Statens legemiddelkontroll
Norwegian Medicines Control Authority

Nytt om legemidler

www.slk.no Årgang 23 Nummer 5 Desember 2000

Rinexin kan gi hjerneblødning

• • • side 3

Innskrenkede indikasjoner for Prepulsid

• • • side 3

Bivirkninger og interaksjoner

3 • **Fenylpropanolamin kan gi hjerneblødning**
Rinex i søkelyset.

3 • **Prepulsid**
Nye indikasjoner.

Regelverk

4 • **Generelt godkjenningsfritak opphører**
Fritak for farmasøytiske spesialpreparater opphører 1. januar 2001.

4 • **Endring av utleveringsforskriften**
Andre legemidler enn metadon ved rehabilitering av narkomane.

Preparatnytt

5 • **Nye preparater**
Nye virkestoff
Nye generika
Nye legemiddelformer, styrker mv.
Nye veterinærpreparater
Parallellimport

19 • **Endringer**
Indikasjonsendringer
Endrede sammensetninger av virkestoff
Endrede legemiddelformer og sammensetninger

21 • **Avregistreringer**
Preparater utgått fra markedet
Veterinærpreparater utgått fra markedet

22 • **Rettelser**

Nytt om legemidler

Utgitt av Statens legemiddelkontroll (SLK)

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@slk.no

Ansvarlig redaktør

direktør Gro Ramsten Wesenberg

Redaksjon

informasjonsrådgiver Yngvil Andersen
informasjonssjef Tor-Arne Berg Vilnes
seniorrådgiver William Bredal
seniorrådgiver Michael Brenna
førstekonsulent Solrun Drejer

Opplag: 28 200
Grafisk utforming: Uniform og SLK
Dekorfoto: Laszlo Borka
Papir: 70 g Partner Offset
Sats og trykk: PDC Tangen, Oslo
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.

Fenylpropanolamin kan gi hjerneblødninger:

Rinexin i søkelyset

I USA brukes **fenylpropanolamin** både som slimhinneavsvellende medikament og som appetittdempende middel, i Norge kun som slimhinneavsvellende middel og mot urininkontinens **(Rinexin)**. Fenylpropanolamin virker gjennom alfa-reseptorstimulering. Den amerikanske studien (702 pasienter og 1376 kontroller) viste en risikoratio for kvinner på 16,58 (konfidensintervall 1,51–182,21, P = 0,02) for dem som brukte fenylpropanolamin som appetittdemper, mens risikoratio var 3,31 (konfidensintervall 0,86–11,46, P = 0,08) for første gangs bruk av fenylpropanolamin i forbindelse med forkjølelse. Risikoen var størst for dem som fikk doser over 75 mg. På grunn av at få menn i studien hadde fått behandling med fenylpropanolamin, kunne man ikke bestemme om risikoen hos menn var forskjellig fra den hos kvinner.

I Norge har vi fått en melding om **hjerneblødning** i forbindelse med bruk av Rinexin:

En 43 år gammel kvinne tok 100 mg med 5 timers mellomrom. Ca. ½ time etter siste tablettinntak fikk hun sterke hodesmerter og ble lagt inn på sykehus. Cerebral CT viste en liten hjerneblødning. Pasienten fikk behandling ved slagposten.

Amerikanske legemiddelmyndigheter har bedt om at salget av fenylpropanolaminholdige legemidler stanses inntil videre. I Norge vil vi så raskt som mulig vurdere berettigelsen av Rinexin i samarbeid med produsenten. Situasjonen er annerledes i Norge enn i USA, idet vi ikke har noe fenylpropanolaminpreparat som er godkjent som appetittdemper.

Mens SLK revurderer Rinexin gir vi følgende råd til leger:

- Vær tilbakeholden med å bruke Rinexin. Bruk fortrinnsvis lokalt virkende medikamenter når man er ute etter slimhinneavsvellende effekt.
- Rinexin bør ikke gis til pasienter med hypertensjon, tegn på arteriosklerose eller tidligere slagtilfeller.
- Forskriv ikke enkeltdoser over 50 mg.

Steinar Madsen, overlege
Seksjon for medisinsk etterkontroll

Litteratur

(1) Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. http://www.nejm.org/content/kernan/1.asp (2000-11-08).

Denne artikkelen er tidligere publisert på http://www.slk.no/bivirk/prepfok/Fenylpropanolamin.htm (2000-11-09)

Prepulsid:



Nye indikasjoner

SLK har innskrenket indikasjonene for Prepulsid (cisaprid). De nye indikasjonene er:

- *Voksne:* Behandling av dokumenterte alvorlige former for gastroparese og gastrointestinale motilitetsforstyrrelser som ikke responderer på annen behandling.
- *Barn og spedbarn:* Behandling av dokumenterte alvorlige former for gastroparese og gastrointestinale motilitetsforstyrrelser som ikke responderer på annen behandling.

Det er også innført en forskrivningsregel:

- Behandlingen skal institueres av sykehus eller spesialist i indremedisin, kirurgi eller barnesykdommer.

Tilsvarende indikasjonsendringer er innført i mange europeiske land. Bakgrunnen for **innskrenkningen i bruken** av **Prepulsid** er risiko for at dette medikamentet kan utløse alvorlige **hjerterytmeforstyrrelser** gjennom forlengelse av QT-tiden i EKG. I kombinasjon med en rekke andre medikamenter kan denne effekten forsterkes. Berettigelsen av Prepulsid har vært grundig diskutert i Norge og i EU. Det er en viss tvil om **cisaprid** fremdeles bør være på markedet. Det er nedsatt arbeidsgrupper som vil avgi innstilling til EMEA (den europeiske legemiddelmyndigheten) i nær fremtid. Denne innstillingen vil bli behandlet i de vitenskapelige organene til EMEA og etter dette vil det bli fattet et endelig vedtak om Prepulsid. Hvis man velger å fjerne Prepulsid fra markedet vil dette vedtaket umiddelbart bli gjort gjeldende i Norge. I påvente av utfallet har SLK strammet inn indikasjoner og innført forskrivningsregel for Prepulsid på linje med andre europeiske land.

Vi oppfordrer leger som vil bruke Prepulsid til å sette seg nøye inn i kontraindikasjoner og forsiktighetsregler for bruk av dette medikamentet. Se også tidligere sak om Prepulsid i Nytt om legemidler 2000; nr. 2 og http://www.slk.no/bivirk/prepfok/Prepulsid2.htm (2000-07-18).

Steinar Madsen, overlege
Seksjon for medisinsk etterkontroll

Denne artikkelen er tidligere publisert på http://www.slk.no/bivirk/prepfok/Prepulsid2oppdat.htm (2000-11-13).

Unntak fra krav om markedsførings-tillatelse opphører 1. januar 2001

SLK innvilget inntil 1. januar i år generelt godkjenningsfritak for farmasøytiske preparater. Fritaket var et unntak fra krav om at farmasøytiske spesialpreparater skal være godkjent og ha markedsføringstillatelse før de kan omsettes. I forbindelse med implementeringen av EØS-avtalen på legemiddelområdet, opphørte denne ordningen.

SLK har som en overgangsordning innvilget **unntak fra krav om markedsføringstillatelse** for de fleste av de preparater som tidligere hadde **generelt godkjenningsfritak**. Overgangsordningen gjelder til 1. januar 2001.

Det vil i praksis si at etter 1. januar 2001 må leger, tannleger eller veterinærer søke om **spesielt godkjenningsfritak** for alle preparater som ikke har markedsføringstillatelse. De må fylle ut skjema for søknad om godkjenningsfritak etter de regler som gjelder for disse.

Ordningen med generelt godkjenningsfritak omfattet blant annet visse antidoter, vaksiner, immunglobuliner og immunsera, veterinærpreparater, veterinære vaksiner og sera. Den omfattet også en diversegruppe av legemidler til mennesker som inkluderte blant annet allergenekstrakter til prikktesting, antroposofiske legemidler og enkelte preparater spesielt beregnet til skipsmedisin. Liste over preparatene som inngikk i ordningen finnes på vår vevtjeneste under http://www.slk.no/industri/mt-unntak.htm, og den er også omtalt i Nytt om legemidler 2000; nr. 1. Det gjøres oppmerksom på at unntaket blant annet har fungert som en overgangsordning for preparater som det er søkt markedsføringstillatelse for. For flere av preparatene må en derfor regne med at det etter hvert blir innvilget en vanlig markedsføringstillatelse som farmasøytisk spesialpreparat.

Sidsel Harby, førstekonsulent
Registreringsavdelingen

Endring av utleveringsforskriften:

Andre legemidler enn metadon kan brukes ved rehabilitering av narkomane

Endringen i utleveringsforskriften gir åpning for bruk av andre legemidler enn **metadon** ved legemiddelassistert rehabilitering. Endringen bidrar videre til å klargjøre at **rehabilitering av narkotikamisbrukere** *bare* skal skje innenfor tiltak godkjent av Sosial- og helsedepartementet, og ikke ved at den enkelte lege på egenhånd rekvirerer utenfor godkjente tiltak.

Opplysning om at legemidlet rekvireres som ledd i legemiddelassistert rehabilitering skal føres på resepten.

Den vedtatte endringen av forskrift av 27. april 1998 nr. 455 om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek (utleveringsforskriften), som gjøres gjeldende fra 1. januar 2001, vil ha følgende ordlyd:

§ 2-1 tredje ledd

c) Legemidler med innhold av metadon kan bare rekvireres til den enkelte pasient når behandlingen er påbegynt i sykehus som ledd i smertebehandling, eller når kriteriene for legemiddelassisert rehabilitering ved narkotikamisbruk er oppfylt, jf. bokstav d.

d) Legemidler til bruk ved legemiddelassistert rehabilitering ved narkotikamisbruk, kan bare rekvireres til den enkelte pasient når vedkommende er med i tiltak godkjent av Sosial- og helsedepartementet. Rekvirerende lege må forsikre seg om at dette kravet er oppfylt og føre nødvendige opplysninger som bekrefter dette på resepten.

§ 8-4 andre ledd

Før legemidler til legemiddelassistert rehabilitering ved narkotikamisbruk kan utleveres, må apoteket forsikre seg om at kravene til rekvirering er oppfylt, jf. § 2-1 tredje ledd bokstav d.

For mer informasjon vises til Sosial- og helsedepartementets rundskriv om retningslinjer for legemiddelassistert rehabilitering (I-35/2000) og Statens helsetilsyns rundskriv om legemiddelassistert rehabilitering ved narkotikamisbruk (IK-15/2000) på internettsiden til Helsetilsynet, http://www. helsetilsynet.no.

Statens helsetilsyn

CRINONE «Serono», progesteron

Nytt progestogen. Markedsført 2000-09-01.

1. Preparatets navn

Crinone 8 %.

2. Virkestoff og styrke

Progesteron 8,0 %. En fylt engangsapplikator avgir 1,125 g vaginalgel tilsvarende progesteron 90 mg.

3. Legemiddelform

Vaginalgel. Reseptpliktig.

4. Kliniske egenskaper

4.1 Indikasjon

Sekundær amenoré, i kombinasjon med østrogenterapi. Supplement under lutealfasen som en del av behandling med avansert reproduksjonsteknologi hos infertile kvinner med dokumentert eller mistenkt progesteronmangel.

4.2 Dosering

Intravaginal applikasjon. Sekundær amenorrhoea, i kombinasjon med østrogenterapi. 90 mg progesteron (en applikasjon - 1,125 g 8 % vaginalgel) annenhver dag, fortrinnsvis om morgenen, fra dag 15 til dag 25 i hver menstruasjonssyklus. Behandlingen bør ikke pågå lenger enn tre måneder. Supplement under lutealfasen som en del av behandling med avansert reproduksjonsteknologi hos infertile kvinner med dokumentert eller mistenkt progesteronmangel. 90 mg progesteron (en applikasjon - 1,125 g 8 % vaginalgel) hver dag fra ovulasjonsdag eller dagen for overføring. Daglig applikasjon bør fortsette i 10–12 uker (til placenta autonomi) dersom graviditet er påvist.

Barn: Ingen anvendelse.

4.3 Kontraindikasjoner

Kjent allergi mot noen av hjelpestoffene. Uterinblødning hvor årsaken er ukjent. Porfyri.

4.4 Forsiktighetsregler

Det skal utvises forsiktighet ved bruk til pasienter med alvorlig leversvikt. Produktet skal ikke brukes samtidig med annen lokal intravaginal behandling.

4.5 Interaksjoner

Ingen interaksjoner er rapportert.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Lang erfaring indikerer ingen risiko for skadelige effekter på svangerskapsforløpet, fosteret eller det nyfødte barnet.

Amming: Progesteron går over i morsmelk, men hvor mye som går over er ukjent. Preparatet bør ikke brukes under amming.

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Det skal utvises forsiktighet ved bilkjøring og betjening av maskiner på grunn av at tretthet kan forekomme.

4.8 Bivirkninger

- Sjeldne tilfeller av tretthet.
- Kan gi småblødninger.

4.9 Overdosering

Ingen anmerkninger.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

G 03 DA 04

5.1 Farmakodynamikk

Virker på samme måte som naturlig progesteron, med indusering av et fullt sekretorisk endometrium.

5.2 Farmakokinetikk

Progesteron vaginalgel er basert på et polykarbofilt avleveringssystem som fester seg til vaginalslimhinnen og fører til en vedvarende frigjøring av progesteron i minst tre dager.

5.3 Preklinikk

Ved applikasjon i øynene på kaniner virket Crinone irriterende, kategorisert som klasse IV (minimal effekt som forsvant på mindre enn 24 timer), mens ved dermal applikasjon så man ingen irritasjon. En moderat vaginal irritasjon ble observert hos kaniner etter applikasjon av 2,0 ml/dag av 8 % gel i 5 dager.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Hjelpestoffer

Glyserol, lett flytende parafin, hydrogenert palmeoljeglyserid, karbomer 974P, polykarbofil, sorbinsyre, natriumhydroksid og renset vann.

6.2 Uforlikelighet/må ikke blandes med

Ingen uforlikelighet er funnet med vanlige prevensjonsmidler.

6.3 Holdbarhet

36 måneder.

6.4 Oppbevaring

Lagres ved romtemperatur, men ikke over 25 °C.

6.5 Pakning

En engangsapplikator laget av hvit polyetylen med en avvridbar lukkemekanisme. Hver applikator er pakket og forseglet i papir/aluminium/polyetylenfolie. Hver pappkartong inneholder seks eller 15 engangsapplikatorer.

6.6 Tilberedning

Crinone 8 % vaginalgel applikeres direkte i vagina fra den spesiallagede forseglede applikatoren. En rest vaginalgel er igjen i applikatoren etter bruk. Brukerveiledning finnes i pakningsvedlegget.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

Serono Nordic AB, Box 1803, SE-171 21, Solna, Sverige.

8. MT-nr.

94-2836

9. MT-dato første gang/siste fornyelse

1999-09-27

10. Oppdateringsdato

1999-09-23

NOVORAPID NOVOLET «Novo Nordisk», insulin aspart (rDNA)
NOVORAPID PENFILL «Novo Nordisk», insulin aspart (rDNA)

Ny insulinanalog. Markedsført 2000-10-01.

1. Preparatets navn

NovoRapid, NovoRapid Penfill, NovoRapid NovoLet.

2. Virkestoff og styrke

Insulin aspart 100 E/ml (3,5 mg/ml) (rekombinant DNA, Saccharomyces cerevisiae). En enhet insulin aspart tilsvarer 6 nmol, 0,035 mg natriumfritt insulin aspart anhydrat. Vedrørende andre innholdsstoffer henvises til punkt 6.1. «Hjelpestoffer».

3. Legemiddelform

Injeksjonsvæske, oppløsning. Klar, fargeløs, vandig oppløsning av insulin aspart. Reseptgruppe C.

4. Kliniske egenskaper

4.1 Indikasjon

Diabetes mellitus.

4.2 Dosering

Insulin aspart har hurtigere innsettende effekt og kortere virkningstid enn hurtigvirkende humant insulin. På grunn av hurtigere innsettende effekt bør insulin aspart generelt gis umiddelbart før måltid. Insulin aspart kan om nødvendig gis umiddelbart etter måltid.

Doseringen er individuell og fastsettes av legen i overensstemmelse med pasientens behov. Insulin aspart bør normalt brukes i kombinasjon med et middels langtidsvirkende eller et langtidsvirkende insulinpreparat gitt minst én gang daglig.

Det individuelle insulinbehovet er vanligvis på 0,5–1,0 E/kg/dag. I en måltidsrelatert behandling kan 50–70 % av dette behovet dekkes av insulin aspart og resten med et middels langtidsvirkende eller langtidsvirkende insulinpreparat.

Det kan også være nødvendig å justere dosen, hvis pasienten øker sin fysiske aktivitet eller endrer kosthold. Fysisk aktivitet rett etter et måltid kan øke risikoen for hypoglykemi.

Hos pasienter med diabetes mellitus vil en optimal metabolsk kontroll effektivt forsinke utvikling og progresjon av senkomplikasjoner. Optimal metabolsk kontroll inkludert egenmåling av blodglukose anbefales derfor.

Insulin aspart injiseres subkutant i abdominalveggen, låret, deltoid- eller glutealregionen. Injeksjonsstedene bør varieres innen samme område. Ved subkutan injeksjon i abdominalveggen oppnås effekt innen 10–20 minutter etter injeksjon. Maksimal effekt oppnås én til tre timer etter injeksjon. Virkningstid er tre til fem timer. Som for alle insulintyper varierer virkningstiden alt etter dose, injeksjonssted, blodgjennomstrømning, temperatur og fysisk aktivitet. Som for alle insulintyper skjer absorpsjonen hurtigere ved subkutan injeksjon i abdominalveggen enn fra andre anbefalte injeksjonssteder. Den hurtigere innsettende effekten i forhold til hurtigvirkende humant insulin opprettholdes imidlertid uansett injeksjonssted.

Nedsatt nyrefunksjon eller leverfunksjon kan redusere pasientens insulinbehov.

Klinisk erfaring med barn under seks år foreligger ikke.

4.3 Kontraindikasjoner

Hypoglykemi. Overfølsomhet overfor insulin aspart, et eller flere av hjelpestoffene.

4.4 Forsiktighetsregler

Utilstrekkelig dosering eller seponering av behandlingen kan, især ved type 1 diabetes (insulinavhengig diabetes mellitus), medføre hyperglykemi og diabetisk ketoacidose. De første symptomene på hyperglykemi viser seg normalt gradvis over en periode fra timer til dager og omfatter kvalme, oppkast, døsighet, rød og tørr hud, munntørrhet, polyuri, tørste og manglende appetitt samt acetonluktende ånde. Ubehandlede hyperglykemiske episoder er potensielt livstruende.

Pasienter som oppnår markant forbedret blodglukosekontroll, ved f.eks. intensivert insulinbehandling, kan oppleve endring av sine vanlige advarselssymptomer på hypoglykemi og bør advares om dette.

Insulin aspart bør gis i umiddelbar forbindelse med måltid. Den hurtig innsettende effekten bør derfor tas i betraktning hos pasienter når annen samtidig sykdom eller medisinsk behandling kan forsinke absorpsjonen av mat.

Annen samtidig sykdom, især infeksjoner, øker vanligvis pasientens insulinbehov.

Skifte av insulintype eller insulinmerke bør foregå under nøye medisinsk kontroll. Endringer i styrke, merke, type, art (animalsk, human, human insulinanalog) og/eller produksjonsmetode kan kreve endring av dosen. Pasienter som skifter til insulin aspart kan ha behov for å øke antallet daglige injeksjoner eller å endre dose i forhold til dosen de brukte med sitt tidligere regime. Hvis det er behov for justering, kan den gjøres med første dose eller i løpet av de første uker eller måneder.

Utelatelse av et måltid eller ikke-planlagt anstrengende fysisk aktivitet kan medføre hypoglykemi.

4.5 Interaksjoner

En rekke legemidler er kjent for å påvirke glukosemetabolismen. Følgende stoffer kan redusere pasientens insulinbehov: Perorale antidiabetika, oktreotid, monaminoksidasehemmere (MAO-hemmere), ikke-selektive betablokkere, ACE-hemmere, salisylater, alkohol, anabole steroider og sulfonamider.

Følgende stoffer kan øke pasientens insulinbehov: Perorale antikonsepsjonsmidler, tiazider, glukokortikoider, thyreoideahormoner, sympatomimetika og danazol. Betablokkere kan maskere symptomer på hypoglykemi. Alkohol kan forsterke og forlenge den hypoglykemiske effekten av insulin.

4.6 Graviditet og amming

Insulin passerer ikke placenta og preparatet kan brukes under graviditet. Det er viktig å opprettholde god kontroll av insulinavhengige pasienter under svangerskapet. Svingninger i blodsukker kan være fosterskadelig. Glykemisk kotroll og metabolsk monotoring er derfor nødvendig under hele graviditeten. Insulinbehovet minker vanligvis i første trimester og øker i andre og tredje trimester. Umiddelbart etter fødsel kan insulinbehovet synke raskt (øket risiko for hypoglykemi).

Insulin går over i morsmelk i ubetydelig grad og kan brukes under amming. Det kan være behov for regulering av insulindosen og/eller dietten under amming.

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Hypoglykemi kan svekke pasientens konsentrasjons- og reaksjonsevne. Dette kan utgjøre en risiko i situasjoner hvor disse evnene er spesielt viktige (f.eks. under bilkjøring eller ved maskinbetjening). Pasientene bør rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi under bilkjøring. Dette gjelder spesielt pasienter som har nedsatte eller manglende forvarsler på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemianfall. I disse tilfellene bør det overveies om bilkjøring er tilrådelig.

4.8 Bivirkninger

Hypoglykemi er den hyppigste bivirkning ved insulinbehandling. Symptomene på hypoglykemi opptrer vanligvis plutselig og kan omfatte kaldsvetting, kjølig og blek hud, utmattethet, nervøsitet eller skjelvinger, angst, unormal tretthet eller svakhet, forvirring, konsentrasjonsvansker, døsighet, sultfølelse, depine, kvalme og hjertebank. Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfall som igjen kan føre til forbigående eller permanent cerebral dysfunksjon eller til og med død. Ødemer og refraksjonsanomalier kan oppstå i begynnelsen av en insulinbehandling. Disse symptomene er normalt forbigående.
Lokal hypersensitivitet (rødme, hevelse og kløe på injeksjonsstedet) kan oppstå ved insulinbehandling. Disse reaksjonene er normalt forbigående og pleier å forsvinne ved fortsatt behandling. Systemiske hypersensitivitetsreaksjoner forekommer sjelden. Systemiske hypersensitivitetsreaksjoner er potensielt livstruende. Det kan oppstå lipodystrofi på injeksjonsstedet, hvis injeksjonene ikke varieres innen for det enkelte området.

4.9 Overdosering

Hypoglykemi kan utvikles i trinnvise faser:

- Milde hypoglykemiske episoder kan behandles med peroralt inntak av glukose eller sukkerholdige produkter. Diabetespasienter anbefales derfor alltid å ha med seg sukkerbiter eller andre sukkerholdige matvarer, f.eks. et par kjeks.

- Alvorlige hypoglykemiske episoder, hvor pasienten er bevisstløs, kan behandles med glukagon (0,5–1 mg) gitt intramuskulært eller subkutant av en opplært person, eller glukose gitt intravenøst av en medisinsk utdannet person. Glukose skal også gis intravenøst, hvis pasienten ikke reagerer på glukagon innen 10–15 minutter.

Når pasienten igjen er ved bevissthet, anbefales perorale karbohydrater for å forhindre tilbakefall.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

A10A B05

5.1 Farmakodynamikk

Farmakoterapeutisk gruppe: Hurtigvirkende human insulinanalog.

Virkningsmekanisme: Den blodglukosesenkende effekten av insulin inntrer når insulin aspartmolekylene binder seg til insulinreseptorer i muskel- og fettceller og derved øker opptaket av glukose. Insulin aspart hemmer samtidig utskillelsen av glukose fra leveren.

Farmakodynamiske effekter: Insulin aspart gir en raskere innsettende effekt enn hurtigvirkende humant insulin, samtidig som den gir lavere blodglukosekonsentrasjon innenfor de første fire timene etter et måltid. Insulin aspart har kortere virkningstid enn hurtigvirkende humant insulin etter subkutan injeksjon.

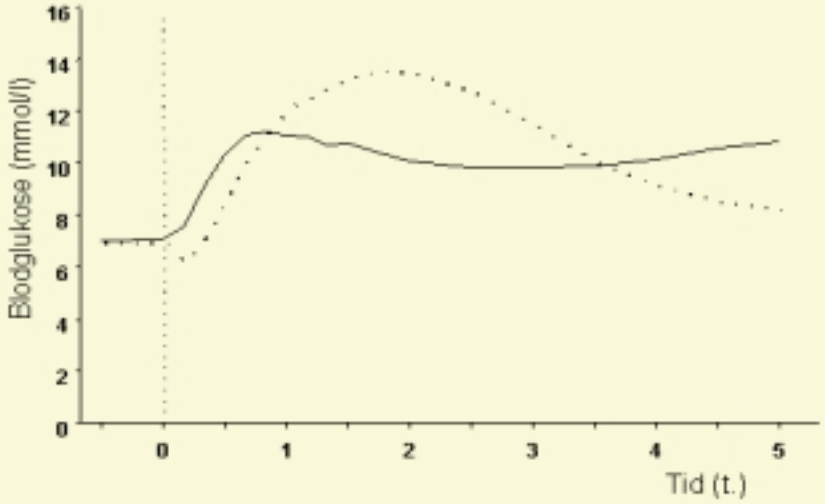


Fig. I. Blodglukosekonsentrasjoner etter en enkelt dose insulin aspart injisert umiddelbart før et måltid (ubrutt linje) eller hurtigvirkende humant insulin gitt 30 minutter før et måltid (stiplet linje) hos pasienter med type 1 diabetes mellitus.

Når insulin aspart injiseres subkutant, inntrer effekten i løpet av 10–20 minutter etter injeksjon. Maksimal effekt oppnås én til tre timer etter injeksjon. Virkningstid er tre til fem timer.

Kliniske forsøk med pasienter med type 1 diabetes har vist lavere postprandial blodglukose med insulin aspart i forhold til hurtigvirkende humant insulin (Fig. I). I to åpne langtidsstudier med 1 070 og 884 pasienter med type 1 diabetes har insulin aspart gitt reduksjon av glykosyleret hemoglobin med henholdsvis 0,12 [95 % konfidensinterval 0,03; 0,22] prosentpoeng og med 0,15 [95 % konfidensintervall 0,05; 0,26] prosentpoeng i forhold til humant insulin. Det er ikke vist at denne forskjellen er klinisk signifikant.

Insulin aspart er ekvipotent med hurtigvirkende humant insulin på molar basis.

5.2 Farmakokinetikk

Absorpsjon: I insulin aspartmolekylet er aminosyren prolin substituert med aspartinsyre i stilling B28. Dette nedsetter tendensen til dannelse av heksamer slik som for hurtigvirkende humant insulin. Insulin aspart absorberes derfor hurtigere fra subcutis enn hurtigvirkende humant insulin.
Distribusjon: Maksimal konsentrasjon oppnås gjennomsnittlig på halve tiden for insulin aspart sammenliknet med hurtigvirkende

humant insulin. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon på 492 ± 256 pmol/liter ble oppnådd 40 (interkvartilt intervall: 30–40) minutter etter subkutan injeksjon av 0,15 E/kg kroppsvekt hos pasienter med type 1 diabetes. Insulinkonsentrasjonene gikk tilbake til «baseline» fire til seks timer etter doseringen. Absorpsjonshastigheten var noe langsommere for pasienter med type 2 diabetes, hvilket resulterte i lavere C_{max} (352 ± 240 pmol/liter) og senere t_{max} (60 (interkvartilt interval: 50–90) minutter). Den intraindividuelle variasjon i tiden inntil maksimal konsentrasjon oppnås er signifikant mindre for insulin aspart enn for hurtigvirkende humant insulin, derimot er den intraindividuelle variation i C_{max} større for insulin aspart.

De farmakokinetiske egenskapene er ikke blitt undersøkt hos eldre og hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Barn: De farmako-kinetiske og farmako-dynamiske egenskapene er undersøk hos barn (6–12 år) og unge (13–17 år) med type 1 diabetes. Insulin aspart ble raskt absorbert hos begge aldersgrupper med samme t_{max} som hos voksne. C_{max} varierte imidlertid mellom aldersgruppene, hvilket understreker viktigheten av individuell dosetitrering av insulin aspart.

5.3 Preklinikk

I in vitro-undersøkelser av bl.a. binding til insulin- og IGF-1 reseptorsteder samt virkning på cellevekst oppførte insulin aspart seg meget likt humant insulin. Undersøkelser viser også at insulin asparts dissosiasjon av bindingen til insulinreceptoren er den samme som for humant insulin. Undersøkelser av akutt toksisitet samt toksisitet etter 1 måned og etter 12 måneder viste ingen klinisk relevante tegn på toksisitet.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1. Hjelpestoffer

Glyserol, fenol, metakresol, sinkklorid, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, saltsyre/natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikelighet/må ikke blandes med

Legemidler som tilsettes til insulin kan nedbryte insulinet, spesielt hvis legemidlet inneholder tiol eller sulfittgrupper.

6.3 Holdbarhet

To år. Når legemidlet er tatt i bruk, er oppbevaringstiden fire uker (ikke over 30 °C).

6.4 Oppbevaring

NovoRapid: Oppbevares ved 2–8 °C (i kjøleskap). Må ikke fryses. Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte legemidlet mot lys. Hetteglass som er tatt i bruk eller som medbringes som reserve kan oppbevares ved romtemperatur (ikke over 30 °C) i høyst fire uker.
NovoRapid Penfill: Oppbevares ved 2–8 °C (i kjøleskap). Må ikke fryses. Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte legemidlet mot lys. Sylinderampuller som er tatt i bruk eller som medbringes som reserve kan oppbevares ved romtemperatur (ikke over 30 °C) i høyst fire uker.
NovoRapid NovoLet: Oppbevares ved 2–8 °C (i kjøleskap). Må ikke fryses. Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte legemidlet mot lys. NovoRapid NovoLet: som er tatt i bruk eller som medbringes som reserve kan oppbevares ved romtemperatur (ikke over 30 °C) i høyst fire uker.

6.5 Pakning

NovoRapid: 10 ml hetteglass pakket i eske. Hetteglasset er laget av Type I-glass lukket med en gummiskive.

NovoRapid Penfill: 3 ml sylinderampulle pakket i eske. Hver eske inneholder fem sylinderampuller. Sylinderampullen er fremstilt av Type I-glass. Sylinderampullen inneholder et gummistempel og er lukket med en gummiskive.

NovoRapid NovoLet: Ferdigfylt sprøyte pakket i eske. Hver eske inneholder fem ferdigfylte insulinpenner. Insulinpennen inneholder en sylinderampulle (3 ml). Sylinderampullen er fremstilt av Type I-glass. Sylinderampullen inneholder et gummistempel og er lukket med en gummiskive. Insulinpennen er laget av plast. Den ferdigfylte insulinpennen skal kastes når den er tom.

6.6 Tilberedning

NovoRapid: Hver pakning inneholder pakningsvedlegg med bruksanvisning.

NovoRapid PenFill: Hver pakning inneholder pakningsvedlegg med bruksanvisning.

NovoRapid NovoLet: Hver pakning inneholder pakningsvedlegg med bruksanvisning.

6.7 Øvrige opplysninger

NovoRapid: Til hetteglassene brukes insulinsprøyter med doseringsskala. Bruk av NovoRapid i insulinpumpe er ikke undersøkt.

NovoRapid Penfill: Må kun brukes av én person. Sylinderampullen må ikke etterfylles. NovoRapid Penfill sylinderampuller er beregnet til bruk sammen med injeksjonssystemer fra Novo Nordisk og NovoFine nåler.

NovoRapid NovoLet: Må kun brukes av én person. Den ferdigfylte sprøyten må ikke etterfylles. NovoFine nåler er beregnet til bruk sammen med NovoLet.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

Novo Nordisk A/S, Novo Alle, 2880 Bagsværd, Danmark.

8. MT-nr.

NovoRapid: 98/6138, NovoRapid Penfill: 00/792, NovoRapid NovoLet: 00/791.

9. MT-dato første gang/siste fornyelse

2000-02-09

10. Oppdateringsdato

2000-09-04

ZANIDIP «UCB», lerkanidipin

Ny kalsiumantagonist. Marknadsført 2000-09-01.

Zanidip inneheld lerkanidipin som er ein karselektiv kalsium-kanalblokkar av dihydropyridintype. Den godkjende indikasjonen er mild til moderat hypertensjon. Kliniske studier viser blodtrykkssenkande effekt i samme grad som dei tilsvarande substansane atenolol, nifedipin, amlodipin, kaptopril og hydroklortiazid. Rødme, hovudverk, ørske og perifere ødem dominerer som biverknader.

Vurdering

Zanidip er ein ny kalsiumkanalblokkar av dihydropyridintyp. Middelet tilfører ikkje noko nytt i behandlinga.

Teksten over er utarbeidd av Läkemedelsverket i Sverige. SLK sluttar seg til vurderinga. Meir informasjon om preparatet finn du på http://www.mpa.se/läkemedel/ie_lakeindex.html*. Nedanfor finn du den godkjende preparatomtalen.*

1. Preparatets navn

Zanidip 10 mg filmdrasjerte tabletter.

2. Virkestoff og styrke

Lerkanidipinhydroklorid 10 mg (tilsvarende lerkanidipin 9, 4 mg).

3. Legemiddelform

Tablett filmdrasjert. Gul rund tablett med delstrek.

3.1 Reseptstatus

Reseptpliktig gruppe C.

4. Kliniske opplysninger

4.1 Indikasjon

Mild til moderat hypertensjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Den anbefalte dosen er 10 mg en gang daglig minst 15 minutter før måltid. Dosen kan økes til 20 mg, avhengig av den individuelle respons.

Doseøkning bør skje gradvis fordi det kan gå inntil to uker før maksimal antihypertensiv effekt er oppnådd.

Ettersom doseresponskurven er bratt med et platå ved doser mellom 20–30 mg, er det usannsynlig at effekten økes ved høyere doser. Derimot kan bivirkningsfrekvensen tilta. I de tilfeller der monoterapi ikke gir tilfredsstillende effekt kan det være gunstig å kombinere Zanidip med en betablokker (Atenolol), et diuretikum (hydroklortiazid) eller en ACE- hemmer (kaptopril eller enalapril).

Bruk hos eldre: Selv om farmakokinetiske data og klinisk erfaring antyder at det ikke kreves justering av den daglige doseringen, bør det utvises forsiktighet ved behandlingens start.

Bruk til barn: Siden det ikke foreligger klinisk erfaring ved bruk av lerkanidipin til barn under 18 år, anbefales ikke bruk til barn.

Bruk ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon: Forsiktighet bør vises når behandling starter hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Selv om doser som vanligvis anbefales kan tolereres av disse pasienter, bør doseøkning til 20 mg daglig skje med forsiktighet.

Lerkanidipin anbefales ikke til pasienter med sterkt nedsatt nyre- eller leverfunksjon (kreatininclearance < 10 ml/min).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor enhver form for dihydropyridiner eller noen av innholdsstoffene. Lerkanidipin er også kontraindisert under graviditet og amming, hos pasienter med aortastenose, ubehandlet hjertesvikt, ustabil angina pectoris, sterkt nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Lerkanidipin skal ikke brukes den første måneden etter gjennomgått hjerteinfarkt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forsiktighet bør utvises når Zanidip brukes hos pasienter med sick sinussyndrom (som ikke har pacemaker). Forsiktighet skal også iakttas ved behandling av pasienter med nedsatt venstrekammer-funksjon, selv om kontrollerte hemodynamiske studier ikke har vist forverring av kammerfunksjonen. Visse kortvirkende dihydropyrid-inderivater kan være forbundet med økt kardiovaskulær risiko hos pasienter med iskemisk hjertesykdom. Selv om Zanidip er langtids-virkende skal forsiktighet iakttas ved behandling av disse pasien-tene.

4.5 Interaksjoner

Lerkanidipin kan kombineres med andre antihypertensiva som diuretika og ACE-hemmere. Kombineres lerkanidipin med meto-prolol, en betablokker som utskilles hovedsaklig via leveren, for-andres ikke biotilgjengeligheten av denne, men tilgjengeligheten av lerkanidipin halveres derimot. Denne effekten kan skyldes at leverens blodgjennomstrømning minskes, noe som forårsakes av betablokkere, og derfor kan oppstå med andre legemidler i samme klasse. Lerkanidipin kan dermed administreres trygt sammen med betablokkere, men dosejustering kan bli nødvendig.

Da en dose på 20 mg lerkanidipin ble gitt sammen med mida-zolam peroralt til eldre frivillige forsøkspersoner økte lerkanidipins absorpsjon med ca. 40 %, og absorpsjonshastigheten ble redusert (t_{max} ble forsinket fra 1, 75 til 3 timer). Midazolams konsentrasjon endret seg ikke.

Ved samtidig tilførsel av Zanidip hos pasienter som i lang tid hadde blitt behandlet med hjerteglykosider fant man ingen tegn på farmakokinetisk interaksjon. Pasienter som samtidig behandles med digoksin bør imidlertid observeres nøye for tegn på toksisk effekt av digoksin.

Samtidig tilførsel av en daglig dose cimetidin 800 mg forårsaket ingen signifikante forandringer av lerkanidipinnivåene i plasma, men forsiktighet bør iakttas ved høyere doser ettersom biotil-gjengeligheten og den blodtrykkssenkende effekten av lerkanidipin kan øke.

Som for andre dihydropyridiner involverer lerkanidipins metabolske nedbrytning enzymet CYP 3A4. Følgelig bør særlig forsiktighet iakttas når lerkanidipin kombineres med:

- Hemmere av CYP 3A4 (f. eks. ketokonazol, itrakonazol, erytromycin og fluoksetin).

- Samtidig tilførsel av Zanidip og CYP 3A4-indusere som anti-epileptika (f. eks. fenytoin, karbamazepin og rifampicin) bør gjøres med forsiktighet ettersom den antihypertensive effekten kan redu-seres og blodtrykket bør kontrolleres oftere enn normalt.

• Forsiktighet bør iakttas når Zanidip administreres sammen med andre substrater for CYP 3A4, som terfenadin, ciklosporin, klasse III antiarytmika som amiodaron og kinidin.

• Dihydropyridinderivater synes å være spesielt følsomme overfor hemming av metabolismen forårsaket av grapefruktjuice, noe som kan føre til økt systemisk tilgjengelighet og økt hypotensiv effekt.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaringer fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter (økt pre- og postimplantasjonstap, økt forekomst av dystokier, se 5.3 Preklinikk). Resultater av dyrestudier med andre kalsiumantagonister har vist terratogene effekter (misdannelser av ekstremiteter). Tilsvarende effekter er også sett ved andre vasodilatatorer og er tolket slik at misdannelsene trolig nok er forårsaket av hypotensjon hos mordyret. Preparatet skal ikke brukes ved graviditet.

Amming: Det er ukjent om lerkanidipin går over i morsmelk. Preparatet skal ikke brukes under amming.

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Klinisk erfaring med lerkanidipin tyder på at legemidlet sannsynligvis ikke påvirker evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Forsiktighet bør imidlertid iakttas da svimmelhet, asteni, tretthet og i sjeldne tilfeller somnolens kan forekomme.

4.8 Bivirkninger

Behandling med Zanidip er generelt godt tolerert. De bivirkninger som oftest ble observert i kontrollerte kliniske forsøk var relatert til Zanidips vasodilaterende egenskaper: Rødme, perifere ødemer, palpitasjoner, takykardi, hodepine, svimmelhet og asteni. Øvrige bivirkninger som forekom hos mindre enn 1 % av pasientene og som ikke hadde klar sammenheng med legemidlet var: tretthet, gastrointestinale plager som dyspepsi, uvelhet, brekninger, epigastriske smerter og diaré, polyuri, utslett, somnolens og myalgi. Hypotensjon kan oppstå i sjeldne tilfeller. Isolerte tilfeller av reversible økninger av leverenzymer (transaminaser) i serum har vært rapportert. Ingen andre klinisk signifikante avvik i laboratorieverdier har blitt observert etter anvendelse av Zanidip. Lerkanidipin synes ikke å påvirke blodsukker- eller serumlipidnivåer. Visse dihydropyridinderivater kan i sjeldne tilfeller forårsake brystsmerter eller angina pectoris. I meget sjeldne tilfeller kan pasienter som allerede lider av angina pectoris oppleve hyppigere, mer langvarige og alvorligere anfall. Isolerte tilfeller av hjerteinfarkt har vært rapportert.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen erfaring med overdosering av lerkanidipin. Som ved andre dihydropyridiner, kan eventuelt overdosering forventes å gi uttalt perifer vasodilatasjon med markant hypotensjon og reflekstakykardi. I tilfeller med alvorlig hypotensjon og bradykardi, kreves det kardiovaskulær støttebehandling. Ved bradykardi kan man gi atropin intravenøst.

Tatt i betraktning den prolongerte farmakologiske effekten av lerkanidipin, bør ved en eventuell overdosering pasientens kardiovaskulære status overvåkes i en periode på minst 24 timer. Det foreligger ingen opplysninger om legemidlet kan elimineres ved dialysebehandling. Siden lerkanidipin er svært lipidløselig, er det også sannsynlig at plasmaverdier i liten grad gir noen pekepinn om varigheten av risikoperiodens lengde, og dialyse vil muligens være ineffektivt.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

C08C A013

5.1 Farmakodynamikk

Farmakoterapeutisk gruppe: Lerkanidipin er en karselektiv kalsiumantagonist i dihydropyridingruppen som hemmer den transmembrane influks av kalsiumioner til hjertemuskler og glatt muskulatur.

Virkningsmekanisme: Den antihypertensive virkningen skyldes en direkte relakserende effekt på glatt muskulatur i blodkar som derigjennom minsker den totale perifere karmotstand. Siden vasodilatasjonen skjer gradvis, sees sjelden akutt hypotensjon med reflekstakykardi, hos hypertensive pasienter.

Farmakodynamiske effekter: Lerkanidipins høye membran fordelingskoeffisient gir, til tross for en kort farmakokinetisk plasmahalveringstid, en forlenget antihypertensiv virkning. På grunn av sin høye vaskulære selektivitet har lerkanidipin ingen negative inotrope effekter.

Som for andre asymmetriske 1,4-dihydropyridiner, skyldes den antihypertensive effekten av lerkanidipin i hovedsak dens (S)-enantiomer.

I tillegg til de kliniske studier som er gjennomført for å dokumentere den terapeutiske indikasjonen, er det utført ytterligere en kontrollert randomisert dobbelblind studie mot placebo hos pasienter med isolert systolisk hypertensjon. Lerkanidipin reduserte her det systoliske trykket fra en gjennomsnittlig initialverdi på 172, 6 + 5,6 mm Hg til 140, 2 + 8, 7 mm Hg.

5.2 Farmakokinetikk

Absorpsjon: Lerkanidipin absorberes fullstendig etter peroralt inntak av 10–20 mg og maksimale plasmakonsentrasjoner på henholdsvis (+ S.D.) 3,30 + 2,09 ng/ml og 7,66 + 5,90 ng/ml oppnås ca. 1,5–3 timer etter tilførsel.

Lerkanidipins perorale tilgjengelighet øker firedobbelt når Zanidip inntas opp til to timer etter et fettrikt måltid. Zanidip bør derfor tas før måltider.

Distribusjon: Distribusjonen fra plasma til vev og organer er hurtig og omfattende. Graden av serum proteinbinding overskrider 98 %. I og med at plasmaproteinnivåene er redusert hos pasienter med alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon, kan den frie fraksjonen av preparatet øke hos disse.

Eliminasjon: Eliminasjon skjer hovedsakelig gjennom biotransformasjon. Den absolutte biotilgjengeligheten av peroralt administrert Zanidip er lav som en følge av høy førstepassasjemetabolisme.

Den terminale gjennomsnittlige halveringstiden for eliminasjon er beregnet til 8–10 timer og den terapeutiske effekten varer i 24 timer på grunn av den høye bindingen til lipidmembraner. Ingen akkumulering av Zanidip ble sett ved gjentatt tilførsel.

Biotransformasjon: Zanidip metaboliseres i stor grad av CYP 3A4; intet av modersubstansen er funnet i urin eller feces. Lerkanidipin blir hovedsakelig omdannet til inaktive metabolitter og ca. 50 % av dosen skilles ut i urinen.

In vitro-eksperimenter med humane levermikrosomer har vist at lerkanidipin i noen grad hemmer CYP 3A4 og CYP 2D6 ved konsentrasjoner 160 henholdsvis 40 ganger høyere enn de som maksimalt ble oppnådd i plasma etter en dose på 20 mg. Dessuten

har interaksjonsstudier i mennesker vist at lerkanidipin ikke endrer plasmanivåene av midazolam, et typisk substrat for CYP 3A4, eller metoprolol, et typisk substrat for CYP2D6. Derfor vil det ved terapeutiske doser av Zanidip ikke forventes hemning av biotransformasjonen til legemidler som metaboliseres av CYP 3A4 og CYP 2D6.

Linearitet/ikke-linearitet: Peroral administrasjon av Zanidip fører til lerkanidipinnivåer i plasma som ikke er direkte proporsjonale med doseringen (ikke-lineær kinetikk). Etter 10, 20 eller 40 mg ble det observert maksimalkonsentrasjoner i forholdet 1:3:8 og arealet under kurven for plasmakonsentrasjon mot tid var i forholdet 1:4:18 , hvilket tyder på en økende metning av førstepassasjemetabolismen. Biotilgjengeligheten øker derfor når dosen øker. Lerkanidipins to enantiomerer viser en lignende plasmanivåprofil: tiden til maksimal plasmakonsentrasjon er den samme, maksimal plasmakonsentrasjon og arealet under kurven er i gjennomsnitt 1,2 ganger høyere for (S)-enantiomeren og halveringstiden for de to enantiomerene er hovedsakelig den samme. Ingen in vivo-interkonvertering av enantiomerene ble observert.

Pasientfaktorer: Hos eldre pasienter og hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon viser lerkanidipins farmakokinetikk ikke å avvike fra den generelle pasientpopulasjonen. Pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon eller dialyseavhengige pasienter, viser høyere nivåer, (ca. 70 %) av legemidlet. Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, vil lerkanidipins systemiske biotilgjengelighet sannsynligvis øke, da preparatet vanligvis i stort omfang metaboliseres i lever.

5.3 Preklinikk

Sikkerhetsfarmakologiske data fra dyreforsøk har vist at det ikke er noen form for påvirkning av det autonome nervesystem, sentralnervesystemet eller på mave- tarmfunksjonen ved antihypertensive doser.

De mest relevante virkninger observert i langtidsstudier på rotter og hund, var relatert til kjente virkninger av høye doser kalsiumantagonister, hovedsakelig avspeilet i overdreven farmakologisk aktivitet.

Lerkanidipin oppviser ingen tegn til gentoksisitet eller karsinogen risiko. Fertilitet og generell forplantningsevne hos rotter var upåvirket av behandling med lerkanidipin.

Det var ingen tegn på teratogen virkning hos rotter og kaniner. Hos rotter foranlediget lerkanidipin i høye doser imidlertid pre- og postimplantasjonstap og forsinkelse i fosterutviklingen.

Lerkanidipin gitt i høye doser (12 mg/kg/dag) under fødselsveer, gav opphav til dystoki.

Fordelingen av lerkanidipin og/eller dets metabolitter hos drektige dyr og deres utskillelse i brystmelk er ikke undersøkt. Metabolitter er ikke evaluert separat i toksisitetsforsøk.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat, natriumglykolatstivelse, povidon, magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose. Filmdrasjering: Opadry, Y-S-6497: Hypromellose, titandioksyd (E171), makrogol 6000, rød jernoksyd (E172), talkum.

6.2 Uforlikelighet/må ikke blandes med

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

Tre år.

6.4 Oppbevaring

Romtemperatur (15–25 °C). Kan utsettes for temperaturer opptil 40 °C i kortere perioder.

6.5 Pakning

Ytterpakning: Eske. Innerpakning: PVC/aluminium blisterbrett. Pakningsstørrelser: 56 og 98 tabletter.

6.6 Tilberedning

Ikke relevant.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

UCB Pharma AS, Brynsveien 96, 1352, Kolsås.

8. MT-nr.

98-6653

9. Dato første gang/siste fornyelse

2000-05-05

10. Oppdateringsdato

2000-05-05

ZYBAN «Glaxo Wellcome», bupropionhydroklorid

Ny kalsiumantagonist. Marknadsført 2000-09-01.

Zyban inneheld som aktiv substans bupropion som er ein noradrenalin- og dopaminreopptakshemmar. Middelet er opphavleg eit antidepressivum, som hemmar nevronalt reopptak av noradrenalin og dopamin. Middelet er godkjend på indikasjonen «For røykeavvenning hos nikotinavhengige i kombinasjon med motiverande støtte». Med tilrådd dose og behandlingstid under ni veker såg ein kontinuerleg røykestopp hos omlag 20 % av gruppa med aktiv behandling etter eit år med oppfølging. Tilsvarande frekvens hos placebobehandla personar var omlag 10 %. Tryggleiksmessig var det låg risiko for konvulsjonar og hypersensitivitetsreaksjonar.

Vurdering

Zyban medfører eit nytt behandlingsprinsipp ved røykeavvenning og utgjer derfor eit klinisk verdifullt tilskot. Inntil vidare ser ein på middelet som eit andrehandsmiddel på grunn av potensielt alvorlege, men uvanlege biverknader.

Teksten over er utarbeidd av Läkemedelsverket i Sverige. SLK sluttar seg til vurderinga. Meir informasjon om preparatet finn du på http://www.mpa.se/läkemedel/ie_lakeindex.html*. Nedanfor finn du den godkjende preparatomtalen.*

1. Preparatets navn

Zyban 150 mg depottabletter.

2. Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver depottablett inneholder 150 mg bupropionhydroklorid. For hjelpestoffer se 6.1.

3. Legemiddelform

Depottablett. Hvit, filmdrasjert, bikonveks, rund tablett, trykket GX CH7 på den ene siden og blank på den andre.

4. Kliniske egenskaper

4.1. Indikasjoner

Zyban depottabletter er indisert som et hjelpemiddel til røykeavvenning i kombinasjon med motiverende støtte hos nikotinavhengige pasienter.

4.2 Dosering

Behandlingen bør foregå over syv til ni uker. Selv om seponeringsreaksjoner ikke er ventet med Zyban, bør gradvis seponering vurderes. Dersom en ikke ser effekt etter syv uker bør behandlingen avbrytes. Svelges hele med vann. Må ikke deles, knuses eller tygges.

Voksne: Det er anbefalt at behandlingen startes opp mens pasienten fremdeles røyker. Det bør avtales en sluttdato for røykingen, og denne datoen bør legges til uke to i behandlingstiden. Startdosen på 150 mg tas daglig i tre dager, og økes deretter til 150 mg to ganger daglig. Det bør være et intervall på minst åtte timer mellom dosene. Maksimal enkeltdose skal ikke overskride 150 mg, og den totale dagsdosen skal ikke overskride 300 mg.

Barn og ungdom: Sikkerhet og effekt for Zyban depottabletter til pasienter under 18 år er ikke klarlagt.

Eldre pasienter: Forsiktighet må utvises ved bruk av Zyban til eldre. Økt følsomhet hos eldre kan ikke utelukkes. Anbefalt dose hos eldre er 150 mg daglig.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Forsiktighet må utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. På grunn av variabel farmakokinetikk hos pasienter med mild til moderat leversvikt er anbefalt dose til disse pasientene 150 mg per dag.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Forsiktighet utvises hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Anbefalt dose hos disse pasientene er 150 mg per dag.

4.3 Kontraindikasjoner

Zyban er kontraindisert hos pasienter med overfølsomhet overfor bupropion eller de øvrige innholdsstoffene. Zyban er kontraindisert hos pasienter med tidligere krampeanfall (f.eks. epilepsi). Zyban er kontraindisert hos pasienter med tidligere eller nåværende diagnose for bulimi eller anoreksia nervosa. Zyban er kontraindisert hos pasienter med alvorlig levercirrhose. Samtidig bruk av Zyban og monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) er kontraindisert. Det bør være et opphold på minst 14 dager etter seponering av irreversible MAO-hemmere og start av behandling med Zyban depottabletter. For reversible MAO-hemmere avhenger lengden av dette oppholdet på plasma halveringstid for det spesifikke produkt. Zyban er kontraindisert hos pasienter med bipolar depresjon.

4.4 Forsiktighetsregler

Krampeanfall: Anbefalt dose av Zyban må ikke overskrides, ettersom bupropion er assosiert med en doserelatert risiko for krampeanfall. Ved doser opp mot maksimal anbefalt dagsdose (300 mg bupropion daglig), er hyppigheten av kramper ca. 0,1 % (1/1000). Risiko for at krampeanfall oppstår under bruk av bupropion depottabletter, er sterkt assosiert med latente risikofaktorer. Bupropion bør derfor administreres under ekstrem varsomhet til pasienter med en eller flere tilstander som tilsier lavere terskel for krampeanfall. Dette inkluderer:

- Tidligere hodetrauma.
- Svulst i sentralnervesystemet.
- Samtidig administrering av andre medikamenter som er kjent for å senke terskelen for kramper (f. eks. antipsykotika, antidepressiva, teofyllin, steroider til systemisk bruk).

Forsiktighet bør i tillegg utvises under kliniske omstendigheter som er assosiert med en økt risiko for krampeanfall. Dette innbefatter alkoholisme, brå seponering av alkohol eller benzodiazepiner, diabetikere behandlet med hypoglykemiske midler eller insulin og bruk av stimulantia og anorektiske preparater.

Interaksjoner: På grunn av farmakokinetiske interaksjoner kan plasmanivåer av bupropion og dens metabolitter bli endret noe som kan øke sannsynligheten for bivirkninger (f. eks. munntørrhet, søvnløshet, krampeanfall). Forsiktighet må derfor utvises når bupropion blir gitt samtidig med legemidler som induserer eller hemmer metabolismen av bupropion (se 4.5 Interaksjoner). Bupropion hemmer metabolisme ved cytochrome P450 2D6. Forsiktighet må derfor utvises ved samtidig behandling med legemidler som metaboliseres av dette enzymet (se 4.5 Interaksjoner).

Begrensede kliniske data tyder på bedre resultater for røykeavvenning når Zyban kombineres med transdermale nikotinholdige preparater. Dersom kombinasjonsbehandling med nikotinholdige preparater brukes, bør forsiktighet utvises og det anbefales ukentlig kontroll av blodtrykk for å måle en potensiell økning av blodtrykk som kan skyldes behandlingen. Før start av kombinasjonsterapi

med nikotinholdige preparater bør forskriver være kjent med forskrivningsinformasjon for relevant nikotinholdig preparat.

Hypersensitivitet: Behandlingen med bupropion bør avbrytes hvis pasienten utvikler hypersensitivitet eller anafylaktiske reaksjoner (hudutslett, pruritus, urticaria, smerter i brystet, ødem eller dyspne) under behandlingen. Artralgi, myalgi og feber er også blitt rapportert i sammenheng med utslett som tyder på forsinket hypersensitivitet. Disse symptomene kan tyde på serum sickness (Se punkt 4.8 Bivirkninger). Hos de fleste pasienter bedret symptomene seg ved seponering av bupropion, og ved å starte behandling med antihistaminer og kortikosteroider, og symptomene forsvant over tid.

Spesielle pasientgrupper: Bupropion metaboliseres i stor grad til aktive metabolitter hovedsakelig i leveren, og disse metaboliseres ytterligere. Ingen statistisk signifikant forskjell i farmakokinetikk av bupropion ble observert hos pasienter med mild til moderat hepatisk cirrhose sammenlignet med friske frivillige, men bupropionplasmanivåer viste større variasjon mellom individuelle pasienter. Derfor bør forsiktighet utvises når Zyban gis til pasienter med mild til moderat leversvikt, og anbefalt daglig dose til disse pasientene er 150 mg. Alle pasienter med svekket leverfunksjon bør nøye monitoreres for mulige bivirkninger (f.eks. søvnløshet, munntørrhet, krampeanfall) som kan indikere høye nivåer av legemiddel eller metabolitter. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon ble ikke studert. Bupropion utskilles hovedsakelig i urinen som metabolitter. 150 mg daglig er anbefalt dose hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon fordi bupropion og dens metabolitter kan akkumuleres i større grad hos slike pasienter. Pasienten bør følges nøye opp for mulige bivirkninger som kan indikere høye nivåer av legemiddel eller metabolitter. Klinisk erfaring med bupropion har ikke avslørt noen toleranseforskjell mellom eldre og andre voksne pasienter. Allikevel kan ikke økt følsomhet hos enkelte eldre utelukkes. Da eldre pasienter oftere har nedsatt nyrefunksjon er 150 mg daglig anbefalt dose for disse pasientene. Ettersom bupropions farmakologi ligner enkelte andre antidepressiva, er det en risiko for at bupropion kan utløse latente psykoser hos spesielt utsatte pasienter. Dyredata tyder på misbrukspotensiale. Studier vedrørende misbrukspotensiale hos mennesker samt utstrakt klinisk erfaring viser imidlertid at bupropion har lavt potensiale for misbruk.

4.5 Interaksjoner

Røyking er assosiert med en økning i CYP1A2-aktivitet. Etter røykeslutt kan clearance bli redusert for legemidler som metaboliseres via dette enzym. Dette kan resultere i økte plasmanivåer for disse legemidlene, som kan være spesielt viktig for de som metaboliseres primært via CYP1A2 med smalt terapeutisk vindu (f.eks. teofyllin, takrin og klozapin). Klinisk konsekvens av røykeavvenning vedrørende andre medisinske preparater som er delvis metabolisert av CYP1A2 (f.eks. imipramin, olanzapin, klomipramin og fluvoksamin) er ukjent. Begrensede data indikerer i tillegg at metabolismen av flekainid eller pentazocin også kan induseres ved røyking.

Selv om bupropion ikke metaboliseres ved isoenzymet CYP2D6, viser in vitro-studier at bupropion og metabolitten hydroksibupropion er hemmere av CYP2D6 metabolismevei. Samtidig administrering av bupropionhydroklorid og desipramin til friske frivillige som man visste var utstrakte metaboliserere av CYP2D6 isoenzymer resulterte i fire ganger økning i AUC og to ganger økning i C_{max} for desipramin. Inhiberingen av CYP2D6 var tilstede i minst syv dager etter siste dose av bupropionhydroklorid. Samtidig bruk av Zyban med andre legemidler som metaboliseres ved CYP2D6 isoenzymer er ikke undersøkt. Ved samtidig behandling med legemidler som hovedsakelig metaboliseres via dette isoenzym med smalt terapeutisk vindu inkluderende enkelte antidepressiva (for eksempel imipramin, trazodon, paroksetin), antipsykotika (for eksempel risperidon, tioridazin), betablokkere (for eksempel metoprolol), og Klasse 1C antiarytmika (for eksempel propafenon, flekainid) bør disse legemidlene initieres i den nedre delen av doseringsområdet. Dersom Zyban gis til en pasient som allerede behandles med legemidler som metaboliseres via CYP2D6 bør dosereduksjon av det opprinnelige legemiddel vurderes, særlig for legemidler med et smalt terapeutisk vindu. I disse tilfellene bør nytte av behandling med Zyban vurderes nøye opp mot potensiell risiko.

Bupropion påvirket ikke farmakokinetikken til lamotrigin eller dens glukuronidmetabolitter når preparatene ble gitt samtidig.
In vitro-funn indikerer at bupropion metaboliseres til den aktive metabolitten hydroksibupropion hovedsakelig ved cytokrom P450 CYP2B6 (se 5.2 Farmakokinetiske egenskaper). Forsiktighet må derfor utvises når Zyban gis samtidig med legemidler som er kjent for å påvirke CYP2B6 isoenzymer (for eksempel orfenadrin, cyklofosfamid, ifosfamid).

Nikotinplaster, administrert transdermalt, påvirket ikke farmakokinetikken av bupropion eller dens metabolitter.

Siden bupropion metaboliseres i stor grad bør det utvises stor forsiktighet ved samtidig administrering av legemidler som er kjent for å indusere metabolisme (for eksempel karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) eller hemme metabolisme (for eksempel valproat) siden dette kan påvirke den kliniske effekt og sikkerhet.

Et studie viste at C_{max} og AUC for bupropion, treohydrobupropion og erytrohydrobupropion reduserte med 85 % og hydroksibupropion økte med 50 % når bupropion (vanlige tabletter) ble gitt sammen med karbamazepin (ved steady state).

Et studie viste at AUC for hydroksibupropion ble nesten doblet når bupropion (vanlige tabletter) ble gitt sammen med valproat (ved steady state). Farmakokinetikken for bupropion og metabolittene treohydrobupropion og erythrobupropion ble ikke påvirket. Mekanismen for interaksjonen er ikke kjent.

Administrering av Zyban til pasienter som får levodopa må gjøres med forsiktighet. Begrensede kliniske data tyder på en høyere bivirkningsfrekvens (for eksempel kvalme, oppkast, uro, rastløshet og skjelving) hos pasienter som får samtidig behandling med bupropion og levodopa.

4.6 Graviditet og amming

Sikkerheten hos gravide er ikke tilstrekkelig klarlagt. Resultat fra dyrestudier gir ikke holdepunkt for direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til utviklingen av embryo eller foster, svangerskapsforløpet og perinatal og postnatal utvikling. Eksponering i dyr var i enkelte tilfeller ikke høyere enn mennesker ved høyeste anbefalt dose. Den potensielle risiko hos mennesker er ukjent.

Gravide må oppfordres til å slutte å røyke uten bruk av farmakoterapi. Zyban skal ikke brukes av gravide.

Ettersom buproprion og dets metabolitter utskilles i morsmelk, bør mødre frarådes amming under behandling med Zyban.

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Som for andre legemidler som påvirker CNS kan bupropion påvirke evnen til å utføre oppgaver som krever våkenhet og

dømmekraft. Zyban er rapportert å gi svimmelhet og ørhet. Forsiktighet bør derfor utvises før bilkjøring, betjening av maskiner o.l. inntil pasientene kjenner sin reaksjon på Zyban.

4.8 Bivirkninger

Listen nedenfor gir informasjon om de uønskede effekter basert på klinisk erfaring, kategorisert etter frekvens og kroppsorgansystem. Det er viktig å være klar over at røykeavvenning ofte er forbundet med nikotinabstinenssymptomer (for eksempel agitasjon, søvnløshet, skjelving, svette), hvorav noen også er rapportert som uønskede effekter forbundet med Zyban.

Vanlige (> 1/100): Generelle: feber. Gastrointestinale: munntørrhet, gastrointestinale forstyrrelser som kvalme og oppkast, magesmerter, forstoppelse. CNS: søvnløshet, hodepine, svimmelhet, agitasjon, redsel, tremor, konsentrasjonsproblemer, depresjon. Hud/Hypersensitivitet: utslett, pruritus, svette. Hypersensitivitetsreaksjoner som urtikaria. Sanseorganer: smaksforstyrrelser

Mindre vanlige (> 1/1,000, < 1/100): Generelle: smerter i brystet, asteni. Kardiovaskulare: tachykardi, økt blodtrykk (enkelte tilfeller alvorlig), ansiktsrødme. CNS: forvirring. Endokrine og metabolske: anoreksi. Sanseorganer: tinnitus, synsforstyrrelser.

Sjeldne (> 1/10,000, < 1/1,000): Kardiovaskular: vasodilatasjon, postural hypotensjon, synkope. CNS: krampeanfall (se nedenfor). Hud/Hypersensitivitet: alvorligere hypersensitivitetsreaksjoner inklusive:angioødem, dyspne/bronkospasme, anafylaktisk sjokk. Artralgi, myalgi og feber er også blitt rapportert sammen med utslett og andre symptomer som kan indikere en forsinket hypersensitivitet. Disse symptomene kan ligne på serum sickness. Erythema multiforme og Stevens-Johnsons syndrom har også vært rapportert.

Hyppighet av krampeanfall er ca. 0,1 % (1/1000). Den mest vanlige formen er generaliserte tonisk-kloniske anfall, som i enkelte tilfeller kan resultere i postictal forvirring eller svekket hukommelse (se 4.4 Forsiktighetsregler).

4.9 Overdosering

Akutt inntak av doser som overstiger 10 ganger maksimal terapeutisk dose, har vært rapportert. I tillegg til symptomer angitt under bivirkninger, har overdosering resultert i symptomer som døsighet, hallusinasjoner og bevisstløshet. Selv om de fleste pasienter kom til seg selv igjen uten varige men, er dødsfall i forbindelse ved massiv overdose av bupropion rapportert.

Behandling: I tilfeller av overdose, anbefales sykehusinnleggelse. Sørg for tilstrekkelig lufttilførsel, oksygen og ventilasjon. Magetømming kan være aktuelt dersom det gjøres raskt etter inntak. Det anbefales også å gi aktivt kull. Det finnes ikke en spesifikk antidot for bupropion.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

N06A X12

5.1 Farmakodynamikk

Bupropion er en selektiv hemmer av nevronalt reopptak av katekolaminer (noradrenalin og dopamin) med minimal effekt på reopptak av indolaminer (serotonin) og inhiberer ikke monoamin oksidase. Virkningsmekanismen for hvordan bupropion øker pasientenes evne til å frastå røyking er ikke kjent. Det antas at virkningen er mediert ved noradrenerge og/eller dopaminerge mekanismer.

5.2 Farmakokinetikk

Absorpsjon: Etter oral administrasjon av 150 mg bupropion hydroklorid depottabletter til friske frivillige, nås maksimal plasmakonsentrasjon for bupropion (C_{max}) ca. 100 nanogram per ml etter 2,5 til 3 timer. AUC og C_{max} for bupropion og dens aktive metabolitter hydroksibupropion og treohydrobupropion øker proporsjonalt med dosen over et doseringsintervall på 50-200 mg gitt som en enkelt dose og over et doseringsintervall på 300-450 mg/dag etter gjentatt dosering. C_{max} og AUC-verdier for hydroksibupropion er henholdsvis ca. 3 og 14 ganger høyere, enn bupropion C_{max} og AUC-verdier. C_{max} for treohydrobupropion er sammenlignbart med C_{max} for bupropion, mens AUC for treohydrobupropion er ca. fem ganger høyere enn for bupropion. Maksimale plasmanivåer av hydroksibupropion og treohydrobupropion nås etter ca. seks timer etter en enkeltdose bupropion. Plasmanivå av erytrohydrobupropion (en isomer av treohydrobupropion som også er aktiv) er ikke målbart etter enkeltdoser med bupropion.

Etter gjentatt dosering med bupropion 150 mg to ganger daglig, er C_{max} for bupropion lik de verdier som rapporteres etter en enkelt dose. For hydroksibupropion og treohydrobupropion er C_{max} verdiene høyere (hhv. fire og syv ganger) ved steadystate enn etter enkelt dosering. Plasmanivå av erytrohydrobupropion er sammenlignbar med steadystate-plasmanivåer av bupropion. Steadystate-nivåer av bupropion og dens metabolitter nåes innen fem til åtte dager. Absolutt biotilgjengelighet av bupropion er ikke kjent selv om data over utskillelse i urin viser at minst 87 % av bupropion dosen er absorbert. Absorpsjon av bupropion påvirkes ikke signifikant med samtidig matinntak.

Distribusjon: Bupropion distribueres i stor grad og har et tilsynelatende distribusjonsvolum på ca. 2000 l. Bupropion, hydroksybupropion, treohydrobupropion bindes moderat til plasma proteiner (hhv. 84 %, 77 % og 42 %). Bupropion og aktive metabolitter skilles ut i human brystmelk. Dyrestudier viser at bupropion og aktive metabolitter passerer blod-hjerne-barrieren og placenta.

Metabolisme: Bupropion metaboliseres i stor grad i mennesker. Tre farmakologisk aktive metabolitter er identifisert i plasma: Hydroksybupropion og aminoalkohol isomerene, treohydrobupropion og erytrohydrobupropion. Metabolittene kan ha klinisk betydning da deres plasmakonsentrasjoner er like høy eller høyere enn bupropions. De aktive metabolittene metaboliseres videre til inaktive metabolitter (ikke alle er karakterisert, men kan inkludere konjugater) og utskilles i urin.

In vitro-studier indikerer at bupropion metaboliseres til den aktive hovedmetabolitten hydroksibupropion hovedsakelig via CYP2B6, mens CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 og 2E1 er mindre involvert. Til kontrast, dannelse av treohydrobupropion involverer karbonyl reduksjon, men involverer ikke cytokrome P450 isoenzymer (se 4.5 Interaksjoner). Potensialet for hemming av treohydrobupropion og erytrohydrobupropion overfor cytochrome P450 er ikke undersøkt.

Bupropion og hydroksibupropion er begge hemmere av CYP2D6 isoenzymer med K_i verdier på henholdsvis 21 og 13,3 M (se 4.5 Interaksjoner).

Etter oral administrasjon av henholdsvis en 150 mg enkeltdose

av bupropion, var det ingen forskjeller i C_{max}, halveringstid, T_{max}, AUC, eller clearance av bupropion eller dens hovedmetabolitter mellom røykere og ikke-røykere.

Bupropion har vist seg å indusere sin egen metabolisme i forsøksdyr etter subkronisk administrasjon. Hos mennesker er det ingen tegn på enzyminduksjon av bupropion eller hydroksybupropion hos friske frivillige eller pasienter som får anbefalte doser bupropionhydroklorid i 10 til 45 dager.

Eliminasjon: Etter oral administrasjon av 200 mg av ^{14}C-bupropion hos mennesker ble 87 % og 10 % av den radioaktive mengde funnet i henholdsvis urin og fæces. Fraksjon av dosen bupropion som ble utskillet uomdannet var 0,5 %, noe som samsvarer med at bupropion gjennomgår en utstrakt metabolisme. Under 10 % av denne ^{14}C-dosen målt i urinen utgjorde aktive metabolitter. Gjennomsnittlig tilsynelatende clearance etter oral administrasjon er ca. 200 L/time, og gjennomsnittlig eliminasjons halveringstid for bupropion er ca. 20 timer. Eliminasjonshalveringstid for hydroksibupropion er ca. 20 timer. Eliminasjonshalveringstid for treohydrobupropion og erytrohydrobupropion er lengre (hhv. 37 og 33 timer).

Spesielle pasientgrupper

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Farmakokinetikk av bupropion er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det er mulighet for en redusert eliminasjon av hovedmetabolittene ved en nedsatt nyrefunksjon (se pkt 4.4 Forsiktighetsregler).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Farmakokinetikken av bupropion og dens aktive metabolitter er ikke statistisk signifikant forskjellig hos pasienter med mild til moderat cirrhose, selv om større variasjoner ble observert blant disse pasientene enn hos friske forsøkspersoner (se pkt. 4.4 Forsiktighetsregler). For pasienter med alvorlig lever cirrhose, var C_{max} og AUC vesentlig økt (gjennomsnittlig differanse var hhv. ca. 70 % og 3 ganger) og mer variabel når sammenlignet med verdier hos friske frivillige; gjennomsnittlig halveringstid var også lengre (ca. 40 %). For hydroksybupropion, var gjennomsnittlig C_{max} lavere (ca. 70 %), gjennomsnittlig AUC hadde en tendens til å være økt (ca. 30 %), median T_{max} var lengre (ca. 20 timer), median halveringstid var lengre (med ca. 20 timer) og gjennomsnittlig halveringstid var lengre (ca. fire ganger) enn hos friske frivillige. For treohydrobupropion og erytrohydrobupropion syntes gjennomsnittlig C_{max} å være lavere (ca. 30 %), gjennomsnittlig AUC syntes å være høyere (ca. 50 %), median T_{max} var lengre (20 timer) og gjennomsnittlig halveringstid var lengre (to ganger) enn hos friske frivillige (se 4.3 Kontraindikasjoner).

Eldre pasienter: Farmakokinetiske studier hos eldre har vist variable resultat. En enkelt dose studie viser at farmakokinetikk av bupropion og dens metabolitter i eldre ikke avviker fra yngre voksne. En annen farmakokinetisk studie, enkelt- og flerdose, har antydet at akkumulering av bupropion og dens metabolitter kan forekomme i økt grad hos eldre. Klinisk erfaring har ikke påvist forskjell i toleranse mellom eldre og yngre pasienter, men økt følsomhet hos eldre kan ikke utelukkes (se pkt. 4.4 Forsiktighetsregler).

5.3 Preklinikk

I dyrestudier hvor bupropion ble administrert i doser som er flere ganger høyere enn terapeutiske humane doser ble følgende dose-relaterte symptomer sett: Ataksi og kramper hos rotter, generell svakhet, skjelving og brekninger hos hunder og økt letalitet i begge arter. Da det forekom enzyminduksjon hos dyr, men ikke hos mennesker var systemisk eksponering i dyr lik systemisk eksponering sett i mennesker ved maksimal anbefalt dose.

Leverendringer er sett i dyrestudier, men disse funn reflekterer enzyminduksjon. Ved anbefalte doser hos mennesker induserer ikke bupropion sin egen metabolisme. Dette tyder på at de hepatiske funn i laboratoriedyr har begrenset betydning for evaluering og risikovurdering av bupropion.

Gentoksiske data indikerer at bupropion er et svakt bakteriemutagen, men ikke pattedyrsmutagen og derfor ikke et gentoksisk agens hos mennesker. Muse og rottestudier bekrefter at bupropion ikke er karsinogent i disse arter.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Depottablettkjerne: Mikrokrystallinsk cellulose, hypromellose, cysteinhydrokloridmonohydrat, magnesiumstearat.

Filmdrasjering: Hypromellose, makrogol 400, titandioksid (E171), karnaubavoks (som polering).

ID-trykk: Svart jernoksid (E172), hypromellose.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

To år.

6.4 Oppbevaring

Skal ikke oppbevares over 25 ºC. Oppbevares i original emballasje.

6.5 Pakning

Kartonger inneholdende blisterpakninger (PA-Alu-PVC/Alu). Hvert blisterark inneholder 10 depottabletter. Pakninger: 60 depottabletter og 100 depottabletter.

6.6 Tilberedning

Ingen.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

Glaxo Wellcome AS, Oslo, Norge.

8. MT-nr.

00-167

9. MT-dato førstegang/siste fornyelse

2000-05-24

10. Oppdateringsdato

2000-08-31

Andre nye virkestoff

NEXIUM «AstraZeneca», esomeprazol

Protonpumpehemmer. Enterotabletter. Esomeprazolmagnesiumtrihydrat tilsvarende esomeprazol 20 mg og 40 mg. Markedsført 2000-11-01.

Indikasjon

Gastroøsofagal reflukssykdom (GERD): Refluksøsofagitt. Profylakse mot residiv hos pasienter med tilhelet refluksøsofagitt. Symptomatisk behandling av gastroøsofagal reflukssykdom. I kombinasjon med antibakterielle regimer for eradikering av Helicobacter pylori: Behandling av eller profylaktisk mot residiv av Helicobacter pylori-assosiert ulcus.

Forskrivningsregel

Langtidsbehandling skal være instituert ved sykehus eller av spesialist i gastroenterologi.

Merknad

Esomeprazol er S-isomeren av omeprazol.

REMINYL «Janssen-Cilag», galantamin

Selektiv, kompetitiv og reversibel inhibitor av acetylkolinesterase. Tablett filmdrasjert. Galantaminhydroklorid tilsvarende galantamin 4 mg, 8 mg og 12 mg. Markedsført 2000-11-01

Indikasjon

Symptomatisk behandling av Alzheimers demens av mild til moderat alvorlig grad.

Forskrivningsregel

Behandlingen skal institueres av sykehus eller spesialist i nevrologi, indremedisin eller psykiatri. Behandlingseffekt bør revurderes jevnlig, første gangs vurdering foretas fortrinnsvis av spesialist som initierer behandling.

VISUDYNE «Ciba-Vision», verteporfin

Antineoplastisk middel til okulær bruk som blir virksomt etter lysaktivering. Pulver til infusjonsvæske oppløsning. Verteporfin 15 mg per hetteglass. Markedsført 2000-11-01.

Indikasjon

Visudyne er beregnet for behandling av aldersrelatert maculadegenerasjon hos pasienter med fortrinnsvis klassisk subfoveal koroidal neovakularisasjon.

Forskrivningsregel

Visudyne bør bare brukes av oftalmologer med erfaring i behandling av pasienter med aldersrelatert maculadegenerasjon.

Merknad

Vedtak om markedsføringstillatelse etter EUs sentrale prosedyre. Til lysaktivering av Visudyne brukes en diodelaser som gir rødt lys (bølgelengde ca 689 nm) i 83 sekunder. Behandling gis inntil 4 ganger per år.

Nye generika

DICLOFENAC «Ratiopharm», diklofenaknatrium

Antiinflammatorisk og antireumatisk middel. Enterotabletter 25 mg og 50 mg. Markedsført 2000-11-01.

Indikasjon

Reumatoid artritt. Juvenil reumatoid artritt. Artrose. Bekhterevs sykdom.

ENALAPRIL «Ratiopharm», enalaprilmaleat

ACE-hemmer. Tabletter 2,5 mg, 5 mg, 10 mg og 20 mg. Markedsført 2000-11-01.

Indikasjon

- Hypertensjon.
- Hjertesvikt, som tilleggsterapi til diuretika og der det er nødvendig, digitalis.
- Profylaktisk for å hindre utvikling av symptomatisk hjertesvikt hos asymptomatiske pasienter med nedsatt venstre ventrikkelfunksjon (ejeksjonsfraksjon i venstre ventrikkel $\leq$ 35 %). Systolisk dysfunksjon av venstre ventrikkel bør påvises med passende diagnoseteknikk før profylaktisk behandling.

IBUPROFEN «Ratiopharm», ibuprofen

Antiinflammatorisk og antireumatisk middel. Tablett filmdrasjert 200 mg. Markedsført 2000-11-01.

Indikasjon

Reumatoid artritt og artroser. Juvenil reumatoid artritt. Akutte inflammasjonstilstander i muskel-skjelett-systemet. Dysmenore. Smerter etter mindre operative inngrep f.eks. tannekstraksjoner. Milde til moderate smerter. Feber.
For pakning unntatt for reseptplikt: Ved hodepine, tannpine, menstruasjonssmerter, lette muskel- og leddsmerter. Febernedsettende f.eks. ved forkjølelse og influensa.

Reseptstatus

Reseptgruppe: C. Pakning til og med 20 stk er unntatt fra reseptplikt og står i reseptgruppe F.

IBUPROFEN «Ratiopharm», ibuprofen

Antiinflammatorisk og antireumatisk middel. Tablett filmdrasjert 400 mg og 600 mg. Markedsført 2000-11-01.

Indikasjon

Reumatoid artritt og artroser. Juvenil reumatoid artritt. Akutte inflammasjonstilstander i muskel-skjelett-systemet. Dysmenore. Smerter etter mindre operative inngrep f.eks. tannekstraksjoner. Milde til moderate smerter. Feber.

LISINOPRIL «NM Pharma», lisinopril

ACE-hemmer. Tabletter. Lisinoprildihydrat tilsvarende lisinopril 5 mg, 10 mg og 20 mg. Markedsført 2000-11-01.

Indikasjon

Hypertensjon. Hjertesvikt. Tillegg til konvensjonell behandling ved akutt hjerteinfarkt.

RANITIDIN «Ratiopharm», ranitidin

Antihistaminerg H_2-reseptorantagonist. Tablett filmdrasjert. Ranitidinhydroklorid tilsvarende ranitidin 150 mg og 300 mg. Markedsført 2000-11-01.

Indikasjon

Behandling og profylakse mot residiv av gastroøsofageal refluksykdom. Behandling av duodenalsår og benigne ventrikkelsår, inkl. de som er forbundet med bruk av ikke-steroide antiinflammatoriske midler, etter at disse er seponert. Profylakse mot ulcusresidiv hos pasienter som ikke har Helicobacter pyloriinfeksjon i ventrikkel- eller duodenalslimhinnen, eller hvor utryddelse av Helicobacter pylori ikke har latt seg gjennomføre. Profylaktisk mot duodenalsår forbundet med ikke-steroide antiinflammatoriske midler (inkl. acetylsalisylsyre) hos pasienter med tidligere duodenalsår. Zollinger-Ellisons syndrom. Profylaktisk mot blødning pga. stresssulcus hos kritisk syke pasienter. Profylaktisk mot aspirasjonspneumoni. Tillegg til antimikrobiell behandling når eradikering av Helicobacter pylori hos voksne skal utføres ved ulcussykdom.

SOTABET «Gea», sotalolhydroklorid

Betablokker. Tabletter 80 mg og 160 mg. Markedsført 2000-11-01.

Indikasjon

Profylakse og behandling av ventrikulære og supraventrikulære takyarytmier.

Nye legemiddelformer, styrker mv.

EXELON «Novartis», rivastigmin

Acetylkolinesterasehemmer. Ny legemiddelform. Mikstur oppløsning. Rivastigminhydrogentartrat tilsvarende rivastigmin 2 mg/ml. Markedsført 2000-11-01.

Indikasjon

Symptomatisk behandling av Alzheimers demens av mild til moderat alvorlig grad.

Forskrivningsregel

Behandlingen skal institueres av sykehus eller spesialist i nevrologi, indremedisin eller psykiatri. Behandlingseffekt bør revurderes jevnlig, første gangs revurdering foretas fortrinnsvis av spesialist som initierer behandling.

Tidligere på markedet

Exelon kapsler 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg.

INSUMAN INFUSAT «Hoechst Marion Roussel», humaninsulin (rDNA)

Stabilisert humaninsulin. Injeksjonsvæske oppløsning 100 IE/ml. Markedsført 2000-11-01.

Indikasjon

Diabetes mellitus hvor medisinske grunner tilsier bruk av insulinpumpe.

Merknad

Hurtigvirkende insulin som er stabilisert slik at det egner seg til bruk i insulinpumper. (Hoechst Infusor eller H-Tron m.fl.)

M-M-R II «Pasteur Mérieux MSD»

Vaksine mot meslinger, kusma og røde hunder (levende). Pulver og væske til injeksjonsvæske suspensjon. Meslingvirus levende svekket Enders Edmonston stamme, parotittvirus levende svekket Jerryl Lynn stamme B nivå, rubellavirus levende svekket Wistar RA 27/3 stamme. Markedsført 2000-03-16.

Indikasjon

Profylakse mot meslinger, kusma og røde hunder hos barn fra 15 måneders alder.

RESCUEFLOW «Pharmalink», dekstran, NaCl

Blod- og plasmasubstitutt. Infusjonsvæske oppløsning. Dekstran 70 60 mg/ml, natriumklorid 75 mg/ml (hyperton). Markedsført 2000-11-01.

Indikasjon

Initial behandling av hypovolemi med hypotoni i forbindelse med traumer.

Merknad

NaCl gir en hurtig innsettende effekt, dekstran gir en forlenget volumeffekt.

TRIMONIL RETARD «Desitin», karbamazepin

Antiepileptikum. Ny styrke. Depottabletter 200 mg og 400 mg. Markedsført 2000-11-01.

Indikasjon

Epilepsi, enkle og komplekse partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, samt generaliserte tonisk-kloniske anfall. Genuin trigeminusneuralgi. Alkoholabstinens. Sentralt betinget diabetes insipidus. Symptomatisk lindring av smerter ved diabetisk neuropati. Behandling av akutt manisk episode. Profylaktisk behandling av bipolar affektiv lidelse.

Tidligere på markedet

Trimonil Retard depottabletter 150 mg, 300 mg, 600 mg, Trimonil mikstur 20 mg/ml og tabletter 200 mg.

UROMITEXAN «AstaMedica», mesna

Uroprotektor. Ny legemiddelform. Tablett filmdrasjert 400 mg og 600 mg. Markedsført 2000-11-01.

Indikasjon

Forebygging av urinveistoksisitet i forbindelse med administrering av oxazafosforiner (cyklofosfamid, ifosfamid).

Tidligere på markedet

Uromitexan injeksjonsvæske 100 mg/ml.

ZANTAC «Glaxo Wellcome», ranitidin

Histaminerg H_2-reseptorantagonist. Ny styrke. Brusetabletter. Ranitidinhydroklorid tilsvarende ranitidin 75 mg. Markedsført 2000-11-01.

Indikasjon

Behandling av sure oppstøt og halsbrann.

Reseptstatus

Reseptgruppe: C. Pakning til og med 24 stk er unntatt fra reseptplikt og står i reseptgruppe F.

Tidligere på markedet

Zantac brusetabletter 150 mg, 300 mg, tabletter 75 mg, 150 mg, 300 mg og injeksjonsvæske 25 mg/ml.

Nye veterinærpreparater

DRONTAL COMP VET «Bayer», febantel, pyrantelembonat, prazikvantel

Anthelmintikum. Tabletter. Febantel 150 mg, pyrantelembonat 144 mg, prazikvantel 50 mg. Markedsført 2000-11-01.

Indikasjon

Til behandling av blandingsinfeksjon hos hund forårsaket av rundorm og bendelorm som: Spolorm, hakeorm, piskeorm og bendelorm.

Reseptstatus

Reseptgruppe: C. Pakning til og med 2 stk er unntatt fra reseptplikt og står i reseptgruppe F.

Tidligere på markedet

Drontal vet tabletter (pyrantelembonat 230 mg, prazikvantel 20 mg).

Parallellimport

ADALAT OROS «Euromedica», nifedipin

Depottabletter 30 mg og 60 mg. Markedsført 2000-11-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Adalat Oros «Bayer» depottabletter 30 mg og 60 mg.

DIFLUCAN «Euromedica», fluconazol

Kapsler 100 mg, 150 mg og 200 mg. Markedsført 2000-11-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Diflucan «Pfizer» kapsler 100 mg, 150 mg og 200 mg.

EULEXIN «Euromedica», flutamid

Tabletter 250 mg. Markedsført 2000-11-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Eulexin tabletter 250 mg «Schering-Plough» tabletter 250 mg.

HIRUDOID «Euromedica», mukopolysakkaridpolysulfat

Salve 0,3 %. Markedsført 2000-11-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Hirudoid «Sankyo» salve 0,3 %.

INSULIN MIXTARD 20/80 «Paranova» INSULIN MIXTARD 30/70 «Paranova», insulin human + insulin isofan human

Injeksjonsvæske 100 IE/ml. Markedsført 2000-11-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Insulin Mixtard 20/80 og Insulin Mixtard 30/70 «Novo Nordisk» injeksjonsvæske 100 IE/ml.

NOLVADEX «Euromedica», tamoksifen

Tabletter 20 mg. Markedsført 2000-11-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Nolvadex «AstraZeneca» tabletter 20 mg.

ORUDIS «Euromedica», ketoprofen

Gel 2,5 %. Markedsført 2000-11-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Orudis «Aventis» gel 2,5 %.

PROGRAF «Euromedica», tacrolimus

Kapsler 1 mg og 5 mg. Markedsført 2000-11-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Prograf «Fujisawa» kapsler 1 mg og 5 mg.

PROSCAR «Farmagon», finasterid

Tabletter 5 mg. Markedsført 2000-11-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Proscar «MSD» tabletter 5 mg.

SURMONTIL «Euromedica», trimipramin

Tabletter 25 mg. Markedsført 2000-11-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Surmontil «Rhône Poulenc Rorer» tabletter 25 mg.

VOLTAREN «Euromedica», diclofenaknatrium

Enterotabletter 50 mg. Markedsført 2000-11-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Voltaren «Novartis», enterotabletter 50 mg.

ZANTAC «Euromedica», ranitidin

Brusetabletter 150 mg og 300 mg. Markedsført 2000-11-01. Parallellimport fra Hellas. Direkteimportert preparat: Zantac «Glaxo Wellcome» brusetabletter 150 mg og 300 mg.

ZERIT «Euromedica», stavudin

Kapsler 40 mg. Markedsført 2000-11-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Zerit «Bristol-Myers Squibb» kapsler 40 mg.

ZESTORETIC «Farmagon», lisinoprildihydrat, hydroklortiazid

Tabletter. Markedsført 2000-11-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Zestoretic «AstraZeneca» tabletter.

ZOCOR «Euromedica», simvastatin

Tabletter 20 mg. Markedsført 2000-11-01. Parallellimport fra Frankrike. Direkteimportert preparat: Zocor «MSD» tabletter 20 mg.

Indikasjonsendringer

CABASER «Pharmacia & Upjohn»

Tabletter 1 mg, 2 mg og 4 mg.

Nåværende indikasjon

I kombinasjon med L-dopa ved Parkinsons sykdom.

Indikasjonsområdet er endret til

Til bruk i monoterapi hos nylig diagnostiserte pasienter eller i kombinasjon med L-dopa ved Parkinsons sykdom.

GRANOCYTE «Chugai-Aventis»

Pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske oppløsning.

Nåværende indikasjon

Profylakse mot infeksjoner ved tilstander med alvorlig nøytropeni hos pasienter med stor risiko for å utvikle infeksjon (ved standard cytostatisk behandling av cancersykdommer av ikke-myeloid type). Ved autolog stamcellestøtte etter høydose kjemoterapi: Mobilisering av stamceller til blod i forbindelse med perifer stamcellehøsting.

Indikasjonsområdet er harmonisert med EU og endret til

- Redusert varighet av nøytropeni hos pasienter (med cancer sykdom av ikke myeloid type) som får myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon der pasienten antas å ha stor risiko for forlenget, alvorlig nøytropeni.
- Redusert varighet av alvorlig nøytropeni og tilhørende komplikasjoner hos pasienter som får standard cytostatisk behandling assosiert med betydelig forekomst av febril nøytropeni.
- Mobilisering av perifere stamceller (PBPC).

Sikkerheten ved bruk av Granocyte sammen med cytostatika med kumulativ eller uttalt benmargstoksisitet mot trombocytter (nitrosurea, mitomycin) er ikke fastslått. Administrasjon av Granocyte kan tenkes å forsterke disse stoffenes toksisitet ovenfor trombocytter.

OXIS TURBUHALER «AstraZeneca»

Inhalasjonspulver 4,5 mikrog/dose og 9 mikrog/dose.

Nåværende indikasjon

Til barn over 6 år og voksne: Vedlikeholdsbehandling av bronkialastma når behandling med inhalasjonssteroider og kortvirkende beta$_2$-agonist tatt ved behov ikke gir tilstrekkelig kontroll av sykdommen.

Følgende indikasjonsutvidelse er godkjent

Voksne: Behandling og forebyggelse av reversibel luftveisobstruksjon.

PREPULSID «Janssen-Cilag»

Tabletter 5 mg, 10 mg, 20 mg og mikstur 1 mg/ml.

Nåværende indikasjon

Øsofagitt og øsofageal refluks. Langtidsbehandling etter øsofagitt. Gastroparese/symptomer på forsinket ventrikkeltømming. Intestinal pseudo-obstruksjon. Forsøksvis ved kronisk obstipasjon.

Indikasjonsområdet er endret til

Voksne: Behandling av dokumenterte alvorlige former for gastroparese og gastrointestinale motilitetsforstyrrelser som ikke responderer på annen behandling. Barn og spebarn: Behandling av dokumenterte alvorlige former for gastroparese og gastrointestinale motilitetsforstyrrelser som ikke responderer på annen behandling.

Preparatet har fått følgende forskrivningsregel

Behandlingen skal institueres av sykehus eller av spesialist i indremedisin, kirurgi eller barnesykdommer.

TAXOTERE «Rhône-Poulenc Rorer»

Konsentrat til infusjonsvæske.

Nåværende indikasjon

Monoterapi. Behandling av lokalavansert eller metastaserende brystcancer når kjemoterapi har sviktet. Tidligere kjemoterapi bør ha innbefattet antracycliner eller alkyleringsmidler. Behandling av lokalavansert eller metastaserende ikke-småcellet lungecancer når behandling med tidligere kjemoterapi har sviktet.

Indikasjonsområdet er harmonisert med EU og endret til

Taxotere i kombinasjon med doxorubicin er indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft som tidligere ikke har fått kjemoterapi. Taxotere gitt som monoterapi er indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft når kjemoterapi har sviktet. Tidligere kjemoterapi bør ha innbefattet antracykliner eller alkylerende midler. Taxotere er indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende ikke-småcellet lungekreft når behandling med tidligere kjemoterapi har sviktet.

TRIATEC «Aventis»

Tabletter 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg og kapsler 10 mg.

Nåværende indikasjon

Hypertensjon. Hjertesvikt. Profylaktisk for å redusere mortalitet etter gjennomgått hjerteinfarkt komplisert med permanent eller forbigående hjertesvikt. Manifest glomerulær nefropati med eller uten diabetes. Begynnende diabetesnefropati hos pasienter med type 2 diabetes og hypertoni.

Følgende indikasjonsutvidelse er godkjent

Forebyggelse av hjerteinfarkt, hjerneslag og kardiovaskulær død hos pasienter med kjent aterosklerotisk sykdom og hos type 2 diabetikere som i tillegg har minst en annen risikofaktor (hypertensjon, røyking, høyt kolesterol, mikroalbuminemi).

Endret forskrivningsregel

TAMBOCOR «3M Pharma»

Injeksjonsvæske 10 mg/ml og tabletter 100 mg.

Nåværende forskrivningsreel

Behandling skal være instituert av sykehus.

Forskrivningsregelen er endret til

Behandling skal være instituert av sykehus eller spesialist i hjertesykdommer.

Endret unntak fra reseptplikt

PEPCID «Pharmacia & Upjohn», famotidin

Tablett filmdrasjert 10 mg.

SLK har bestemt at antall tabletter som kan selges uten resept er utvidet fra 12 stk til *24 stk* til bruk ved: Halsbrann og sure oppstøt.

Preparater utgått fra markedet

CYMEVENE «Roche», ganciklovir

Antiviralt middel. Kapsler 250 mg. Utgått 2000-11-01 etter produsentens ønske fordi kapsler 500 mg nå er på markedet.

Fremdeles på markedet

Cymevene kapsler 500 mg og infusjonssubstans.

DIKLOXACILLIN «AstraZeneca», dikloksacillin

Penicillinaseresistent penicillin. Kapsler. Dikloksacillinnatrium tilsvarende dikloksacillin 250 mg og 500 mg. Utgått 2000-11-01 etter produsentens ønske uten nærmere begrunnelse.

DILATREND «Roche», karvedilol

Alfa- og betablokker. Tabletter 25 mg. Utgått 2000-11-01 etter produsentens ønske.

Fremdeles på markedet

Kredex «Roche» tabletter 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg.

DILTIKARD OD «Nycomed», diltiazemhydroklorid

Kalsiumantagonist. Depotkapsler 120 mg, 180 mg og 240 mg. Utgått 2000-11-01 etter produsentens ønske uten nærmere begrunnelse.

DUPHALAC «Solvay», laktulose

Avføringsmiddel. Dosepulver 10 mg. Utgått 2000-11-01 etter produsentens ønske. Produksjonen er opphørt.

Fremdeles på markedet

Duphalac mikstur 667 mg/ml.

EUGLUCON «Roche», glibenklamid

Antidiabetikum. Tabletter 1,75 mg. Utgått 2000-11-01 etter produsentens ønske pga. lite salg.

Fremdeles på markedet

Euglucon tabletter 3,5 mg.

FENAZON «Nycomed Pharma», fenazon

Analgetikum. Antipyretikum. Tabletter 500 mg. Utgått 2000-11-01 etter produsentens ønske uten nærmere begrunnelse.

Fremdeles på markedet

Fenazon-koffein tabletter 20 stk og 100 stk og Fenazon-koffein sterke tabletter 20 stk.

FLUTIDE «Glaxo Wellcome», flutikasonpropionat

Kortikosteroid. Inhalasjonspulver i doseseskive til Diskhaler 50 mikrog/dose, 100 mikrog/dose, 250 mikrog/dose og 500 mikrog/dose. Utgått 2000-11-01 etter produsentens ønske pga. lite salg.

Fremdeles på markedet

Flutide inhalasjonspulver i Diskus 50 mikrog/dose, 100 mikrog/dose, 250 mikrog/dose og 500 mikrog/dose, inhalasjonsaerosol 50 mikrog/dose, 125 mikrog/dose og 250 mikrog/dose og Flutide Nasal nesedråper 1 mg/ml og nesespray 50 mikrog/dose.

INSULIN RAPID «Aventis», humaninsulin semisyntetisk

Injeksjonsvæske 100 IE/ml. Utgått 2000-11-01 etter produsentens ønske.

Merknad

Preparatet er erstattet av tilsvarende Insuman-preparat med rekombinant framstilt humaninsulin.

MERITENE «Novartis», proteiner, fett, karbohydrater, vitaminer, mineraler

Ernæringspreparat. Pulver med sjokoladesmak og vaniljesmak. Utgått dato 2000-11-01 etter produsentens ønske, som legemiddel med markedsføringstillatelse. Preparatet blir heretter solgt som handelsvare med preparatnavnet *Resource Meritene*.

NORDITROPIN «Novo Nordisk», somatropin

Veksthormon. Injeksjonssubstans. Somatropin human (r-hGH) 4 IE, 12 IE og 24 IE. Utgått 2000-11-01 etter produsentens ønske. Preparatet er erstattet av Norditropin Simplexx injeksjonsvæske 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml og 15 mg/1,5 ml i sylinderampuller til bruk i penn.

SALBUVENT «Nycomed Pharma», salbutamol

Adrenergikum. Mikstur. Salbutamolsulfat tilsvarende salbutamol 0,4 mg/ml. Utgått 2000-11-01 etter produsentens ønske uten nærmere begrunnelse.

Fremdeles på markedet

Salbuvent tabletter 2 mg, 4 mg og inhalasjonsvæske 5 mg/ml.

SEREVENT «Glaxo Wellcome», salmeterol

Adrenergikum. Inhalasjonspulver i doseskive til Diskhaler. Salmeterolxinafoat tilsvarende salmeterol 50 mikrog/dose. Utgått 2000-11-01 etter produsentens ønske pga. lite salg.

Fremdeles på markedet

Serevent inhalasjonspulver i Diskus 50 mikrog/dose og inhalasjonsaerosol 25 mikrog/dose.

SUSCARD «AstraZeneca», glyseroltrinitrat

Nitroglyserinpreparat. Resoriblettter 5 mg. Utgått 2000-11-01 etter produsentens ønske uten nærmere begrunnelse.

Fremdeles på markedet

Suscard resoriblettter 2,5 mg.

TRIMETOPRIM «Nycomed Pharma», trimetoprim

Antiinfektivum. Tabletter 100 mg og 150 mg. Utgått 2000-11-01 etter produsentens ønske uten nærmere begrunnelse.

Rettelse

Nytt om legemidler 2000; nr 4:

LAXOBERAL «Ferring», natriumpikosulfat

Dråper, oppløsning 7,5 mg/ml

Riktig firmanavn skal være

«Boehringer Ingelheim».

MELDING OM BIVERKNAD VED NORMAL DOSERING AV LEGEMIDDEL

Unnateke offentleg innsyn jf. Offentleglova § 5a

SLKs ref. nr.

Send utfylt skjema til Statens legemiddelkontroll, Sven Oftedals vei 6, 0950 OSLO
(Sjå også adressefelt neste side)

Namn og adresse til meldaren

Telefonnr. til meldaren

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

- ☐ Dødeleg
- ☐ Livstruande
- ☐ Sjukehusinnlegging
- ☐ Forlenga sjukehusopphald
- ☐ Vedvarande betydeleg nedsatt funksjonsevne eller -kapasitet
- ☐ Ikkje nemnt i preparatomtalen, inkl. interaksjon og reaksjon ved seponering
- ☐ Anna
- ☐ Reseptfrie legemiddel - skade ved overdose eller feilbruk

Namnet til pasienten

Kjønn

Fødd

Legemiddel (Namn, legemiddelform, styrke)	Dosering	Indikasjon	Tidsrom (start- og stoppdato, tidslengd)
Mistenkte legemiddel			
Andre legemiddel			

Dato når biverknaden starta: .....

Mistenkt legemiddel blei seponert ☐ Ja ☐ Nei

KONSEKVENSAR FOR PASIENTEN

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

MELDARS VURDERING

- ☐ Sannsynleg årsakssamanheng .....
- ☐ Mogleg årsakssamanheng .....

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

Dato til meldaren

Underskrifta til meldaren

Det utfylte skjemaet skal sendast til:

Statens legemiddelkontroll
Sven Oftedalsvei 6
N-0950 Oslo

Tlf.: 22 89 77 00

Kva skal meldast?
Mistanke er tilstrekkeleg for å skrive melding. Jo kortare tidsintervall det er mellom reaksjonen og legemiddelbruken, dess meir sannsynleg er det at ein reaksjon er ein biverknad. Meldingar med «sannsynleg» eller «mogleg» årssakssamanheng blir lagt inn i databasen for at opplysningane skal kunne formidlast vidare til WHO og brukast seinare. Klassifiseringa betyr ikkje at ein ser på årsakssamanhengen som bevist. Vedlegg av epikriser, journalnotat eller obduksjonsrapportar gir oss verdifull tilleggsinformasjon.

Det bør særleg sendast melding ved sikker eller mistenkt:

- **Biverknad som ikkje står i preparatomtalen**
- **Biverknad av nye legemiddel**
- **Alvorleg biverknad**

Statens legemiddelkontroll ser det også som nyttig å få melding om:

- **problem ved seponering av legemiddel**
- **reaksjonar på grunn av overdosering eller feilbruk av reseptfrie legemiddel**

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

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

Fomålet med meldesystemet
Statens legemiddelkontroll overvaker tryggleiken av legemiddel ved vanleg bruk. 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 kontinuerlege revisjonen av godkjenningsstatus og preparatomtale. Noreg medverkar til det internasjonale informasjons-samarbeidet om legemiddelbiverknader via biverknadsdatabasen til Verdens helseorganisasjon. Statens legemiddelkon-troll hentar utenlandske data derifrå etter behov. Skade og feilbruk av reseptfrie legemiddel er ingen biverknad, men det er viktig med meldingar for kontinuerlig vurdering av reseptstatus.

MELDING OM BIVERKNAD AV LEGEMIDDEL BRUKT TIL DYR

Unnateke offentleg innsyn jf. Offentleglova § 5a

SLKs ref. nr.

Send utfylt skjema til Statens legemiddelkontroll, Sven Oftedals vei 6, 0950 OSLO

Namnet på veterinæren, adresse og telefonnummer	Namnet på dyreeigaren, adresse og telefonnummer

Behandla dyr (tal, art, rase, alder, vekt, kjønn, reproduksjonsstatus)

Legemiddel Namn og produsent	**Legemiddelform** Form	Styrke		**Tidslengd på behandlinga** f.o.m.	t.o.m.	**Indikasjon**
Mistenkt legemiddel:						
Batchnr.:						
Andre legemiddel:						

Administrasjon for mistenkt legemiddel

Injeksjon:
- ☐ i.v.
- ☐ i.m.
- ☐ i.p.
- ☐ s.c.
- ☐ Anna:

Stad: _____

Oral:
- ☐ I mat
- ☐ Direkte i munn
- ☐ Sonde
- ☐ I drikke

Anna: _____

Lokal:
- ☐ Hud
- ☐ Auge
- ☐ Øyre
- ☐ Munnhole
- ☐ Genitalorgan
- ☐ Intramammært

Anna: _____

Andre opplysningar om administrasjonen:

Resultat av biverknaden

Talet på dyr som viste symptom/blei sjuke: _____

- ☐ Livstruande reaksjon
- ☐ Restituert utan etterverknad
- ☐ Endå ikkje restituert/under behandling
- ☐ Restituert med nedsatt funksjonsevne/yting
- ☐ Avliva, dato: _____
- ☐ Dyret døde, dato: _____

Talet på døde dyr: _____

- ☐ Obdusert

Dødsårsak: _____

Diagnose av biverknaden
(Når starta biverknaden? Symptom, tidslengd på tilstanden, diagnostiske metodar og behandling).

TILLEGGSOPPLYSNINGAR

DEFINISJONAR
Biverknader er sjukdomar eller uønska og/eller skadelege reaksjonar som følgje av bruk av eit legemiddel i normal dosering.
Alvorlege biverkader er slike som har ført til død, livstruande sjukdom, vedvarande vesentleg nedsett funksjonsevne og/eller yting, klinikkinnlegging eller avliving.
Normal dosering er den doseringa som er tilrådd. For reseptfrie middel er *normal dosering* den doseringa som er merka på pakninga, bortsett frå når veterinær har tilrådd noko anna.

MÅLET MED MELDESYSTEMET
Statens legemiddelkontroll skal overvake tryggleiken på legemiddel. Meldesystemet skal vere ei hjelp til å skaffe data om alvorlege biverknader, og signal om nye, tidlegare ukjende biverknader. Ny kunnskap skal kome veterinærane til gode i form av endring i preparatomtalen (indikasjonar, kontraindikasjonar, biverknader, dosering, tryggingsreglar eller interaksjonar), eller ved informasjon gjennom andre medier.

DET BØR SENDAST MELDING PÅ MISTANKE. DET ER IKKJE NØDVENDIG Å KUNNE BEVISE AT LEGEMIDDELET ER ÅRSAK TIL REAKSJONEN.
Det er sjølvsagt ein fordel med best mogleg utreiing. Det kan vere vanskeleg eller umogleg å *stadfeste* årsakssamanhengen mellom legemiddelbruk og sjeldne reaksjonar før det finst fleire meldingar eller epidemiologiske studier.

Helst bør meldinga sendast i form av utfylt skjema. Vedlegg i form av epikriser, journalnotatar eller obduksjonsrapportar gir verdifull tilleggsinformasjon.

Særskild bør det sendast melding ved sikker eller mistenkt -
- **Alvorleg biverknad**
- **Biverknad som ikkje står i preparatomtalen.**

Det er også nyttig å få melding om -
- Problem ved *bytte* av legemiddel eller synonympreparat.
- Problem ved *seponering* av legemiddel.
- Interaksjonar med andre legemiddel.
- Manglande effekt.
- Generell bekymring omkring eitt eller fleire legemiddel.

Feltet nedanfor fyllast ut av Statens legemiddelkontroll

VURDERING

☐ Alvorleg ☐ Lite alvorleg ☐ Sannsynleg ☐ Mogleg ☐ Lite sannsynleg ☐ Ikkje klassifiserbar

Produkt _____

_____

Biverknad _____

_____

_____

_____

_____

_____

STATENS LEGEMIDDELKONTROLL

Dato: e.f.

SLK-publikasjoner

Tittel	Ut-gave
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

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

SLK-publikasjon 2000:01 kjøpes i bokhandel.

Alle andre publikasjoner får du ved bestilling til:
Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon
Postboks 6 Leirdal
1008 Oslo.
Telefon: 22 30 50 06
Telefaks: 22 30 50 66

C-BLAD

Retur:
Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon
Postboks 6 Leirdal
1008 OSLO

Adressekilde: Fellesekspedisjonen/SLK

Ønsker du fortsatt å motta human-medisinske terapianbefalinger fra SLK?

Fra 2001 vil du ikke lenger motta terapi-anbefalingene automatisk. Dersom du ønsker å abonnere på anbefalingene må du sende din adresse til:
SLK
c/o Fellesekspedisjonen for
Medisinsk Informasjon
Postboks 6 Leirdal
1008 Oslo

Veterinærer vil fortsatt få tilsendt veterinære terapianbefalinger uten å abonnere. Terapianbefalinger gis også ut på engelsk. Disse bøkene bestilles fra Sandberg A/S v/Ingjerd Engelstad, Postboks 105, Kjelsås, 0411 Oslo. Telefaks 22 58 68 01, telefon 22 58 68 00.

Terapianbefalingene finner du også på http://ww.slk.no/terapi/terapi.htm

Du vil fortsette å motta Nytt om legemidler som før. Nytt om legemidler finner du også på http://www.slk.no/publikasjon/publikasjoner_fra_slk.htm

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**