signifikans ble sett.

Relpax forblir effektivt ved menstruasjonsassosiert migrene. Hvis Relpax tas under aurafasen, er det ikke vist å forebygge migrenehodepinen, og Relpax skal derfor kun brukes under hodepinefasen av migrene.

I en ikke-placebokontrollert farmakokinetikkstudie ble det sett større økninger i blodtrykket etter en 80 mg dose hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon enn hos friske frivillige (se avsnitt 4.4). Dette kan ikke forklares ut fra noen farmakokinetiske endringer og kan derfor representere en spesifikk farmakodymanisk respons på eletriptan hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Eletriptan absorberes raskt og godt gjennom gastrointestinaltraktus (minst 81 %) etter oral administrasjon. Absolutt oral biotilgjengelighet hos kvinner og menn er ca 50 %. Median T_{max} er 1,5 timer etter oral dosering. Lineær farmakokinetikk i klinisk doseringsområde (20–80 mg).

AUC og C_{max} for eletriptan etter oral administrasjon økte med ca. 20–30 % ved påfølgende måltid med høyt fettinnhold. Ved oral administrasjon i forbindelse med migreneanfall ble AUC redusert med ca. 30 % og T_{max} økte til 2,8 timer.

Etter gjentatt dosering (20 mg x 3) i 5–7 dager forblir farmakokinetikken lineær og akkumuleringen var forutsigbar. Ved gjentatt dosering av høyere doser (40 mg x 3 og 80 mg x 2) var akkumuleringen av eletriptan etter syv dager mer enn forventet (ca. 40 %).

Distribusjon: Distribusjonsvolumet av eletriptan etter i.v. administrasjon er 138 L. Dette indikerer distribusjon til vev. Eletriptan er kun moderat proteinbundet (ca. 85 %).

Metabolisme: In vitro-studier indikerer at eletriptan metaboliseres primært via hepatiske cytokrom P450-enzym CYP3A4. Disse funnene øker plasmakonsentrasjoner av eletriptan når det gis sammen med erytromycin og ketokonazol som er kjente selektive og potente CYP3A4-hemmere. In vitro-studier indikerer også en mindre involvering av CYP2D6 selv om kliniske studier ikke indikerer noen sammenheng med polymorfisme med dette enzymet.

Det er identifisert to sirkulerende hovedmetabolitter som signifikant bidrar til plasmaradioaktivitet etter administrasjon av C^{14}-merket eletriptan. Metabolitten som er dannet ved N-oksidering, har ikke vist aktivitet i animalske in vitro-modeller. Metabolitten som er dannet ved N-demetylering har vist liknende aktivitet som eletriptan i animalske in vitro-modeller. Ett tredje område med radioaktivitet i plasma er ikke blitt formelt identifisert, men det er mest sannsynlig en blanding av hydroksylerte metabolitter som også er sett utskilt i urin og fæces.

Plasmakonsentrasjonen av den aktive N-demetylerte metabolitten er bare 10–20 % av morsubstansen og forventes ikke å bidra signifikant til den terapeutiske virkningen av eletriptan.

Eliminasjon: Gjennomsnittlig plasmaclearance av eletriptan etter i.v.-administrasjon er 36 L/time resulterende i en plasma halveringstid på ca. fire timer. Gjennomsnittlig renal clearance etter oral administrasjon er ca. 3,9 L/time. Ikke-renal clearance står for omlag 90 % av den totale clearance, hvilket indikerer at eletriptan hovedsakelig elimineres via metabolisme.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Kjønn: En metaanalyse basert på de kliniske farmakologistudiene og en populasjons-farmakokinetisk analyse av kliniske data indikerer at kjønn ikke har noen klinisk signifikant innflytelse på plasmakonsentrasjoner av eletriptan.

Eldre (> over 65 år): Det var en liten, men ikke statistisk signifikant, reduksjon (16 %) i clearance assosiert med en statistisk signifikant økning i halveringstid (fra ca 4,4 timer til 5,7 timer) mellom eldre (65–93 år) og yngre voksne individer.

Ungdom (12–17 år): Farmakokinetikken for eletriptan (40 mg og 80 mg) hos yngre migrenepasienter, dosert mellom anfall, var liknende den sett hos friske voksne.

Barn (7–11 år): Clearance hos barn er uforandret i forhold til ungdom. Distribusjonsvolumet er imidlertid lavere hos barn, noe som resulterer i høyere plasmakonsentrasjoner enn forventet etter samme dose gitt til voksne.

Nedsatt leverfunksjon: Personer med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A og B) viste en statistisk signifikant økning i både AUC (34 %) og halveringstid. Det var en liten økning i C_{max} (18 %). Denne lille endringen i eksponering anses ikke å være klinisk relevant.

Nedsatt nyrefunksjon: Personer med mild (kreatinin clearance 61–89 ml/min), moderat (kreatinin clearance 31–60 ml/min) eller alvorlig (kreatinin clearance < 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon hadde ingen statistisk signifikant endring av farmakokinetikken til eletriptan eller plasmaproteinbinding.
Blodtrykksforandringer ble sett i denne gruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data avdekket ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet etter gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksisitet.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne: Mikrokrystallinsk cellulose, laktosemonohydrat, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat.

Filmdrasjering: titandioksid (E171), hypromellose, laktosemonohydrat, glyseroltriacetat, paraoransje (E110).

6.2 Uforlikeligheter
Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet
To år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser
Skal ikke oppbevares over 30 °C. *HDPE-bokser :* Hold beholderen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold):
Ugjennomsiktig PVC/aclar/aluminium eller aclar blisterpakninger inneholdene 2, 3, 4, 6, 10, 18, 30 og 100 tabletter (20, 40 mg). HDPE-bokser med barnesikret HDPE/PP-lukking inneholdene 30 og 100 tabletter (20, 40 mg). Ikke alle pakningsstørrelser er markedsført.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering
Ingen spesielle forholdsregler.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)
Pfizer AS, Strandveien 55, 1366 Lysaker.

8. MT-nr. (numre)
20 mg: 01-2002. *40 mg:* 01-2003

9. MT-dato for første gang/siste fornyelse
2001-07-06

10. Oppdateringsdato
2001-07-04

REVIA «DuPont», naltreksonhydroklorid

Ny spesifikk opiatantagonist. Markedsført 2001-08-01.

Naltrekson er eit nytt middel for behandling av alkoholmisbruk. Preparatet skal brukast i kombinasjon med eit psykososialt behandlingsprogram for å redusere risikoen for tilbakefall i tunge periodar med misbruk. Verknadsmekanismen for naltrekson er ikkje fullt klarlagd, men effekten medierast truleg via endorfinreseptorar som hypotetisk blir venta å vere involverte også i alkoholindusert eufori. Midlet har ingen sikker effekt på alkoholtrongen («craving»), men reduserte alkoholeufori.

Klinisk har det vist seg at naltrekson, som tillegg til andre tiltak, minskar talet på pasientar som får tilbakefall med omfattande alkoholkonsumpsjon. Ein såg marginell effekt på talet alkoholfrie dagar. Det manglar samanliknande studium med andre middel ved alkoholisme.

Dei vanlegaste rapporterte biverknadene er kvalme, oppkast, magesmerter og trøyttleik. Ein skal ikkje gje Naltrekson til pasientar med alvorleg nedsett leverfunksjon eller forverra nyrefunksjon. Naltrekson er óg kontraindisert ved pågåande opioidmisbruk.

Det finst ingen dokumentasjon av effekt hos born eller eldre pasientar.

Vurdering
Naltrekson er eit interessant nytilskot som, saman med eit psykososialt behandlingsprogram, kan redusere risikoen for tilbakefall i tunge periodar md alkoholmisbruk. Den kliniske erfaringa er avgrensa, særskild ved langtidsbehandling

Teksten over er utarbeidd av Statens legemiddelverk i samarbeid med Läkemedelsverket i Sverige. Nedanfor finn du den godkjende preparatomtalen.

1. Preparatets navn
Revia tabletter 50 mg.

2. Kvalitativ og kvantitativ sammensetning
Naltreksonhydroklorid 50 mg. For hjelpestoffer se pkt 6.1.

3. Legemiddelform
Tabletter, filmdrasjerte (med delestrek).

4. Kliniske opplysninger
4.1 Indikasjon
Som tilleggsbehandling i vedlikeholdsbehandling av stoffrie, tidligere opioidavhengige pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte
Voksne: Anbefalt dose: 50 mg (1 tablett) daglig. Dosering tre ganger i uken kan overveies dersom dette fører til bedre pasientetterlevelse, f.eks. 100 mg (2 tabletter) på mandag, 100 mg (2 tabletter) på onsdag og 150 mg (3 tabletter) på fredag. Opioidmisbrukere eller pasienter som mistenkes for å anvende opioider må provokasjonstestes med Narcanti (naloksonhydroklorid) før behandling med Revia påbegynnes (se 4.4 Forsiktighetsregler). Testingen kan utelates dersom pasienten har vært opioidfri 7–10 dager før behandling med Revia påbegynnes.

Siden Revia er et medikament som inngår i et større behandlingsopplegg og resultatet av behandlingen varierer fra pasient til pasient, kan en standard varighet av behandlingen ikke fastsettes. Tremåneders behandling kan forsøkes innledningsvis, men forlenget behandling kan være påkrevet.

Barn: Behandling av barn er ikke tilfredsstillende undersøkt.

Eldre: Behandling av opiatavhengighet hos eldre er ikke tilfredsstillende undersøkt.

4.3 Kontraindikasjoner

Akutt hepatitt eller leversvikt. Må ikke gis til pasienter som fortsatt er avhengig av opioider siden akutte abstinenssymptomer kan oppstå.

Må ikke brukes sammen med medikamenter som inneholder opioider.

Må ikke gis til pasienter hvor opioidscreening har gitt positivt resultat, eller til pasienter som ikke har bestått provokasjonstesten med Narcanti (se 4.4 Forsiktighetsregler).

Må ikke gis til pasienter som er overømfintlig overfor tablettenes innholdsstoffer.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Leverfunksjonsprøver bør utføres både før og under behandling med Revia. Redusert leverfunksjon er ikke uvanlig hos alkohol- eller opioidmisbrukere. Unormale leverfunksjonstester har vært rapportert hos overvektige og eldre pasienter som står på høyere naltreksondose (inntil 300 mg/dag) enn den anbefalte.

Siden Revia hovedsaklig metaboliseres i leveren og mesteparten utskilles i urinen, må det utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med redusert lever- eller nyrefunksjon.

Revia kan utløse abstinenssymptomer hos opioidavhengige pasienter. Symptomene kan fremkomme etter ca. 5 minutter og vare inntil 48 timer. Behandlingen bør være symptomatisk. Pasientene må informeres om at forsøk på å oppheve blokkaden ved å ta større doser opioider kan føre til livstruende opioidforgiftning.

Dersom opioidanalgetika må gis i en akuttsituasjon til en pasient som behandles med Revia, kan det bli nødvendig å gi større mengde opioid enn vanlig, og den påfølgende respirasjonsdepresjon kan bli dypere og vare lenger. I tillegg kan ikke-reseptormedierte reaksjoner forekomme (f.eks. hevelser i ansiktet, kløe, generelt erytem antakelig fremkalt av histaminfrigjøring). I slike tilfeller må pasienten overvåkes nøye i sykehus av dertil opplært personell. Selvmordsrisikoen er økt hos stoffmisbrukere, uavhengig av eventuell samtidig depresjon. Denne risikoen reduseres ikke ved bruk av Revia. (Se også 4.8 Bivirkninger).

Provokasjonstesting med Narcanti (naloksonhydroklorid) injeksjonsvæske anbefales før behandling med Revia igangsettes for å avsløre eventuelt opioidbruk (se nedenfor). Abstinenssymptomer fremkalt av Narcanti varer kortere enn symptomer fremkalt av Revia. Følgende prosedyre anbefales ved provokasjonstesten:

Intravenøs provokasjon:

- 0,2 mg Narcanti injiseres intravenøst.
- Dersom ingen uønskede reaksjoner er inntrådt etter 30 sekunder, gis ytterligere 0,6 mg Narcanti i.v.
- Pasienten observeres for eventuelle abstinensreaksjoner i minst 20 minutter.

Subkutan provokasjon:

- 0,8 mg Narcanti injiseres subkutant.
- Pasienten observeres for eventuelle abstinensreaksjoner i minst 20 minutter.

Gjentatt provokasjon:

Dersom det etter provokasjonstest er tvil om pasienten er opioidfri, bør behandling med Revia utsettes i 24 timer. Provokasjonstesten gjentas da med 1,6 mg Narcanti (naloksone HCl).

4.5 Interaksjoner

Hos pasienter som behandles med naltrekson kan effekten av andre legemidler med innhold av opioider utebli, f.eks. hostemedisin, midler mot diaré og opioidanalgetika. Pasientene må informeres om at forsøk på å oppheve blokkaden ved å ta større doser opioider kan føre til livstruende opioidforgiftning. Dersom opioidanalgetika må gis i en akuttsituasjon til en pasient som behandles med Revia, kan det bli nødvendig å gi større mengde opioid enn vanlig for å kontrollere smerten. Pasienten må overvåkes nøye med tanke på respirasjonsdepresjon eller andre uønskede reaksjoner.

Døsighet og søvnighet har vært rapportert etter samtidig dosering med naltrekson og thioridazin.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Sikkerhet ved bruk av naltrekson under graviditet er ikke klarlagt da erfaringer fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier viser at naltrekson har reproduksjonstoksiske effekter hos rotte og kanin (se 5.3 Preklinikk).

Amming: Det er ukjent hvor mye av naltrekson som går over i morsmelk. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan få skadelige effekter. Naltrekson bør derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Revia kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Uønskede virkninger synes å være uavhengig av indikasjonsområde. Alvorlige bivirkninger ses sjelden.

Hyppigst forekommende:

Almenne: Kvalme, hodepine, svimmelhet, oppkast, nedsattt energi, økt energi, følelse av nedtrykthet, irritabilitet, kuldefølelse, rennende nese, brystsmerter, økt svetting, økt tørstfølelse, forsinket ejakulasjon, nedsatt potens, økt tåreutskillelse. *Gastrointestinale:* Magesmerter/kramper, redusert apetitt, diaré, obstipasjon. *CNS:* Nervøsitet, tretthet, angst, søvnløshet, søvnvansker. *Hud:* Hudutslett. *Muskler/skjelett:* Smerter i muskler og ledd.

Sjeldne

CNS: Depresjon, suicidaltanker og suicidalforsøk er rapportert i forbindelse med behandling av rusmisbruk. Selv om årsakssammenhengen ikke er vist, bør man være oppmerksom på at Revia ikke reduserer suicidalrisikoen hos pasienter (Se 4.4 Forsiktighetsregler). *Lever:* Unormale leverfunksjonstester er rapportert. *Blod/Sirk.:* Idiopatisk trombocytopenisk purpura er rapportert hos en pasient.

4.9 Overdosering

Man har liten klinisk erfaring med overdose av naltrekson hos pasienter. Ingen toksiske symptomer sås hos frivillige forsøkspersoner som fikk 800 mg/dag i syv dager. I tilfelle av overdose bør pasienten imidlertid overvåkes nøye og behandles symptomatisk.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

N07B B04

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Spesifikk opiatantagonist.

Virkemekanisme: Stereospesifikk konkurranse med reseptorer som hovedsaklig er lokalisert i det sentrale og perifere nervesystem. Naltrekson bindes spesifikt til disse reseptorene og motvirker virkningen av eksogent tilførte opioider.

Virkemekanismen ved alkoholmisbruk er ikke fullstendig klarlagt, men det antas at det endogene opioidsystemet spiller en viktig rolle. Det antas at det økte behovet for alkohol hos mennesker kan skyldes at alkohol stimulerer den endogene opioid-aktiviteten.

Naltrekson gir ikke motvilje mot alkohol og fremkaller ikke disulfiramlignende reaksjoner etter alkoholinntak. Naltrekson har liten, hvis noen, vesentlig effekt utenom de opioidblokkerende egenskapene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Absorberes raskt og praktisk talt fullstendig etter peroral administrasjon. Naltrekson gjennomgår «first pass»-metabolisme i leveren. Maksimal plasmakonsentrasjon nås etter ca. én time.

Distribusjon: Stort distribusjonsvolum. 21 % av den absorberte dosen bindes til plasmaproteiner.

Eliminasjon: Hydrolyseres i leveren hovedsakelig til 6-beta-naltrexol, og, i mindre grad, til 2-hydroksy-3-methoksy-6-beta-naltreksol. Både naltrekson og 6-beta-naltreksol bidrar til den observerte farmakologiske aktiviteten. Naltrekson utskilles hovedsakelig via urinen i konjugert form.

Halveringstid i plasma: ca. fire timer for naltrekson og ca. 13 timer for 6-beta-naltrexol.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Resultater fra karsinogenstudier utført på gnagere (rotter og mus) viste at nalterksone ikke er karsinogent.

Omfattende in vivo- og in vitro-forsøk har ikke vist at naltrekson har mutagene egenskaper. Naltrekson ga siknifikant økning av pseudodrektighet hos rotter i doser på 100 mg/kg (ca. 140 ganger humanterapeutisk dose). Naltrekson ga i tillegg en reduksjon i antall drektige rotter etter paring. Betydningen av disse funnene for human fertilitete er ikke kjent. Naltrekson har vist embryotoksisk effekt både hos gnagere (rotte) og ikke-gnagere (kanin). Denne effekten ble vist hos rotter som ble gitt 100 mg/kg før og under drektigheten, og hos kaniner behandlet med 60 mg/kg under organogenesen.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, silika kolloidal vannfri, magnesiumstearat, pale yellow opadry (hypromellos, makrogol, polysorbat 80, titandioxid (E 171) gult og rødt jernoksid (E 172)).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

To år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle forholdsregler vedrørende oppbevaringen.

6.5 Emballasje

PVC/PE/ACLAR blister. *Pakningsstørrelse:* 28 tabletter. Blisterkortet er merket med ukedager (kalenderpakning).

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

DuPont Pharmaceuticals Limited, Wedgwood Way, Stevenage, Hertfordshire SG1 4QN, England.

Norsk representant: Meda A/S, 3470 Slemmestad.

8. MT-nr.

02-769

9. MT-dato første gang/siste fornyelse

2001-08-06

10. Oppdateringsdato

2001-06-20

SIMDAX «Orion», levosimendan

Nytt hjertestimulerende middel (kalsiumsensitiserende). Markedsført 2001-08-01.

Simdax er eit nytt lækjemiddel for intravenøs behandling av hjartesvikt der det er behov for inotrop stønad. Den aktive substansen, levosimendan er ein såkalla kalsiumsensitiserar som har kardilaterande og positiv inotrope eigenskapar. I hemodynamiske studium har Simdax vist seg å gje ein dose-avhengig auke av minuttvolum, slagvolum og hjartefrekvens, samt ein reduksjon av innkild lungearterietrykk (PCWP), samt reduksjon av systolisk og diastolisk blodtrykk og total perifer motstand. Ved tilrådd dosering har ein ikkje sett noko toleranseutvikling ved 24-timars behandling, og dei positive hemodynamiske effektane er uendra i minst 24 timar etter avslutta infusjon. Førekomst av ein aktiv metabolitt med langsam eliminering er truleg årsaka til dette. Behandling over 24 timar aukar førekomst av hypotensjon og takykardi.
I kontrollerte studium har ein sett ein klinisk relevant effekt hos pasientar med forverra kronisk hjartesvikt og hos pasientar med nyutvikla hjartesvikt etter hjartein-farkt. Ein oppnår positiv hemodynamisk effekt utan uakseptabel høg førekomst av takykardi eller hypoten-sjon. Risikoen for hypokalemi, hovudverk og kvalme aukar signifikant samanlikna med placebo, men ein vurderer førekomst og grad av alvor som akseptabel ved tilrådd dosering. Risikoen for koronariskemi og alvorlege arytmiar synast mindre enn ved dobutamin-behandling.

Det er ikkje dokumentert negative effektar på overlevnad i retrospektiv oppfølgjing opp til seks månader.

Vurdering

Simdax blir vurdert til å vere eit verdifullt tilskot for kortvarig behandling av hjartesvikt.

Teksten over er utarbeidd av Statens lækjemiddelverk i samarbeid med Läkemedelsverket i Sverige. Nedanfor finn du den godkjende preparatomtalen.

1. Legemidlets navn

Simdax 2,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske.

2. Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

1 ml konsentrat inneholder 2,5 mg levosimendan. Et 5 ml hetteglass inneholder 12,5 mg levosimendan. Et 10 ml hetteglass inneholder 25 mg levosimendan. For hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. Legemiddelform

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Konsentratet er en klar gul eller oransje oppløsing til fortynning før administrasjon.

4. Kliniske oppplysninger

4.1 Indikasjoner

Korttidsbehandling av akutt dekompensert alvorlig kronisk hjertesvikt (se pkt. 5.1). Simdax bør kun brukes som tilleggsterapi i situasjoner hvor konvensjonell terapi med diuretika, ACE-hemmer og digitalis ikke er tilstrekkelig og det er behov for inotropisk støtte.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Simdax er kun til bruk for sykehus. Det bør administreres i et sykehusmiljø der tilstrekkelig overvåkingsutstyr og ekspertise for bruk av inotrope midler er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte: Simdax skal fortynnes før administrasjon (se pkt. 6.6). Infusjonen gis via en perifer eller sentral intravenøs administrasjon.

Dosering: Dose og varighet av behandlingen er individuell alt etter pasientens kliniske tilstand og respons. Behandlingen med Simdax bør startes med en ladningsdose på 12–24 mikrogram/kg over 10 minutter fulgt av en kontinuerlig infusjon av 0,1 mikrogram/kg/minutt (se pkt 5.1). En ladningsdose på 24 mikrogram/kg vil produsere en sterkere hemodynamisk respons, men kan være forbundet med en forbigående økning i frekvensen av bivirkninger. Pasientens respons bør vurderes etter 30–60 minutter. Hvis responsen synes for kraftig (hypotensjon, takykardi), kan infusjonshastigheten settes ned til 0,05 mikrogram/kg/minutt eller avbrytes. Hvis den initiale dosen tolereres og en øket hemodynamisk effekt er ønsket, kan infusjonshastigheten økes til 0,2 mikrogram/kg/minutt.

Til pasienter med akutt dekompensering av alvorlig kronisk hjertesvikt er det anbefalt at infusjonen varer i 24 timer. Ingen tegn på utvikling av toleranse eller reboundeffekt er observert etter avbrytelse av Simdax-infusjonen. Den hemodynamiske effekten varer i minst 24 timer og kan bli sett i opp til ni dager etter en avsluttet 24-timers infusjon (se pkt. 4.4).

Det er ingen erfaring med gjentatt administrasjon av Simdax og erfaring med samtidig bruk med andre inotrope midler (untatt digoksin) er begrenset (se pkt. 4.4)

Monitorering av behandlingen: EKG, blodtrykk og hjertefrekvens må overvåkes kontinuerlig i løpet av behandlingen, og urinproduksjonen skal måles. Symptomene på hjertesvikt skal følges og invasiv hemodynamisk overvåking anbefales under infusjonen. Ikke-invasiv overvåking i minst tre dager etter avsluttet infusjon, eller inntil pasienten er klinisk stabil er anbefalt (se pkt. 4.4). For pasienter med mild til moderat reduksjon i nyre- eller leverfunksjon anbefales overvåking i minst fem dager.

Eldre: Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon: Simdax skal anvendes med forsiktighet til pasienter med mild til moderat reduksjon i nyrefunksjonen. Simdax bør ikke brukes av pasienter med alvorlig nyresvikt (creatinin-clearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon: Simdax skal anvendes med forsiktighet til pasienter med mild til moderat reduksjon i leverfunksjonen (se 4.4 og 5.2). Simdax bør ikke brukes av pasienter med alvorlig leversvikt (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Barn: Simdax bør ikke anvendes til barn og unge under 18 år (se pkt 4.4 og 5.2).

Følgende tabell gir detaljer om infusjonshastigheter for ladningsdosen og kontinuerlig infusjon av en 0,05 mg/ml Simdax infusjonsløsning.

Pasientens vekt (kg)	Ladningsdose infundert i løpet av 10 min (ml/tim)		Kontinuerlig infusjonshastighet (ml/tim)		
	12 mikrogram/kg	24 mikrogram/kg	0,05 mikrogram/kg/min	0,1 mikrogram/kg/min	0,2 mikrogram/kg/min
40	58	115	2	5	10
50	72	144	3	6	12
60	86	173	4	7	14
70	101	202	4	8	17
80	115	230	5	10	19
90	130	259	5	11	22
100	144	288	6	12	24
110	158	317	7	13	26
120	173	346	7	14	29

Følgende tabell gir detaljer om infusjonshastigheter for ladningsdosen og kontinuerlig infusjon av en 0,025 mg/ml Simdax infusjonsløsning.

Pasientens vekt (kg)	Ladningsdose infunderes i løpet av 10 min. (ml/tim)		Kontinuerlig infusjons hastighet (ml/tim)		
	12 mikrogram/kg	24 mikrogram/kg	0,05 mikrogram/kg/min	0,1 mikrogram/kg/min	0,2 mikrogram/kg/min
40	115	230	5	10	19
50	144	288	6	12	24
60	173	346	7	14	29
70	202	403	8	17	34
80	230	461	10	19	38
90	259	518	11	22	43
100	288	576	12	24	48
110	317	634	13	26	53
120	346	691	14	29	58

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet ovenfor levosimendan eller ovenfor et eller flere av hjelpestoffene. Uttalt mekanisk obstruksjon som påvirker ventrikkelfyllingen eller tømmingen, eller begge. Alvorlig nyresvikt (creatininclearance < 30 ml/min) og alvorlig leversvikt. Alvorlig hypotensjon og takykardi (se pkt. 5.1). Tidligere Torsades de Pointes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Den positive hemodynamiske effekten på hjertets minuttvolum og lungenes kapillære innkilingstrykk varer i minst 24 timer etter avbrytelse av (en 24 timers) infusjon. Den nøyaktige varighet av samtlige hemodynamiske effekter er ikke bestemt. Effekten på blodtrykket varer generelt 3–4 dager og effekten på hjerterytmen i 7–9 dager. Dette skyldes delvis tilstedeværelsen av en aktiv metabolitt, som når maksimal plasmakonsentrasjon omkring 48 timer etter at infusjonen er stanset. Interaksjoner med eliminasjon av den aktive metabolitt kan ikke forutsies og kan føre til mer uttalt og forlenget effekt på hjertefrekvensen. Ikke-invasiv overvåking i minst tre dager etter avsluttet infusjon, eller inntil pasienten er klinisk stabil er anbefalt. For pasienter med mild til moderat reduksjon i nyre- eller leverfunksjon anbefales overvåking i minst 5 dager.

Simdax bør anvendes med forsiktighet til pasienter med mild til moderat reduksjon i nyre- eller leverfunksjonen. Eliminasjonen av den aktive metabolitten har ikke blitt undersøkt i pasienter med redusert leverfunksjon og kun begrenset data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Svekket lever- eller nyrefunksjon kan føre til økte konsentrasjoner av metabolitten som igjen kan føre til en mer uttalt og forlenget effekt på hjertefrekvensen (se pkt. 5.2).

Simdax-infusjon kan forårsake et fall i kaliumkonsentrasjonen i serum. Derfor bør lave kaliumkonsentrasjoner i serum korrigeres før administrasjon av Simdax. Nivået av kalium i serum bør også overvåkes i løpet av behandlingen. Som for andre preparater til behandling av hjertesvikt, kan infusjon av Simdax følges av fall i hemoglobin- og hematokritverdier, og forsiktighet bør utvises hos pasienter med ischemisk kardiovaskulær sykdom og samtidig anemi.

Simdax-infusjon bør anvendes med forsiktighet til pasienter med hypotensjon, takykardi eller atrieflimmer med rask ventrikulær respons. Alvorlig hypovolemi bør korrigeres før levosimendaninfusjonen. Om omfattende endringer i blodtrykket eller hjertefrekvensen observeres bør infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen stanses.

Det er begrenset erfaring med å administrere andre inotrope midler (untatt digoksin) sammen med levosimendan eller etter en levosimendaninfusjon. Slik administrering kan derfor ikke anbefales, og fordel og risiko bør vurderes for hver enkelt pasient.

For pasienter med alvorlig redusert hjertefunksjon må Simdax administreres under kontinuerlig overvåking av minuttvolum og fyllingstrykk.

Pasienter med vedvarende ventrikulær takykardi, ikke-vedvarende takykardi som ikke er relatert til reperfusjon, eller med livstruende arytmier, bør behandles for arytmien og stabiliseres før Simdax administeres.

Simdax bør brukes med forsiktighet og under nøye overvåking av EKG til pasienter med pågående koronar ischemi, langt QTc-intervall uansett etiologi, eller når det gis samtidig med legemidler som forlenger QTc-intervallet (se pkt. 4.9).

Det er ikke tilgjengelig informasjon om bruk av Simdax ved følgende sykdommer: restriktiv kardiomyopati, hypertrofisk kardiomyopati, alvorlig mitralinsuffisiens, myokardruptur, hjertetamponade, infarkt i høyre hjertekammer og ved potensielle livstruende arytmier i løpet av de siste tre måneder.

Det er ingen erfaring med bruk av Simdax til barn og unge under 18 år.

Forsiktighet bør utvises ved følgende tilstander da kun begrenset erfaring er tilgjengelig ved bruk av Simdax: akutt hjertesvikt relatert til en nylig oppstått tilstand av ikke-kardialt omfang, vesentlig forverring av hjertesvikt etter kirurgi og alvorlig hjertesvikt hos pasienter som venter på hjertetransplantasjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Eliminasjonen av den aktive metabolitten er ikke fullstendig klarlagt og mulige interaksjoner med eliminasjonen av denne metabolitten kan ikke forutsies. En mulig interaksjon kan føre til en forsterket og forlenget effekt på hjertefrekvensen. Virkningen av denne effekten kan vare lenger enn de 7–9 dager som man normalt ser etter en Simdax-infusjon.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner er observert i en populasjon av pasienter som fikk digoksin og Simdax-infusjon. Infusjon med Simdax kan gis til pasienter som får betablokkere uten tap av effekten. Samtidig administrering av isosorbidmononitrat og levosimendan til friske forsøkspersoner førte til en kraftig forsterking i ortostatisk hypotensjonsrespons. Ingen forsterking av blodtrykksfallet etter samtidig administering med nitrater og levosimendan ble funnet i pasientene.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Det er ingen erfaring i bruk av levosimendan til gravide kvinner. I dyrestudier er toksisk effekt på reproduksjonen observert (se 5.3). Bruk av levosimendan til gravide kvinner bør derfor begrenses til tilfeller der fordelene for kvinnen veier tyngre enn den mulige risiko fosteret utsettes for.

Amming: Det er ikke kjent om levosimendan utskilles i brystmelk hos mennesker. Derfor bør ikke kvinner som behandles med levosimendan amme i løpet av de 14 første dagene etter en infusjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene i kliniske studier var hodepine og hypotensjon (begge 5 %).

Hos pasienter behandlet med Simdax, ble ekstrasystoler rapportert hos 1,3 % av pasientene, atrieflimmer hos 1,4 %, takykardi hos 2,4 %, ventrikulær takykardi hos 1 %, hjertebank hos 0,9 % og myokardischemi hos 2 %. Av samtlige rapporterte bivirkninger forekom 83 % i løpet av behandlingen med Simdax og 17 % etter endt behandling. Majoriteten av bivirkninger (98,6 %) ble sett innen tre dager etter start av infusjonen.

Bivirkninger

Hyppige (> 1/100, < 1/10): Endringer i de røde blodcellene: Hemoglobinnedgang. Metabolske og ernæringsmessige forstyrrelser: Hypokalemi. Endringer i det sentrale og perifere nervesystemet: Svimmelhet. Kardiovaskulære forstyrrelser, generelt: Hypotensjon. Forstyrrelser i myo-, endo-, perikard samt hjerteklaffene: Myokardischemi. Forstyrrelse i hjertefrekvens og hjerterytme: Ekstrasystoler, atrieflimmer, takykardi, ventrikkeltakykardi. Gastrointestinale forstyrrelser: Kvalme, oppkast. Kroppen som helhet/generelle forstyrrelser: Hodepine.

Sjeldne (> 1/1000, < 1/100): Forstyrrelse i hjertefrekvens og hjerterytme: Palpitasjon.

4.9 Overdosering

Overdosering av Simdax kan føre til hypotensjon og takykardi. I kliniske studier med Simdax har behandling av hypotensjon med en vasopressor vært vellykket (f.eks. dopamin til pasienter med kongestiv hjertesvikt og adrenalin til nyopererte pasienter). For store fall i hjertets fyllingstrykk kan begrense responsen på Simdax, men kan behandles med parenteral væske. Høye doser (0,4 mikrogram/kg/minutt eller høyere) og infusjon over 24 timer øker hjertefrekvensen og er iblant forbundet med forlengelse av QTc-intervallet. Ved overdosering av Simdax bør EKG overvåkes kontinuerlig, nivået av elektrolytter i serum bestemmes gjentagende og invasiv hemodynamisk monitorering foretas. Overdosering med Simdax fører til økt plasmakonsentrasjon av den aktive metabolitten. Dette kan føre til en mer uttalt og forlenget effekt på hjertefrekvensen, hvilket igjen krever en tilsvarende forlenget observasjonstid.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC kode

C01C X08

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øvrige hjertestimulerende midler (kalsiumsensitiserere).

Farmakodynamiske effekter: Levosimendan forsterker sensitiviteten for kalsium i de kontraktile proteinene gjennom en kalsiumavhengig binding til kardielt troponin C. Levosimendan øker kontraksjonskraften, men reduserer ikke den ventrikulære relaksasjon. I tillegg åpner levosimendan ATP-sensitive kaliumkanaler i vaskulær glatt muskulatur og induserer dermed vasodilatasjon av både systemiske og koronare arterielle motstandskar og systemiske venøse kapasitetskar. Levosimendan er en selektiv fosfodiesterase-III-hemmer in vitro. Relevansen av dette er uklar ved terapeutiske konsentrasjoner.

Hos pasienter med hjertesvikt resulterer de positive inotrope og vasodilaterende effektene av levosimendan i økt kontraksjonskraft, samt en reduksjon av både preload og afterload uten negativ påvirkning av den diastoliske funksjonen. Levosimendan aktiverer såkalt «stunned» myokardium (dvs. myokardium som ikke er fullstendig restituert fra tidligere ischemiperioder) hos pasienter etter PTCA eller trombolyse.

Levosimendan danner innenfor det anbefalte doseintervall én terapeutisk aktiv metabolitt som gir hemodynamiske effekter tilsvarende levosimendan. Men i kontrast til levosimendan varer disse effektene opp til 7–9 dager etter en avsluttet 24 timers Simdax-infusjon.

Infusjon med Simdax øker den koronare blodsirkulasjon hos pasienter som har gjennomgått hjertekirurgi, samt forbedrer myokardperfusjon hos pasienter med hjertesvikt. Disse fordelene oppnås uten at myokardets oksygenforbruk øker signifikant. Behandling med Simdax-infusjon reduserer signifikant plasmanivået av endothelin-1 hos pasienter med kongestiv hjertesvikt. Plasmanivået av katekolaminer øker ikke ved de anbefalte infusjonshastighetene.

Kliniske studier: Levosimendan har vist seg å medføre doseavhengig økning av minuttvolumet og slagvolumet, samt en doseavhengig reduksjon i lungenes kapillære innkilingstrykk, det gjennomsnittlige arterielle trykket og den totale perifere motstand.

I en dobbeltblind multisenterstudie mottok 203 pasienter med alvorlig hjertesvikt med lavt minuttvolum (tømmingsfraksjon ≤ 0,35, kardial indeks < 2,5 l/min/m^2, lungenes kapillære innkilingstrykk (PCWP) > 15mmHg) og med behov for inotrop støtte, enten levosimendan (ladningsdose 24 mikrogram/kg i løpet av 10 minutter etterfulgt av en kontinuerlig infusjon på 0,1–0,2 mikrogram/kg/min) eller dobutamin (5–10 mikrogram/kg/min) i 24 timer.

Etiologien for hjertesvikt var ischemi i 47 % av pasientene; 45 % hadde idiopatisk forstørret kardiomypoati. 76 % av pasientene hadde dyspné ved hvile. Hovedeksklusjonskriterier inkluderte systolisk blodtrykk under 90 mmHg og en hjertefrekvens over 120 slag i minuttet. Det primære endepunktet var en økning i minuttvolumet på ≥ 30 % og en samtidig nedgang i PCWP på ≥ 25 % på 24 timer. Dette ble oppnådd i 28 % av pasientene som ble behandlet med levosimendan sammenlignet med 15 % etter dobutaminbehandling (p = 0,025). 68 % av symptomatiske pasienter hadde en forbedring med hensyn på dyspné etter levosimendanbehandlingen, sammenlignet med 59 % etter dobutaminbehandling. Forbedringene når det gjaldt tretthetsmåling var 63 % og 47 % etter hhv. levosimendan og dobutaminbehandling. Dødsfall på dag 31, tatt alle dødsårsaker i betraktning, var 7,8 % for levosimendan og 17 % for pasienter som ble behandlet med dobutamin.

I ytterligere en dobbeltblind multisenterstudie som ble gjennomført primært for å vurdere sikkerheten, ble 504 pasienter med dekompensert hjertesvikt etter akutt myokardinfarkt, og som ble vurdert til å ha behov for inotrop støtte, behandlet med levosimendan eller placebo i seks timer. Der var ingen signifikante forskjeller på forekomsten av hypotensjon og ischemi mellom behandlingsgruppene.

Ingen negativ effekt på overlevelsen ble observert i opp til seks måneder ved en retrospektiv analyse av disse to store undersøkelsene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Allment: Levosimendan følger lineær farmakokinetikk i det terapeutiske doseringsområdet 0,05–0,2 mikrogram/kg/min.

Distribusjon: Distribusjonvolumet (Vss) er ca. 0,2 l/kg. Levosimendan er 97–98 % bundet til plasmaproteiner, primært til albumin. Proteinbindingen av den aktive metabolitten (OR-1896) er 40 %.

Metabolisme: Levosimendan metaboliseres fullstendig, og neglisjerbare mengder uendret modersubstans utskilles i urin og fæces. Levosimendan metaboliseres hovedsaklig ved konjugering til syklisk eller N-acetylert cysteinylglycin og cysteinkonjugater. Omtrent 5 % av dosen metaboliseres i tarmen ved reduksjon til aminofenylpyridazinon (OR-1855), som etter reabsorpsjon metaboliseres av N-acetyltransferase til den aktive metabolitten OR-1896. Acetyleringsgraden er genetisk bestemt.

Hos pasienter som er hurtige acetylerere er konsentrasjonen av metabolitten OR-1896 litt høyere enn hos pasienter som acetylerer langsomt. Dette har dog ingen betydning for den kliniske hemodynamiske effekten ved anbefalte dosering.

In vitro-undersøkelser har vist at levosimendan kan ha en svak inhiberende effekt på CYP2D6 (Ki: 5 microM), mens levosimendan, OR-1855 og OR-1896 ikke hemmer CYP1A2, -2A6, -2C19, -2E1 eller -3A4 ved konsentrasjoner som er oppnådd ved den anbefalte doseringen. Dessuten hemmer levosimendan heller ikke CYP1A1, og verken OR-1855 eller OR-1896 hemmer CYP2C9 eller CYP2D6. Resultatene av interaksjonsundersøkelser i mennesker med warfarin, felodipin og itrakonazol bekrefter at levosimendan ikke inhiberer CYP3A4 eller CYP2C9.

Eliminasjon og utskillelse: Clearance er ca. 3,0 ml/min/kg og halveringstiden er ca. én time. 54 % av dosen skilles ut i urin og 44 % i fæces. Mer enn 95 % av dosen utskilles i løpet av en uke. Neglisjerbare mengder (< 0,05 % av dose) skilles ut som uendret levosimendan i urinen. De sirkulerende metabolittene, OR-1855 og OR-1896, dannes og elimineres langsomt. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås ca. to dager etter avsluttet infusjon med levosimendan. Halveringstiden for metabolittene er ca. 75–80 timer. Elimineringen av den aktive metabolitten, OR-1896, er ikke fullstendig undersøkt. Potensielle interaksjoner kan ikke forutsies.

Spesielle pasientgrupper:

Barn: Begrensede data indikerer at farmakokinetikken for levosimendan etter en enkelt dose til barn (i alderen 3 måneder–6 år) svarer til den for voksne. Farmakokinetikken for den aktive metabolitten er ikke blitt undersøkt hos barn. Levosimendan bør ikke administreres til barn.

Nedsatt nyrefunksjon: Farmakokinetikken for levosimendan er sammenlignbar for friske personer og personer med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Effekten av hemodialyse på levosimendans farmakokinetikk er ikke fastlagt. Det er begrensede data for farmakokinetikken for den aktive metabolitten ved nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon: Eliminasjon av levosimendan er noe redusert for pasienter med mild nedsatt leverfunksjon som skyldes cirrhose. Effekten av levosimedans farmakokinetikk ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke blitt undersøkt. Farmakokinetikken for den aktive metabolitt er ikke undersøkt ved nedsatt leverfunksjon.

Populasjonsanalyser har vist at alder, etnisk opprinnelse eller kjønn ikke har noen effekt på farmakokinetikk for levosimendan. De samme analysene har dog vist at distribusjonsvolumet og den totale clearance er avhengig av vekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle studier på generell toksisitet og genotoksistet avdekket ingen spesiell fare for mennesker ved korttidsbruk.

I dyrestudier var levosimendan ikke teratogent, men forårsaket en generell reduksjon av ossifikasjonsgraden hos rotte- og kaninfostre med unaturlig utvikling av det supraoksipitale benet i kanin. Levosimendan gitt til hunnrotter før og tidlig i drektighetsperioden, minsket antallet av corpus lutea, implantasjoner og unger per kull, samt økt antall av tidlige resorpsjoner og postimplantasjonsavstøtninger. Effektene ble observert ved klinisk eksponeringsnivå.

I dyrestudier ble levosimendan utskilt i morsmelken.

6. Farmasøytiske oppplysninger

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Povidon. Sitronsyre, vannfri. Etanol, vannfri.

6.2 Uforlikeligheter

Levosimendan må ikke blandes med andre legemidler eller infusjonsvæsker enn de som er angitt under pkt. 6.6. Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering.

6.3 Holdbarhet

To år.

Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet av fortynnet Simdax er vist ved oppbevaring 24 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Brukes produktet ikke umiddelbart, ligger ansvaret for oppbevaringstiden og oppbevaringsbetingelsene på brukeren og må normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C–8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Lagring og brukstid etter fortynning bør aldri overstige 24 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved 2 °C–8 °C (i kjøleskap). Må ikke fryses. Konsentratets farge kan endre seg til oransje under lagring uten at dette påvirker legemidlets egenskaper. Produktet kan brukes inntil utløpsdatoen, såfremt anvisningene vedrørende oppbevaring er fulgt.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- 8 og 10 ml Type I hetteglass.
- Klorbutylgummipropp belagt med fluorpolymer

Pakningsstørrelser:

- 1,4,10 hetteglass med 5 ml
- 1,4,10 hetteglass med 10 ml

Det kan være enkelte pakningsstørrelser som ikke vil bli markedsført.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Simdax 2,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsing, er ment kun for engangsbruk.

Som for alle parenterale legemidler skal den oppløste oppløsningen inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ved tilberedning av konsentrasjonen 0,025 mg/ml, blandes 5 ml Simdax 2,5 mg/ml konsentrat med 500 ml glukoseinfusjonsvæske 50 mg/ml.

Ved tilberedning av konsentrasjonen 0,05 mg/ml, blandes 10 ml Simdax 2,5 mg/ml konsentrat med 500 ml glukoseinfusjonsvæske 50 mg/ml.

Følgende legemidler kan gis samtidig med Simdax via sammenkoblede intravenøse infusjonsslanger.

- Furosemid 10 mg/ml
- Digoxin 0,25 mg/ml
- Glyseroltrinitrat 0,1 mg/ml

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

Orion Corporation, Orionintie 1, FIN-02200 Espoo, Finland.

8. MT-nr. (numre)

00-9373

9. MT-dato for første gang/siste fornyelse

2001-05-15

10. Opppdateringsdato

2001-05-15

XELODA «Roche», kapecitabin

Nytt cytostatikum (antimetabolitt).

1. Legemidlets navn

Xeloda 150 mg og 500 mg filmdrasjerte tabletter.

2. Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

150 mg kapecitabin og 500 mg kapecitabin. For hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. Legemiddelform

Tablett, filmdrasjert.

4. Kliniske opplysninger

4.1 Indikasjoner

Xeloda er indisert til førstelinje monoterapi ved metastaserende colorektal cancer (se pkt. 5.1 Farmakodynamiske egenskaper).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Xeloda skal kun forskrives av lege med erfaring i bruk av antineoplastiske midler.

Anbefalt dosering: Anbefalt dosering er 1250 mg/m^2 to ganger daglig (morgen og kveld; total daglig dose lik 2500 mg/m^2) i 14 dager fulgt av syv dagers opphold. Xeloda tabletter bør svelges med vann innen 30 minutter etter måltid. Behandlingen bør avbrytes hvis sykdommen forverres eller ikke-tolererbare bivirkninger observeres.

Doseberegning for Xeloda basert på kroppens overflateareal.

Dosering: 1250 mg/m^2		Antall tabletter om morgenen		Antall tabletter om kvelden	
Overflateareal (m^2)	Dose (mg) per administrering	150 mg	500 mg	150 mg	500 mg
≤ 1,26	1500	-	3	-	3
1,27 – 1,38	1650	1	3	1	3
1,39 – 1,52	1800	2	3	2	3
1,53 – 1,66	2000	-	4	-	4
1,67 – 1,78	2150	1	4	1	4
1,79 – 1,92	2300	2	4	2	4
1,93 – 2,06	2500	-	5	-	5
2,07 – 2,18	2650	1	5	1	5
≥ 2,19	2800	2	5	2	5

Dosejusteringer under behandlingen: Toksiske reaksjoner ved bruk av Xeloda kan behandles symptomatisk og/eller ved justering av dosen (behandlingsavbrudd eller dosereduksjon). Når dosen er blitt redusert, bør den ikke økes på et senere tidspunkt. Xeloda-doser som er utelatt på grunn av bivirkninger skal ikke tas senere. Pasienten bør i stedet fortsette den planlagte behandlingssyklusen.

Følgende er anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger

Toksisitet NCIC grader*	Under behandlings-syklus	Dosejustering for neste syklus (% av startdose)
• *Grad 1*	Fortsett/behold dosenivå	Fortsett/behold dosenivå
• *Grad 2*		
- 1. forekomst	Avbryt til symptomene er gått tilbake til grad 0–1	100 %
- 2. forekomst	Avbryt til symptomene er gått tilbake til grad 0–1	75 %
- 3. forekomst	Avbryt til symptomene er gått tilbake til grad 0–1	50 %
- 4.forekomst	Stopp behandlingen permanent	
• *Grad 3*		
- 1. forekomst	Avbryt til symptomene er gått tilbake til grad 0–1	75 %
- 2. forekomst	Avbryt til symptomene er gått tilbake til grad 0–1	50 %
- 3. forekomst	Stopp behandlingen permanent	
• *Grad 4*		
- 1. forekomst	Stopp behandlingen permanent *eller* avbryt behandlingen til symptomene er gått tilbake til grad 0–1, dersom legen har vurdert at behandlingen bør fortsette	50 %

* National Cancer Institute of Canada (NCIC) Common Toxicity Criteria (versjon 1) ble brukt unntatt for hånd-og-fot-syndrom.

Dosejusteringer for spesielle pasientgrupper:

Nedsatt leverfunksjon: Det er ikke tilstrekkelige data på sikkerhet og effekt tilgjengelig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon til å kunne gi anbefaling om dosejustering. Ingen informasjon er tilgjengelig angående nedsatt leverfunksjon på grunn av cirrhose eller hepatitt.

Nedsatt nyrefunksjon: Xeloda er kontraindisert hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/min [Cockroft og Gault] før behandlingen). Forekomsten av grad 3- eller 4-bivirkninger hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 30–50 ml/min) er økt i forhold til den totale populasjon. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon før behandlingen, anbefales en dosereduksjon til 75 % av startdosen. Hos pasienter med noe nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 51–80 ml/min før behandlingen) er det ikke nødvendig med en justering av startdosen. Nøye oppfølging og umiddelbart behandlingsavbrudd anbefales hvis pasienten utvikler en grad 2-, 3- eller 4-bivirkning under behandling og påfølgende dosejustering som beskrevet i ovenstående tabell.

Barn (under 18 år): Sikkerhet og effekt av Xeloda hos barn er ikke avklart.

Eldre: Ingen justering av startdosen er nødvendig. Imidlertid var alvorlige grad 3- og 4-behandlingsrelaterte bivirkninger mer frekvente hos pasienter over 80 år sammenliknet med yngre pasienter. Nøye oppfølging av eldre pasienter anbefales.

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjente alvorlige og uventede reaksjoner på behandling med fluoropyrimidin
- Kjent overfølsomhet overfor kapecitabin, fluoruracil eller noen av hjelpestoffene
- Hos pasienter med kjent dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)-mangel
- Graviditet og amming
- Hos pasienter med alvorlig nøytropeni eller trombocytopeni
- Hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon
- Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance under 30 ml/min)
- Behandling med sorivudin eller kjemisk relaterte analoger, slik som brivudin.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dosebegrensende toksisitet: omfatter diaré, magesmerter, kvalme, stomatitt og hånd-og-fot-syndrom (hånd-og-fot-hudreaksjon, palmar-plantar erytrodysestesi). De fleste bivirkningene er reversible og krever ikke permanent seponering av behandlingen selv om doser kan måtte utelates eller reduseres.

Diaré: Xeloda kan medføre forekomst av diaré, som er observert i 48 % av pasientene. Pasienter med alvorlig diaré bør følges nøye og gis væske- og elektrolytterstatning hvis de blir dehydrerte. Standard behandling for diaré (f.eks. loperamide) kan benyttes. NCIC CTC grad 2 diaré er definert som en økning på 4–6 avføringer/dag eller nattlig avføring, grad 3 diaré som en økning på 7–9 avføringer/dag eller inkontinens og malabsorpsjon. Grad 4 diaré er en økning på ≥ 10 avføringer/dag eller voldsom blodig diaré eller behov for parenteral støtteterapi. Hvis grad 2-, 3- eller 4-diaré opptrer, bør behandling med Xeloda stoppes umiddelbart til diaréen har gått tilbake eller er redusert til grad 1. Etter grad 3- eller 4-diaré bør etterfølgende doser av Xeloda reduseres eller behandlingen seponeres permanent (grad 4).

Hånd-og-fot-syndrom: (også kjent som hånd-og-fot-hudreaksjon eller palmar-plantar erytrodysestesi eller kjemoterapiindusert ekstremitets erytem). Grad 1 hånd-og-fot-syndrom er definert som nummenhet, dysestesi/parestesi, prikking, smertefri hevelse eller erytem på hender og/eller føtter og/eller ubehag som ikke forstyrrer pasientens normale aktivitet.

Grad 2 hånd-og-fot-syndrom er smertefull erytem og hevelse i hender og/eller føtter og/eller ubehag som påvirker pasientens daglige aktiviteter.

Grad 3 hånd-og-fot-syndrom er fuktig hudavskalling, sårdannelse, blemmer og sterke smerter i hender og/eller føtter og/eller sterkt ubehag som gjør pasienten ute av stand til å arbeide eller utføre daglige aktiviteter. Hvis grad 2 eller 3 av hånd-og-fot-syndromet opptrer, bør behandlingen med Xeloda avbrytes til symptomene er gått tilbake eller redusert til grad 1. Etter grad 3 hånd-og-fot-syndrom, bør etterfølgende doser med Xeloda reduseres.

Kardiotoksisitet: har blitt assosiert med fluoropyrimidinterapi, inkludert hjerteinfarkt, angina, arytmier, kardiogent sjokk, plutselig død og elektrokardiografiske endringer. Disse hendelsene kan være mer vanlig hos pasienter med tidligere historie av kardiovaskulær sykdom. Hjertearytmier, angina pectoris, hjerteinfarkt, hjertesvikt og kardiomyopati har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Xeloda. Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med signifikant hjertesykdom, arytmier og angina pectoris i anamnesen (se punkt 4.8 Bivirkninger).

Hypo- eller hyperkalsemi: Hypo- eller hyperkalsemi har blitt rapportert under behandling med Xeloda. Forsiktighet må utvises hos pasienter med tidligere hypo- eller hyperkalsemi (se punkt 4.8 Bivirkninger).

Sykdom i det sentrale og perifere nervesystem: Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med sykdom i det sentrale eller perifere nervesystem, f.eks. hjernemetastaser eller neuropati (se punkt 4.8 Bivirkninger).

Diabetes mellitus eller elektrolyttforstyrrelser: Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med diabetes mellitus eller forstyrrelser i elektrolyttbalansen, da disse sykdommene kan forverres under behandling med Xeloda.

Nedsatt leverfunksjon: På grunn av mangelen på sikkerhet og effektdata hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, bør pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon overvåkes nøye under behandling med Xeloda. Dette er uavhengig av tilstedeværelse eller fravær av levermetastaser. Administrering av Xeloda skal umiddelbart avbrytes hvis behandlingsrelaterte forhøyelser av bilirubin på > 3,0 x øvre referanseverdi eller behandlingsrelaterte forhøyelser av transaminaser (ALAT, ASAT) på > 2,5 x øvre referanseverdi oppstår. Behandling kan gjenopptas når disse forhøyelsene går tilbake eller reduseres til grad 1.

Nedsatt nyrefunksjon: Forekomsten av grad 3 eller 4 bivirkninger hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 30–50 ml/min) er økt sammenliknet med den totale populasjon (se punkt 4.2 Dosering og administrasjonsmåte, 4.3 Kontraindikasjoner).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjon med andre legemidler:

Kumarin antikoagulantia: Endrede koagulasjonsparametre og/eller blødningstendenser er rapportert hos pasienter som behandles med Xeloda samtidig med kumarinderiverte antikoagulantia som warfarin og fenprokumon. Mekanismen for interaksjonen med kumarinderiverte antikoagulantia er uklar. Disse hendelsene opptrådte flere dager og opptil flere måneder etter oppstart av behandling med Xeloda, og i enkelte tilfeller innenfor en måned etter avsluttet behandling. Pasienter som får behandling med kumarinderiverte antikoagulantia samtidig med Xeloda bør kontrolleres med jevne mellomrom for endringer i koagulasjonsparameterne (PT eller INR).

Fenytoin: Økte plasmakonsentrasjoner av fenytoin er rapportert ved samtidig bruk av Xeloda og fenytoin. Pasienter som behandles med fenytoin sammen med Xeloda bør kontrolleres med jevne mellomrom for økte plasmakonsentrasjoner av fenytoin.

Folinsyre: En studie med kombinasjonsbehandling med folinsyre og kapecitabin indikerte at folinsyre ikke har noen særlig innvirkning på farmakokinetikken til Xeloda og dens metabolitter. Folinsyre har imidlertid effekt på farmakodynamikken til Xeloda: Maksimum tolererte dose (MTD) for Xeloda alene i intermitterende monoterapi er 3000 mg/m^2 per dag mens den er kun 2000 mg/m^2 per dag når Xeloda kombineres med folinsyre (30 mg peroralt 2 ganger daglig).

Sorivudin og analoger: En klinisk signifikant interaksjon mellom sorivudin og 5-FU, som et resultat av sorivudins inhibering av dihydropyrimidin dehydrogenase, er beskrevet. Interaksjonen, som fører til økt fluoropyrimidin toksisitet, er potensielt dødelig. Xeloda skal derfor ikke administeres samtidig med sorivudin eller kjemisk relaterte analoger, slik som brivudin (se punkt 4.3 Kontraindikasjoner).

Antacid: Effekten av et antacidum, inneholdende aluminiumhydroksid og magnesiumhydroksid, på farmakokinetikken til kapecitabin ble undersøkt. Det ble observert en liten økning i plasmakonsentrasjonene for kapecitabin og én metabolitt (5'DFCR). Det var ingen effekt på de 3 hovedmetabolittene (5'DFUR, 5-FU og FBAL).

Allopurinol: Interaksjoner med allopurinol er observert for 5-FU, med mulig redusert effekt av 5-FU. Samtidig bruk av allopurinol og Xeloda skal unngås.

Interaksjon med cytokrom P-450: Ved in vitro-evalueringer, ved en konsentrasjon på 100 µmol/l, hadde kapecitabin og dets metabolitter ingen signifikant effekt på aktiviteten til human hepatisk mikrosomal P-450 isozymer 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 og 3A4.

Interferon alfa: Maksimum tolererte dose for Xeloda var 2000 mg/m^2 per dag ved kombinasjon med interferon alfa-2a (3 mill IE/m^2 per dag) sammenliknet med 3000 mg/m^2 per dag når Xeloda ble brukt alene.

Interaksjon med mat: I alle kliniske studier ble pasientene instruert i å ta Xeloda innen 30 minutter etter måltid. Siden tilgjengelige sikkerhet og effekt data er basert på administrering sammen med mat, er det anbefalt at Xeloda inntas i forbindelse med måltid. Administrering av Xeloda sammen med mat reduserer absorpsjonhastigheten (se punkt 5.2 Farmakokinetiske egenskaper).

4.6 Graviditet og amming

Det er ikke gjort kliniske studier med Xeloda på gravide kvinner. Det er imidlertid trolig at Xeloda kan føre til fosterskader ved administrering til gravide kvinner. I reproduksjonstoksikologiske studier på dyr forårsaket administrering av Xeloda embryoletalitet og teratogenitet. Dette er ventede effekter av fluoropyrimidinderivater. Xeloda er kontraindisert hos gravide. Kvinner i fertil alder bør anbefales å unngå graviditet under behandling Xeloda. Dersom pasienten blir gravid under behandling med Xeloda, må det gis informasjon om den potensielle faren fosteret utsettes for. Det er ikke kjent om Xeloda skilles ut i brystmelk. Hos diende mus ble betydelige mengder kapecitabin og dens metabolitter funnet i melken. Amming bør avsluttes ved behandling med Xeloda.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Xeloda kan føre til svimmelhet, tretthet og kvalme. Dette kan nedsette evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De mest hyppige bivirkninger som ble rapportert i to fase III-studier på kolorektal cancer (596 pasienter) var gastrointestinale forstyrrelser, spesielt diaré, kvalme, brekninger og stomatitt, og hånd-og-fot-syndrom. Hånd-og-fot-syndrom (palmar-plantar erytrodysestesi) karakteriseres ved nummenhet, dysestesi/parestesi, prikking, hevelse eller erytem med eller uten smerter, hudavskalling, blemmer

eller sterke smerter. Følgende inndelinger er brukt til å rangere bivirkningene etter frekvens: Svært vanlige (> 1/10), vanlige (> 1/100), uvanlige (> 1/1,000, < 1/100), sjeldne (> 1/10,000, < 1/1000), og svært sjeldne (< 1/10,000, inkludert isolerte rapporter).

Gastrointestinale: Svært vanlige: Diaré (48 %, alvorlige 13 %), kvalme (38 %, alvorlige 3 %), brekninger (23 %, alvorlige 3 %), magesmerter (11 %, alvorlige 3 %) og stomatitt (24 %, alvorlige 2 %). Vanlige: Forstoppelse (7 %, alvorlige 0,3 %), dyspepsi (5 %, alvorlige 0,2 %), smerter i øvre abdomen (6 %, alvorlige %), munntørrhet (4 %), flatulens (4 %) og løs avføring (3 %). Sjeldne: Bivirkninger relatert til inflammasjon/sårdannelse i slimhinner, slik som øsofagitt, gastritt, duodenitt, kolitt og gastrointestinal blødning.

Hud: Svært vanlige: Hånd-og-fot-syndrom eller palmar-plantar erytrodysestesi (53 %, alvorlige 17 %), dermatitt (10 %, alvorlige 0,2 %). Vanlige: Alopesi (6 %), tørr hud (7 %, alvorlige 0,2 %), erytematøst utslett (5 %, alvorlige 0,2 %), hyperpigmentering av huden (4 %, alvorlige 0,2 %), pruritus (3 %, alvorlige 0,3 %), neglesymptomer (3 %) og lokalisert hudavskalling (2 %). Sjeldne: Fotosensitivitetsreaksjoner, «radiation recall syndrome», onykolyse, negleskjørhet, misfarging av negler, negledystrofi, og sprekkdannelser i huden.

Generelle bivirkninger: Svært vanlige: Tretthet (21 %, alvorlige 1,2 %). Vanlige: Pyreksi (8 %, alvorlige 0,2 %), svakhet (7 %, alvorlige 0,5 %), asteni (4 %, alvorlige 0,5 %), letargi (3 %, alvorlige 0,2 %) og smerter i ekstremitetene (3 %).

Nevrologiske: Vanlige: Hodepine (5 %), parestesier (3 %), smaksforstyrrelser (5 %), svimmelhet (5 %), søvnløshet (3 %) og hyperestesier (2 %) er rapportert. Insidensen av alvorlige symptomer oversteg aldri 0,3 % for noen av disse bivirkningene. Parestesihendelsene var i hovedsak knyttet til hånd-og-fot syndromet. Sjeldne: Encefalopati, forvirring og cerebellære symptomer, slik som ataksi, dysartri, balanseforstyrrelser og unormal koordinasjon.

Kardiovaskulære: Vanlige: Ødemer i nedre ekstremiteter (4 %). Uvanlige: Brystsmerter, angina pectoris og hjerteinfarkt. Sjeldne: Hjertesvikt, hjertestans, kardiomyopati, plutselig død, takykardi, atriearytmier inkludert atrieflimmer og ventrikulære ekstrasystoler. Hepatobiliære:

Sjeldne: Unormale leverfunksjonsprøver, ikterus Svært sjeldne: Leversvikt, kolestatisk hepatitt.

Hematologiske: Vanlige: Grad 3- eller 4-laboratorieabnormaliteter (i hht. NCIC/CTC), fall i hemoglobin (2 %) og nøytropeni (2 %). Uvanlige: Trombocytopeni. Sjeldne: ben-margsdepresjon og pancytopeni. Bivirkninger relatert til benmargsdepresjon, nedsatt immunforsvar og/eller forstyrrelser i slimhinnene, slik som lokale og fatale systemiske infeksjoner (inkludert bakteriell, viral og fungal etiologi) og sepsis.

Biokjemiske laboratorieabnormaliteter: Svært vanlige: forhøyet bilirubin, grad 3 eller 4 (i hht. NCIC/CTC) (23 %). Vanlige: forhøyet alkalisk fosfatase, grad 3 eller 4 (3 %), hyperglykemi (6 %) *Andre:* Svært vanlige: Anoreksi (10 %, alvorlige 0,5 %). Vanlige: Dehydrering (4 %, alvorlige 1,7 %), dyspne (4 %, alvorlige 0,2 %), økt tåreflod (6 %), konjunktivitt (3 %), nedsatt apetitt (7 %), epistaksis (2 %), vekttap (3 %), ryggsmerter (3 %) og artralgier (2 %) og depresjon (2 %). Forekomsten av alvorlige bivirkninger oversteg aldri 0,3 %. Sjeldne: Brystsmerter, myalgier, øyeirritasjon og hoste.

4.9 Overdosering

Manifestasjoner av akutt overdosering inkluderer kvalme, brekninger, diaré, mucositt, gastrointestinal irritasjon og blødning og benmargsdepresjon. Medisinsk behandling av overdose bør inkludere vanlig terapeutisk intervensjon og støttebehandling som retter seg mot å korrigere de kliniske symptomene og forhindre mulige komplikasjoner som følge av disse.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

L01B C06

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytostatikum (antimetabolitt)
Kapecitabin er et ikke-cytotoksisk fluoropyrimidin karbamat, som virker som en oral administrert prodrug av den cytotoksiske delen 5-fluorouracil (5-FU). Kapecitabin aktiveres via flere enzymatiske trinn (se pkt. 5.2 Farmakokinetiske egenskaper). Enzymet som er involvert i den endelige omdannelsen til 5-FU, tymidinfosforylase (ThyPase), finnes i tumorvev, men også i normalt vev, om enn vanligvis i mindre grad.

Det er holdepunkter for at metabolismen av 5-FU i den anabolske kjeden blokkerer metyleringen av desoksyuridylsyre til tymidylsyre og derved interfererer med deoksyribonukleinsyresyntesen (DNA). Inkorporeringen av 5-FU medfører også hemming av RNA og proteinsyntesen. Da DNA og RNA er nødvendige for celledeling og cellevekst, virker 5-FU muligens ved å skape et underskudd av tymidin som provoserer fram ubalansert vekst og død av en celle. Virkningen av DNA-og RNA-deprivasjon er tydeligst på de celler som proliferer hurtigst, og som metaboliserer 5-FU hurtigere.

Data fra to identisk tilrettelagte, randomiserte, kontrollerte, kliniske multisenterstudier i fase 3 støtter bruk av Xeloda til førstelinjebehandling av metastatisk kolorektal cancer. I studiene ble 603 pasienter randomisert til behandling med Xeloda (2510 mg/m^2/dag i to uker, etterfulgt av en ukes pause, og gitt som treukers serier). 604 pasienter ble randomisert til behandling med 5-FU og leukovorin (Mayo regime: 20 mg/m^2 leukovorin i.v. etterfulgt av en 5-FU bolus på 425 mg/m^2 i.v. på dag 1 til 5, hver 28. dag). Responsratene i den randomiserte populasjonen var i hht. utprøvers vurdering 25,7 % (Xeloda), versus 16,7 % (Mayo regime), p < 0,0002. Median tid til progresjon var 140 dager (Xeloda) versus 144 dager (Mayo regime). Median overlevelse var 392 dager (Xeloda) versus 391 dager (Mayo-regime).

Det er for tiden ingen data for Xeloda monoterapi sammenliknet med førstelinje kombinasjonsbehandlinger.

En analyse av sikkerhetsdata fra pasienter med nedsatt nyrefunksjon før behandling viste at det var en økning i hyppigheten av behandlingsrelaterte bivirkninger, grad 3 og 4, sammenliknet med pasienter med normal nyrefunksjon (36 % hos pasienter uten nedsatt nyrefunksjon (n = 268) versus 41 % hos pasienter med lett (n = 257) og 54 % hos pasienter med moderat (n = 9) nedsatt nyrefunksjon (se punkt 5.2 Farmakokinetiske egenskaper). Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon fikk hyppigere dosereduksjon (44 % versus 33 % og 32 % hos pasienter med ingen til lett nedsatt nyrefunksjon) og hadde flere tidligere behandlingsopphør (21 % i de første to serier versus 5 % og 8 % hos pasienter med ingen eller lett nedsatt nyrefunksjon).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til kapecitabin er undersøkt i doseområdet 502–3514 mg/m²/dag. De parametre som ble målt på dag 1 og 14 for kapecitabin, 5'-DFCR og 5'-DFUR var like. AUC for 5-FU var 30 %–35 % høyere på dag 14. Dosereduksjon av kapecitabin reduserer den systemiske tilgjengelighet av 5-FU mer enn dose-proporsjonalt. Dette fordi den aktive metabolitten har ikke-lineær kinetikk.

Absorpsjon: Kapecitabin absorberes raskt og fullstendig etter oral administrering og omdannes i stor utstrekning til metabolittene 5'-DFCR og 5'-DFUR. Administrering sammen med mat reduserer absorpsjonshastigheten av kapecitabin. Dette har kun mindre effekt på AUC for 5\-DFUR og AUC for etterfølgende metabolitt 5-FU. På dag 14 med kapecitabin, 1250 mg/m², administrert etter måltid, var maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}, µg/ml) for kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL henholdsvis 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 og 5,46. Tiden til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}, timer) var henholdsvis 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 og 3,34. AUC $_{0-8}$ verdier (µg x time/ml) var 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 og 36,3.

Proteinbinding: humanplasma studier *in vitro* har vist at kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR og 5-FU er henholdsvis 54 %, 10 %, 62 %,og 10 % proteinbundet, hovedsakelig til albumin.

Metabolisme: Kapecitabin metaboliseres av hepatisk karboksylesterase til 5'-DFCR, som så omdannes til 5'-DFUR av cytidin deaminase, hovedsakelig lokalisert i leveren og tumorvev. Videre katalytisk aktivering av 5'DFUR skjer ved hjelp av tymidin fosforylase (ThyPase). Enzymene som er involvert i den katalytiske aktiveringen finnes i tumorvev, men også i normalt vev, om enn vanligvis i mindre grad. Den sekvensielle enzymatiske biotransformasjonen av kapecitabin til 5-FU fører til høyere konsentrasjoner i tumorcellene. For kolorektale tumorer synes dannelsen av 5-FU hovedsakelig å være lokalisert til stromale tumorceller. Etter oral administrering av kapecitabin til pasienter med kolorektal cancer var forholdet mellom konsentrasjonen av 5-FU i de kolorektale tumorer og i de tilstøtende vev 3,2 (rangert fra 0,9 til 8,0). Forholdet mellom 5-FU konsentrasjon i tumor og plasma var 21,4 (rangert fra 3,9 til 59,9, n = 8), mens forholdet mellom friskt vev og plasma var 8,9 (rangert fra 3,0 til 25,8, n = 8). Tymidin fosforylase aktiviteten var fire ganger høyere i primære kolorektal tumorer enn i tilstøtende normalt vev. I henhold til immunhistokjemiske studier synes tymidin fosforylase hovedsakelig å være lokalisert i stromale tumorceller. 5-FU nedbrytes ytterligere til de inaktive metabolitter dihydro-5-fluorouracil (FUH_2), 5-fluoroureidopropionsyre (FUPA) og A-fluoro-b-alanin (FBAL) via dihydropyrimidindehydrogenase (DPD), som er det hastighets-begrensende steg. DPD mangel kan medføre økt toksisitet av kapecitabin (se punkt 5.3 Kontraindikasjoner og 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Eliminering: Halveringstiden i elimineringsfasen ($t_{½}$, timer) for kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL var henholdsvis 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 og 3,23. Kapecitabin og dens metabolitter utskilles hovedsakelig i urin; 95,5 % av administrert kapecitabin gjenfinnes i urin. Fekal ekskresjon er minimal (2,6 %). Hovedmetabolitten som skilles ut i urin er FBAL, som representerer 57 % av den administrerte dosen. Omtrent 3 % av den administrerte dosen skilles ut uendret i urinen.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner: Etter Xeloda-behandling av 505 pasienter med kolorektal cancer, som fikk 1250 mg/m² to ganger daglig, ble det gjort en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Kjønn, tilstedeværelse eller fravær av levermetastaser ved behandlingsstart, «Karnofsky Performance Status», total bilirubin, serum albumin, ASAT og ALAT hadde ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken til 5'-DFUR, 5-FU og FBAL.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon på grunn av levermetastaser: I henhold til en farmakokinetisk studie på cancerpasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon pga. levermetastaser, kan kapecitabins biotilgjengelighet og eksponeringen for 5-FU økes sammenliknet med pasienter uten nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen farmakokinetiske data på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Basert på en farmakokinetisk studie med cancerpasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det ingen tegn på effekt av kreatininclearance på farmakokinetikken av det intakte legemiddel og 5-FU. Kreatinin clearance ble funnet å påvirke den systemiske eksponering av 5'-DFUR (35 % økning i AUC når kreatininclearance avtok med 50 %) og FBAL (114 % økning i AUC når kreatinin clearance avtok med 50 %). FBAL er en metabolitt uten antiproliferativ aktivitet.

Eldre: Alder har ingen innflytelse på farmakokinetikken for 5'-DFUR of 5-FU i følge den populasjonsfarmakokinetiske analysen, som inkluderte pasienter i alderen 27 til 86 år, og som omfattet 234 (46 %) pasienter som var 65 år eller eldre. AUC for FBAL økte med alderen (20 % økning i alder fører til 15 % økning i AUC for FBAL). Økningen skyldes trolig endringer i nyre-funksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier med gjentatt dosering viste at daglig oral administrering av kapecitabin til cynomolgus aper og mus ga toksiske effekter som er typiske for fluorpyrimidiner på det gastro-intestinale, lymfoide og haemopoietiske systemet. Disse toksiske effektene var reversible. Hudtoksisitet, karakterisert ved degenerative/regressive forandringer, ble observert for kapecitabin. Kapecitabin viste ingen tegn på hepatisk eller CNS toksisitet. Kardiovaskulær toksisitet (f.eks. forlengelse av PR- og QT-intervallet) ble observert hos cynomolgusaper etter intravenøs administrering (100 mg/kg), men ikke etter gjentatt oral dosering (1379 mg/m² dag).

En toårs karsinogenstudie på mus viste ingen tegn på at kapecitabin har et karsinogent potensiale. Under standard fertilitetsstudier på mus ble det observert nedsatt fertilitet hos hunnmus som fikk kapecitabin. Denne effekten var imidlertid reversibel etter en periode uten legemiddel. I tillegg opptrådte det atrofiske og degenerative endringer i reproduksjonsorganene hos hannmus i en 13-ukers studie. Også disse effektene var reversible etter en periode uten legemiddel.

I studier på embryotoksisitet og teratogenisitet på mus ble det sett doserelatert økning i fosterresorpsjon og teratogenisitet. Hos aper ble det observert spontanabort og embryoletalitet ved høye doser, men ingen tegn på teratogenisitet.

Kapecitabin var ikke mutagent in vitro for bakterier (Ames test) eller for mammalske celler (kinesiske hamster V79/HPRT gen-mutasjonstest). Kapecitabin var imidlertid i likhet med andre nukleosidanaloger (dvs. 5-FU) klastogent i humane lymfocytter (in vitro) og viste en positiv trend i mikronukleus benmargstest hos mus (in vivo).

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne: Vannfri laktose, krysskarmellosenatrium, hypromellose, mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat, talkum. *Tablettdrasjering:* titandioksid (E 171), gult og rødt jernoksid (E 172).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Tre år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Emballasjetype: PVC/PE/PVDC blisterpakning.

Innhold: 150 mg: 60 filmdrasjerte tabletter (6 blister á 10 tabletter), 500 mg: 120 filmdrasjerte tabletter (12 blister á 10 tabletter).

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering samt destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Storbritannia

8. MT-nr. (numre)

EU/1/00/163/001/NO
EU/1/00/163/002/NO

9. MT-dato for første gang/siste fornyelse

20001-03-05

10. Oppdateringsdato

2001-02-23

Nye virkestoff

Preparatomtaler vil bli publisert i neste nummer av Nytt om legemidler.

ARANESP «Amgen», darbepoetin alfa (rDNA)

Middel mot anemi. Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte 10 mikrog/0,4 ml, 15 mikrog/0,375 ml, 20 mikrog/0,5 ml, 30 mikrog/0,3 ml, 40 mikrog/0,4 ml, 50 mikrog/0,5 ml, 60 mikrog/ 0,3 ml, 80 mikrog/0,4 ml, 100 mikrog/0,5 ml, 150 mikrog/0,3 ml. Markedsført 2001-09-01.

Indikasjon

Behandling av anemi hos voksne og barn fra og med 11 års alder med kronisk nyresvikt.

Utleveringsbestemmelse

Til sykehus. Etter resept fra sykehus eller spesialist i indremedisin eller onkologi.

Merknad

Vedtak om markedsføringstillatelse etter EUs sentrale prosedyre.

ENBREL «Wyeth», etanercept (rDNA)

Selektivt immunsuppresivt middel. Kompetitiv inhibitor til reseptorer som binder tumornekrosefaktor (TNF) på celleoveflaten. Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning. Pulver 25 mg i hetteglass og væske i ferdigfylt sprøyte. Markedsført 2001-09-01.

Indikasjon

Behandling av aktiv reumatoid artritt hos voksne når responsen på sykdomsmodifiserende antireumatiske legemidler, inkludert metotreksat (hvis ikke kontraindisert), har vært inadekvat. Behandling av aktiv polyartikulær juvenil kronisk artritt hos barn fra 4 år til 17 år som har en inadekvat respons på eller er intolerante for metotreksat. Enbrel har ikke blitt undersøkt hos barn under 4 år.

Rekvireringsregel

Behandling bør initieres og overvåkes av spesialister med erfaring i diagnostisering og behandling av reumatoid artritt.

Merknad

Vedtak om markedsføringstillatelse etter EUs sentrale prosedyre.

SEPTOCAINE «Septodent», artikain, adrenalin

Lokalanestetikum til dental bruk. Injeksjonsvæske, oppløsning. Artikainhydroklorid 40 mg/ml + adrenalintartrat tilsvarende adrenalin 5 mikrog/ml. Markedsført 2001-09-01.

Indikasjon

Lokalanestesi ved kortvarige, ukompliserte behandlinger i dental praksis.

SEPTOCAINE FORTE «Septodent», artikain, adrenalin

Lokalanestetikum til dental bruk. Injeksjonsvæske, oppløsning. Artikainhydroklorid 40 mg/ml + adrenalintartrat tilsvarende adrenalin 10 mikrog/ml. Markedsført 2001-09-01.

Indikasjon

Lokalanestesi ved større, kompliserte behandlinger i dental praksis.

Nye generika

ACICLOVIR «Ranbaxy», aciklovir

Antiviralt middel. Tabletter 200 mg. Markedsført 2001-09-01.

Indikasjon

Alvorlige infeksjoner forårsaket av Herpes simplex-virus i hud og slimhinner inkludert primær og residiverende Herpes genitalis. Supprimerende behandling av Herpes genitalis hos pasienter med svært hyppig residiv. Profylakse mot Herpes simplex-infeksjoner hos immunkompromitterte pasienter i utsatte perioder.

Forskrivningsregel

Supprimerende behandling av genital Herpes simplex skal være instituert av spesialist i dermatovenerologi eller gynekologi.

ACICLOVIR «Ranbaxy», aciklovir

Antiviralt middel. Tabletter 800 mg. Markedsført 2001-09-01.

Indikasjon

Akutte tilfeller av Herpes zoster-infeksjoner hvor et alvorlig sykdomsforløp kan forventes.

SCANDONEST PLAIN «Septodont», mepivakain

Lokalanestetikum til dental bruk. Injeksjonsvæske, oppløsning. Mepivakainhydroklorid 30 mg/ml. Markedsført 2001-09-01.

Indikasjon

Lokalanestesi ved kortvarige, ukompliserte behandlinger i dental praksis.

TRADOLAN «Lannacher», tramadol

Sentralt virkende analgetikum. Tablett, filmdrasjert. Tramadolhydroklorid 50 mg. Markedsført 2001-09-01.

Indikasjon

Moderate smerter.

Reseptstatus

Reseptgruppe B.

Nye legemiddelformer, styrker mv.

BASIRON AC «Galderma», benzoylperoksid

Middel mot akne. Ny legemiddelform. Gel. Benzoylperoksid vandig tilsvarende benzoylperoksid 5 %. Markedsført 2001-09-01.

Indikasjon

Acne vulgaris.

Reseptstatus

Reseptgruppe F (uten resept).

Tidligere på markedet

Basiron liniment 5 %.

Merknad

AC står for hjelpestoffet *akrylat copolymer.*

BOOSTRIX «SB», vaksine mot difteri (adsorbert), tetanus (adsorbert) og kikhoste (acellulær, adsorbert) til boosterimmunisering

Injeksjonsvæske, suspensjon. Difteritoksoid fra Corynebacterium diphtherial, tetanustoksoid fra Clostridium tetani, pertussiantigener fra Bordetella pertussis: Pertussistoksoid, filamentøst hemagglutinin og pertaktin. Markedsført 2001-09-01.

Indikasjon

Boostrix er indisert for boosterimmunisering mot difteri, tetanus og pertussis hos voksne og barn fra ti år og eldre. Boostrix er ikke ment for primærimmunisering.

FOSAMAX «MSD», natriumalendronat

Benresorbsjonshemmer. Ny styrke. Tabletter. Natriumalendronat-trihydrat tilsvarende natriumalendronat 70 mg. Markedsført 2001-09-01.

Indikasjon

Behandling av postmenopausal osteoporose. Fosamax reduserer risikoen for virvel- og hoftefrakturer.

Tidligere på markedet

Fosamax-tabletter 10 mg.

Merknad

Anbefalt dosering er 70 mg en gang i uken. En bør ikke spise eller legge seg ned før 30 minutter etter inntak.

Nye veterinærpreparater

HY-50 VET «Vet Medic», natriumhyaluronat

Naturlig komponent i leddbrusk. Ny styrke. Injeksjonsvæske, oppløsning 17 mg/ml i ferdigfylt sprøyte à 3 ml (ca 50 mg/sprøyte). Markedsført 2001-09-01.

Indikasjon

Til lokal behandling av ikke-infeksiøs leddinflammasjon hos hest.

Merknad

Inneholder natriumhyaluronat framstilt ved en bakteriell fermenteringsprosess.

METACAM VET «Boehringer Ingelheim Vetmedica», meloksikam

Ikke-steroid antiinflammatorisk middel. Nytt virkestoff. Dråper, suspensjon til hund 1,5 mg/ml (0,05 mg/dråpe). Markedsført 2001-09-01.

Indikasjon

Til lindring av inflammasjon og smerter i forbindelse med akutte og kroniske lidelser i bevegelsesapparatet hos hund.

METACAM VET «Boehringer Ingelheim Vetmedica», meloksikam

Ikke-steroid inflammatorisk middel. Nytt virkestoff. Injeksjonsvæske, oppløsning 5 mg/ml til hund. Markedsført 2001-09-01.

Indikasjon

Til lindring av inflammasjon og smerter i forbindelse med akutte og kroniske lidelser i bevegelsesapparatet, samt rduksjon av postoperative smerter og inflammasjon etter ortopediske inngrep og bløtdelskirurgi hos hund.

Parallellimport

BETOPTIC S «Orifarm», betaksololhydroklorid

Øyedråper, suspensjon 2,5 mg/ml. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Hellas og Spania. Direkteimportert preparat: Betoptic S «Alcon» øyedråper, suspensjon 2,5 mg/ml.

CORDARONE «Orifarm», amiodaronhydroklorid

Tabletter 200 mg. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Portugal. Direkteimportert preparat: Cordarone «Sanofi Winthrop» tabletter 200 mg.

DALACIN «Orifarm», klindamycinfosfat

Injeksjonsvæske 150 mg/ml. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Hellas. Direkteimportert preparat: Dalacin «Pharmacia & Upjohn» injeksjonsvæske 150 mg/ml.

DIDRONATE «Orifarm», etidronatdinatrium

Tabletter 200 mg. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Frankrike. Direkteimportert preparat: Didronate «Procter & Gamble» tabletter 200 mg.

EUGLUCON «Orifarm», glibenklamid

Tabletter 3,5 mg. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Tyskland. Direkteimportert preparat: Daonil «Aventis» tabletter 3,5 mg.

FLUTIDE «Sigma», fluticasonpropionat

Inhalasjonspulver i Diskus 250 mikrog og 500 mikrog. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Hellas. Direkteimportert preparat: Flutide «Glaxo Wellcome» inhalasjonspulver i Diskus 250 mikrog/dose henholdsvis 500 mikrog/dose.

FUNGORAL «Orifarm», ketokonazol

Sjampo 20 mg/ml. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Hellas. Direkteimportert preparat: Fungoral «Janssen-Cilag» sjampo 20 mg/ml.

INSULIN ACTRAPID NOVOLET «Orifarm», insulin (human)

Injeksjonsvæske 100 IE/ml. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Insulin Actrapid Novolet «Novo Nordisk» injeksjonsvæske 100 IE/ml.

LAMISIL «Sigma», terbinafin

Tabletter 250 mg. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Hellas. Direkteimportert preparat: Lamisil «Novartis» tabletter 250 mg.

MINDIAB «Orifarm», glipizid

Tablett, udrasjert 5 mg. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Mindiab «Pharmacia & Upjohn» tablett, udrasjert 5 mg.

MYCOSTATIN «Orifarm», nystatin

Mikstur, suspensjon med sukker 100 000 IE/ml. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Italia og Spania. Direkteimportert preparat: Mycostatin «Bristol-Myers Squibb» mikstur, suspensjon 100 000 IE/ml.

NEURONTIN «Orifarm», gabapentin

Kapsler 300 mg. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Portugal og Spania. Direkteimportert preparat: Neurontin «Warner Lambert» kapsel, hard 300 mg.

OVESTERIN «Orifarm», østriol

Vagitorier 0,5 mg. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Frankrike. Direkteimportert preparat: Ovesterin «Organon» vagitorier 0,5 mg.

PANKREON FORTE «Orifarm», multienzymer (lipase, protease, amylase)

Enterokapsler 300 mg. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Frankrike og Tyskland. Direkteimportert preparat: Pankreon Forte «Solvay» enterokapsler 300 mg.

PERSANTINE «Orifarm», dipyridamol

Tabletter 75 mg. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Belgia og Frankrike. Direkteimportert preparat: Persantin «Boehringer Ingelheim» tablett, drasjert 75 mg.

PRAVACHOL «Farmagon», pravastatin

Tablett 20 mg. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Hellas og Østerrike. Direkteimportert preparat: Pravachol «Bristol-Myers Squibb» tabletter 20 mg.

PULMICORT TURBUHALER «Orifarm», budesonid

Inhalasjonspulver 200 mikrog/dose. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Hellas og Portugal. Direkteimportert preparat: Pulmicort Turbuhaler «AstraZeneca» inhalasjonspulver 200 mikrog/dose.

PULMICORT TURBUHALER «Orifarm», budesonid

Inhalasjonspulver 400 mikrog/dose. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Portugal og Spania. Direkteimportert preparat: Pulmicort Turbuhaler «AstraZeneca» inhalasjonspulver 400 mikrog/dose.

SANDIMMUN NEORAL «Euromedica», ciklosporin

Kapsler 25 mg, 50 mg og 100 mg. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Sandimmun Neoral «Novartis» kapsler 25 mg, 50 mg og 100 mg.

VOLTAREN «Orifarm», diklofenaknatrium

Enterotabletter 50 mg. Markedsført 2001-09-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Voltaren «Novartis» enterotabletter 50 mg.

Indikasjonsendringer

AROMASIN «Pharmacia & Upjohn», exemestan

Tabletter 25 mg.

Nåværende indikasjon

Behandling av avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner med progresjon av sykdommen etter behandling med antiøstrogener når det foreligger østrogen-reseptor-positive tumores.

Indikasjonsområdet er endret til

Behandling av avansert brystkreft hos kvinner med naturlig eller kunstig indusert postmenopausal status med progresjon av sykdommen etter tidligere behandling med antiøstrogener. Effekt er ikke vist hos pasienter med negativ østrogen-reseptor-status.

FEMAR «Novartis», letrozol

Tabletter 2,5 mg.

Nåværende indikasjon

Behandling av avansert brystkreft hos kvinner med naturlig eller kunstig indusert postmenopausal status med tilbakefall eller progresjon av sykdommen etter behandling med antiøstrogener.

Indikasjonsområdet er endret til

Førstelinjebehandling av hormonavhengig avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner. Behandling av avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner. Behandling av avansert brystkreft hos kvinner med naturlig eller kunstig indusert postmenopausal status med tilbakefall eller progresjon av sykdommen etter tidligere behandling med antiøstrogener. Effekt er ikke vist hos pasienter med negativ østrogenreseptorstatus.

XALATAN «Pharmacia», latanoprost

Øyedråper, oppløsning 50 mikrog/ml.

Nåværende indikasjon

Til nedsettelse av intraokulært trykk ved glaukom med åpen kammervinkel når andre midler ikke har effekt eller ikke tolereres.

Indikasjonsområdet er endret til

Til nedsettelse av intraokulært trykk ved glaukom med åpen kammervinkel og ved okulær hypertensjon når andre midler ikke har effekt eller ikke tolereres.

Indikasjonsutvidelse for veterinærpreparat

RIMADYL VET «Pfizer», karprofen

Tabletter 20 mg, 50 mg.

Nåværende indikasjon

Smertefulle inflammasjoner i bevegelsesapparatet hos hund.

Følgende indikasjonsutvidelse er godkjent

Oppfølgende behandling av postoperativ smerte, etter preoperativ parenteral behandling.

Endret preparatnavn

ACINIL «Gea», cimetidin

Tablett, filmdrasjert 200 mg, 400 mg, 800 mg. Preparatnavnet er endret til *Cimetidin «Gea»*.

FERRO-RETARD «Nycomed Pharma», jern(II)sulfat

Depottabletter 100 mg Fe. Preparatnavnet er endret til *Nycoplus Ferro-Retard*.

Endret rekvireringsregel

ARICEPT «Pfizer», donepezil

Tabletter 5 mg, 10 mg.

Rekvireringsregelen er endret til

Preparatet skal rekvireres av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av Alzheimer demens, og denne lege skal også starte og veilede behandlingen. Diagnostisering bør gjøres etter aksepterte retningslinjer (f.eks. DSM IV, ICD 10). Hvis ikke terapeutisk effekt av preparatet kan påvises etter tre måneders behandling bør det seponeres. Har pasienten terapeutisk effekt av behandlingen bør den kliniske gevinsten evalueres hver sjette måned.

EXELON «Novartis», rivastigmin

Mikstur, oppløsning 2 mg/ml og kapsel, hard 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg.

Rekvireringsregelen er endret til

Preparatet skal rekvireres av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av Alzheimer demens, og denne lege skal også starte og veilede behandlingen. Diagnostisering bør gjøres etter aksepterte retningslinjer (f.eks. DSM IV, ICD 10). Hvis ikke terapeutisk effekt av preparatet kan påvises etter tre måneders behandling bør det seponeres. Har pasienten terapeutisk effekt av behandlingen bør den kliniske gevinsten evalueres hver sjette måned.

REMINYL «Janssen-Cilag», galantamin

Mikstur, oppløsning 4 mg/ml og tablett, filmdrasjert 4 mg, 8 mg, 12 mg.

Rekvireringsregelen er endret til

Preparatet skal rekvireres av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av Alzheimer demens, og denne lege skal også starte og veilede behandlingen. Diagnostisering bør gjøres etter aksepterte retningslinjer (feks DSM IV, ICD 10). Hvis ikke terapeutisk effekt av preparatet kan påvises etter tremåneders behandling bør det seponeres. Har pasienten terapeutisk effekt av behandlingen bør den kliniske gevinst evalueres hver sjette måned.

Preparater utgått fra markedet

HUMULIN REGULAR «Lilly», insulin human (rDNA)

Injeksjonsvæske 100 IE/ml. Utgått 2001-09-01 etter produsentens ønske uten nærmere begrunnelse.

Fremdeles på markedet

Humulin NPH injeksjonsvæske 100 IE/ml (insulin isofan human (rDNA)).

PHENAMIN «Nycomed Pharma», deksklorfeniraminmaleat

Antihistamin. Tabletter 2 mg. Utgått 2001-09-01 etter produsentens ønske uten nærmere begrunnelse.

Veterinærpreparater utgått fra markedet

PERLUTEX VET «Leo», medroksyprogesteronacetat

Progestogen. Injeksjonsvæske 25 mg/ml. Utgått 2001-09-01 etter produsentens ønske. Produksjonen er opphørt.

Merknad

Alternativt preparat er å skaffe på godkjenningsfritak.

Rettelser

Nytt om legemidler nr 3, 2001 side 40

CLINOMEL N4-550, glukose (I), soyaolje (II), aminosyrer og elektrolytter (III)
CLINOMEL N5-800, glukose (I), soyaolje (II), aminosyrer og elektrolytter (III)
CLINOMEL N6-900, glukose (I), soyaolje (II), aminosyrer og elektrolytter (III)
CLINOMEL N7-1000, glukose (I), soyaolje (II), aminosyrer og elektrolytter (III)

Riktig firmamerke skal være *Baxter* ikke Roche slik det står i overskriften.

Nytt om legemidler nr 3, 2001 side 43

ROCERON «Roche» Interferon

Riktig navn på virkestoffet skal være *interferon alfa-2a human*, ikke interferon alfa-2b human slik det står i overskriften.

Nytt om legemidler nr 5, 2001 side 14

RELPAX «Pfizer», eletriptan

Riktig beskrivelse av legemidlet skal være: Selektiv *5HT$_1$ reseptoragonist*, ikke 5HT, $_1$reseptoragonist.

Melding om biverknader ved normal dosering av lækjemiddel

Statens legemiddelverk
Norwegian Medicines Agency

Unnateke offentleg innsyn jf. Offentleglova §5

Send utfylt skjema til Statens lækjemiddelverk, Sven Oftedals vei 6, 0950 Oslo

Legemiddelverket sitt ref. nr.

Namn og adresse til meldaren

Telefonnummer til meldaren

E-postadresse til meldaren

Bakgrunn for meldinga: (Kryss av, eller skriv eiga grunngjeving)

- ☐ Dødeleg
- ☐ Livstruande
- ☐ Sjukehusinnlegging
- ☐ Forlenga sjukehusopphald
- ☐ Varig vesentleg nedsatt funksjonsevne eller -kapasitet
- ☐ Ikkje nemnt i preparat-omtalen, inkl. interaksjon og reaksjon ved seponering
- ☐ Anna
- ☐ Reseptfrie lækjemiddel – skade ved overdose eller feilbruk

Namnet til pasienten

Kjønn

Fødd

Lækjemiddel (namn, lækjemiddelform, styrke)	Dosering	Indikasjon	Tidsrom (start- og stoppdato, tidsleng)
Mistenkte lækjemiddel*			
Andre lækjemiddel			

Dato når biverknaden starta/blei oppdaga:

Mistenkt lækjemiddel blei seponert ☐ Ja ☐ Nei

KONSEKVENSAR FOR PASIENTEN

- ☐ Restituert utan etterverknader
- ☐ Endå ikkje restituert/er under behandling

MELDAREN SI VURDERING

- ☐ Sannsynleg årsakssamanheng
- ☐ Mogleg årsakssamanheng

Biverknadsdiagnose/symptom og teikn. Utvikling (alternativt kopi av epikrise, journalnotat o.l.)

Dato til meldaren

Underskrifta til meldaren

* For biologiske produkt og vaksiner bør ein oppgi batchnr./lotnr.

Det utfylte skjemaet skal sendast til:

Statens lækjemiddelverk
Sven Oftedalsvei 6
0950 Oslo

Tlf.: 22 89 77 00
Faks.: 22 89 77 99

Kva skal meldast?
Desse biverknadene er *meldepliktige:*

- **Dødelege og livstruande biverknader**
- **Biverknader som har gitt alvorlege følgjer**
- **Uventa eller nye biverknader**

Statens lækjemiddelverk ser det óg som nyttig å få meldingar om:

- **Alle biverknader av nye lækjemiddel**
- **Alle biverknader av nye lækjemiddel under særleg overvaking (sjå www.legemiddelverket.no eller «Nytt om legemidler»**
- **Problem med seponering av lækjemiddel**
- **Reaksjonar på grunn av overdosering eller feilbruk av reseptfrie lækjemiddel**

Mistanke om biverknad er tilstrekkeleg for å melde. Meldingar som Lækjemiddelverket klassifiserer med «sannsynleg» eller «mogleg» årsakssamanheng blir lagt inn i databasen vår for at opplysningane skal kunne formidlast vidare til Verdas helseorganisasjon (WHO) og brukast seinare. Alle pasientdata blir anonymisert. Klassifiseringa gjort av Lækjemiddelverket betyr ikkje at ein ser på årsakssamanhengen som bevist. Vedlegg av epikriser, journalnotat eller obduksjonsrapportar gir oss verdifull tilleggsinformasjon.

Kven skal melde?
Dersom pasienten blir lagt inn på sjukehus, bør meldinga skrivast av ein sjukehuslege som har behandlet eller utreidd pasienten. Utanfor sjukehus bør meldinga sendast av den legen/tannlegen som diagnostiserer reaksjonen.

Definisjonar:
Biverknader er sjukdomar eller uønska og/eller skadelege reaksjonar som er forårsaka av lækjemiddel i normal dosering.
Alvorlege biverknader er slike som har medført død, livstruande sjukdom, varig vesentleg nedsatt funksjonsevne eller funksjonskapasitet, sjukehusinnlegging eller forlenga sjukehusopphald.
Normal dosering er den doseringa som er tilrådd av lege/tannlege. For reseptfrie lækjemiddel er normal dosering den doseringa som er merka på pakninga, bortsett frå når lege eller tannlege har tilrådd noko anna.

Målet med meldesystemet
Statens lækjemiddelverk overvaker tryggleiken av lækjemiddel. Meldesystemet skal vere ei hjelp til å skaffe data om nye, tidlegare ukjende biverknader og alvorlege biverknader. Data som kjem inn blir brukt i den stadige revisjonen av godkjenningsstatus og preparatomtale. Norge medverkar til det internasjonale informasjonssamarbeidet om lækjemiddelbiverknader via biverknadsdatabasen til helseorganisasjonen ved WHO. Statens lækjemiddelverk hentar utanlandske data derifrå ved behov. Skade og feilbruk av reseptfrie lækjemiddel er ingen biverknad, men det er viktig med meldingar for stadig vurdering av reseptstatus.

Publikasjoner fra Statens legemiddelverk 2001

Tittel	Utgave
Norske legemiddelstandarder 2000. Addendum 2001	2001:01
Terapianbefaling: Palliativ behandling på sykehus og i hjemmet	2001:02
Terapianbefaling: Behandling av type 2-diabetes	2001:03
Terapianbefaling: G-CSF, GM-CSF og eurytropoietin innen hematologi og onkolgi	2001:04
Terapianbefaling: Behandling av osteoporose	2001:05
Terapianbefaling: Antiparasittærbehandling av produksjonsdyr	2001:06
Terapianbefaling: Antiparasittbehandling av hund, katt og hest	2001:07

Publikasjoner fra Statens legemiddelkontroll 2000

Tittel	Utgave
Norske legemiddelstandarder 2000	2000:01
Terapianbefaling: Behandling mot lakselus i oppdrettsanlegg	2000:02
Terapianbefaling: Gestagener som tillegg til østrogenbehandling i klimakteriet	2000:03
Terapianbefaling: Antitrombotisk og fibrinolytisk behandling i kardiologi	2000:04
Terapianbefaling: Behandling av hjertesvikt og asymptomatisk venstre ventrikkeldysfunksjon	2000:05
Terapianbefaling: Behandling av hyperlipidemi	2000:06
Terapianbefaling: Bruk av antibakterielle midler til hund og katt	2000:07
Terapianbefaling: Behandling av søvnvansker	2000:08
Terapianbefaling: Behandling av multippel sklerose	2000:09
Terapianbefaling: Behandling av vulvovaginitt	2000:10

Publikasjon 2000:01 og 2001:01 kjøpes i bokhandel. Alle andre publikasjoner får du gratis ved bestilling til:

Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon
Postboks 6 Leirdal
1008 Oslo
Telefon: 22 30 50 06
Telefaks: 22 30 50 66

Firma som bestiller flere enn 10 hefter blir fakturert med kr 50,- per hefte.

Tidligere terapianbefalinger er utgitt som supplement til *Nytt om legemidler*. Fullstendig liste over disse finnes på
http://www.legemiddelverket.no/terapi/publiserte terapi.htm

C-BLAD

Retur:
Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon
Postboks 6 Leirdal
1008 OSLO

Adressekilde:
Fellesekspedisjonen/Statens legemiddelverk

Hjelp oss å bli bedre!

Legemiddelverket vil foreta to brukerundersøkelser i høst; en blant leger og en blant apotek. 1000 tilfeldig utvalgte leger, samt alle landets apotek vil motta et spørreskjema i posten. Begge undersøkelsene handler hovedsakelig om våre informasjonskanaler, med vekt på de to viktigste: Nytt om legemidler og vår vevtjeneste www.legemiddelverket.no.

Vi gjennomførte en lignende undersøkelse overfor leger høsten 1999. Legemiddelverket har gjort en del endringer basert på resultatene, blant annet etablert vevtjenesten. Nå ønsker vi å måle om vi har forbedret oss, og om legenes behov har endret seg.

Er du lege, kan du være en av de som får mulighet til å svare. Vi trenger dine råd.

Da Legemiddelverket ble etablert ved årsskiftet, overtok vi tilsynsansvaret for apotekene. Vi trenger derfor å vite hvordan apotekene bruker informasjonen fra oss, og avdekke eventuelle behov for endringer fra vår side.

Er du apoteker eller filialbestyrer kan du vente undersøkelsen i posten hvilken dag som helst, dersom du ikke allerede har mottatt den.

Det lønner seg å delta

Når du svarer bidrar du til at vi i Legemiddelverket kan yte bedre tjenester til deg. Du kan også vinne et reisegavekort på kr. 10 000,-. Vi trekker ut én vinner blant legene, og én blant apotekene. Vi trekker naturligvis bare blant de som har svart!

Vi håper du vil bidra til at vi kan legge til rette vår informasjon til leger og apotek best mulig.

Skal du flytte?

Husk å melde den nye adressen til oss!

Abonnementsservice:
Bestilling av abonnement og melding av ny adresse skjer til:
Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon.

- **Per post: Skriv adresseforandringer på et kort og send det inn til adressen øverst på siden.**
- **Per telefon: 22 30 50 06**
- **Per telefaks: 22 30 50 66**