Statens legemiddelkontroll
Norwegian Medicines Control Authority

Nytt om legemidler

www.slk.no Årgang 23 Nummer 3 Oktober 2000

Bivirkninger av Melleril

Ny kriseprevensjon

Bivirkninger og interaksjoner

03 • **Påminnelse**
Melleril har risiko for alvorlige kardiale bivirkninger.

04 • **E. coli-utløst diaresykdom**
Antibiotika øker risiko for komplikasjoner hos barn.

05 • **Ziagenbehandling**
Hypersensitivitetsreaksjonar når ein tek opp att behandlinga.

06 • **Leponex (klozapin)**
Bivirkninger og interaksjoner.

Terapi

07 • **Rekvirering og dosering av deksamfetamin**
Hvordan man søker spesielt godkjenningsfritak.

08 • **Legemiddel for kriseprevensjon**
Norlevo (levonorgestrel) nylig godkjent.

08 • **Influensavaksiner sesongen 2000/2001**
Henvisning til SLKs vevtjeneste.

Preparatnytt

09 • **Nye preparater**
Nye virkestoff, legemiddelformer, styrker mv.

70 • **Endringer**
Indikasjonesendringer, endrede utleveringsbestemmelser og forskrivningsregler, mv.

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

71 • **Publikasjoner fra SLK**
Oversikt over årets publikasjoner.

Utgitt av Statens legemiddelkontroll
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
Yngvil Andersen
Tor-Arne Berg Vilnes
William Bredal
Michael Brenna
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.

Stikkordsliste til artiklene i dette nummeret

A
abakavirsulfat (Ziagen), hypersensitivitetsreaksjonar ved Ziagenbehandling *5*
Antibiotika, øker risiko for komplikasjoner hos barn *4*

D
deksamfetamin, rekvirering og dosering *7*
Dexedrine, rekvirering og dosering *7*

E
EHEC, antibiotika øker risiko for komplikasjoner hos barn *4*

H
hemolytisk-uremisk syndrom, antibiotika øker risiko for komplikasjoner hos barn 4
hypersensitivitetsreaksjonar, ved Ziagenbehandling *5*

I
influensavaksiner *8*

K
Kardiomyopati, myokarditt, Leponex (klozapin), bivirkninger og interaksjoner *6*
klozapin(Leponex), bivirkninger og interaksjoner *6*
kriseprevensjon, nytt legemiddel *8*

L
Leponex (klozapin), bivirkninger og interaksjoner *6*
levonorgestrel (Norlevo), ny kriseprevensjon *6*

M
Melleril (tioridazin), risiko for alvorlige bivirkninger *3*
Myokarditt, Leponex (klozapin), bivirkninger og interaksjoner *6*

N
Norlevo (levonorgestrel), ny kriseprevensjon *6*

P
paranoide psykoser, Melleril har risiko for alvorlige kardiale bivirkninger *3*
psykoser schizoaffektive, Melleril har risiko for alvorlige kardiale bivirkninger *3*
psykoser, paranoide, Melleril har risiko for alvorlige kardiale bivirkninger *3*

S
schizoaffektive psykoser, Melleril har risiko for alvorlige kardiale bivirkninger *3*
schizofreni, Melleril har risiko for alvorlige kardiale bivirkninger *3*
syndrom, hemolytisk-uremisk, antibiotika øker risiko for komplikasjoner hos barn *4*

T
Tioridazin (Melleril), risiko for alvorlige bivirkninger *3*
Tromboemboli, myokarditt, Leponex (klozapin): Bivirkninger og interaksjoner *6*

Z
Ziagen (abakavirsulfat), hypersensitivitetsreaksjonar ved Ziagenbehandling *5*
Ziagenbehandling, hypersensivitetsreaksjonar *5*

Påminnelse:

Melleril har risiko for alvorlige kardiale bivirkninger

Melleril (tioridazin) «Novartis» kom på det norske markedet i 1960. Foruten til psykoser ble midlet blant annet brukt mot angst, depresjon, søvnforstyrrelser, ulike psykosomatiske sykdommer, samt agitasjon og forvirring hos eldre. Etter at SLK revurderte preparatet i 1995, ble indikasjonsområdet innskrenket til kun å omfatte **schizofreni**, **schizoaffektive psykoser** og **paranoide psykoser**.

Bakgrunnen for dette var at preparatet ikke lenger tilfredsstilte kravene til effekt og sikkerhet ved de øvrige indikasjonene. Nye preparater med bedre effekt, samt færre bivirkninger hadde kommet på markedet. Særlig bekymringsfullt er det at tioridazin kan forlenge QTc-intervallet i EKG, noe som disponerer for arytmier («torsade de pointes»). Effekten synes å være doseavhengig. Tilfeller av plutselig død, sannsynligvis på grunn av arytmier og hjertestans, er beskrevet for preparatet. SLK har fått tre rapporter om slike dødsfall, alle hos personer under 40 år. Vi har også mottatt rapporter om QTc-forlengelse, ventrikkelarytmier og hjertestans.

I USA har produsenten Novartis, etter samtaler med FDA, nylig gått ut med et såkalt «Dear Doctor or Pharmacist letter» (1). Et lignende brev er sendt ut i Canada.

På grunn av faren for kardiale bivirkninger anbefales det at tioridazin bare brukes ved schizofreni når andre medikamenter ikke gir tilstrekkelig effekt eller har uakseptable bivirkninger.

I tillegg angis følgende kontraindikasjoner for å bruke preparatet:

- samtidig behandling med legemidler som forlenger QTc-intervallet (antipsykotiske legemidler, trisykliske antidepressiva, flere antihistaminer, antiarytmika, cisaprid og erytromycin (2)).
- samtidig behandling med legemidler som hemmer metabolismen av tioridazin (fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin, propanolol, pindolol).
- personer som har fått påvist lave nivåer av CYP 2D6 (enzymet som metaboliserer tioridazin), har medfødt forlenget QT-syndrom og/eller tidligere forekomst av ventrikulære arytmier.

Det anbefales videre at EKG og serumkalium bestemmes før behandlingsstart og med jevne mellomrom under behandlingen. Behandling bør ikke startes opp ved hypokalemi eller hvis QTc-intervallet er større enn 450 ms. I en engelsk studie ble QTc-forlengelse sett hos 25 % av pasientene som ble behandlet med tioridazin (3). De fleste brukte doser lavere enn 300 mg/dag, og forfatterne hevder at selv lavdosebehandling med tioridazin er en risikofaktor for denne bivirkningen. Pasienter over 65 år er ekstra utsatt for å utvikle QTc-forlengelse. SLK vil i samarbeid med Bivirkningsnemnda på nytt vurdere den medisinske berettigelsen av tioridazin. Inntil videre ønsker vi å minne legene om at tioridazin bare bør benyttes ved schizofreni og lignende psykoser, fortrinnsvis når andre medikamenter ikke gir tilstrekkelig effekt eller har uakseptable bivirkninger. Vi minner også om at flere andre antipsykotiske legemidler kan gi QTc-forlengelse, og maner derfor til aktsomhet, særlig når disse benyttes i kombinasjon med legemidler som kan forsterke denne effekten.

Kristin Thorseng Kvande

Litteratur

1. NOVARTIS: Dear Doctor or Pharmacist-letter: http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/mellar.htm (2000-07-07).
2. Yap YG, Camm J. Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs. BMJ 2000; 320: 1158-9.
3. Reilly JG; Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. Lancet 2000; 355: 1048-52.

Denne artikkelen er tidligere publisert på http://www.slk.no/bivirk/bivirkninger.htm (2000-08-07).



E. coli-utløst diaresykdom:

Antibiotika øker risiko for komplikasjoner hos barn

Sporadisk og epidemisk gastroenteritt forårsaket av Escherichia coli O157:H7 **(EHEC)** forekommer verden over. I Norge er det kun sporadisk forekomst. Til MSIS er det til sammen meldt 48 tilfeller, hvorav 13 i 1999 og sju hittil i 2000. I Sverige har man cirka 100 tilfeller i året, i Finland cirka 80 og i Danmark cirka 20. Det har vært uklart hvilken plass **antibiotika** har i behandlingen av EHEC-pasienter. Antibiotika har ikke effekt på varigheten av diaré eller på risiko for utvikling av **hemolytisk-uremisk syndrom** (HUS) og trombocyttopeni (1, 2). En mulig virkningsmekanisme for *økt* risiko etter antibiotikabruk er frisetting av toksiner fra skadde bakterier i tarmen, økt absorpsjon av toksin og dermed økte systemiske effekter. Fra USA oppgis at cirka 15 % av barn med EHEC får HUS innen 14 dager etter start av diaré. Det er meldt om tre tilfeller av HUS hos barn i Norge, ingen dødsfall.

En studie fra USA på 71 barn under ti år med gastroenteritt forårsaket av Escherichia coli O157:H7 viser at antibiotikabehandling øker risikoen for utvikling av HUS (3). Totalt fikk ni barn slik behandling, fem av disse utviklet HUS. Blant de 62 barna som ikke fikk antibiotika var det også fem som utviklet HUS. I multivariatanalysen fremstod antibiotikabehandling som en selvstendig risikofaktor for utvikling av HUS med en relativ risiko på 17,3 (2,2–137).

I terapianbefalingen «Behandling av infeksiøse diarésykdommer» utgitt av SLK i juni 1999 anbefales det at man ikke bør behandle pasienter med EHEC med antibiotika (4, 5). Denne anbefalingen er nå styrket med hensyn til pasienter under ti år.

William Bredal (william.bredal@slk.no)
og Steinar Madsen (steinar.madsen@slk.no)

Litteratur

1. Pickering LK, Obrig TG, Stapleton FB. Hemolytic-uraemic syndrome and enterohaemorrhagic Escherichia coli. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 459-76.
2. Su C, Brandt LJ. Escherichia coli O157:H7 infections in humans. Ann Intern Med 1995; 123: 698-714.
3. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the haemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 infections. N Engl J Med 2000; 342: 1930-6.
4. Terapianbefaling: Behandling av infeksiøse diarésykdommer. Nytt om legemidler 1999; 22: (suppl 3) 1-24. http://www.slk.no/terapi/publiserte_terapi. htm (1999-06).
5. Treatment of infectious diarrhoeal diseases. Uppsala; Läkemedelsverket, 1999.

Denne artikkelen er tidligere publisert på http://www.slk.no/bivirk/bivirkninger.htm (2000-08-07).

Hypersensitivitetsreaksjonar ved Ziagenbehandling

Hypersensitivitetsreaksjonar som startar hurtig, inkludert livstruande reaksjonar har vist seg hos pasientar som tek opp att behandling med Ziagen (abakavirsulfat), og kor hypersensitivitet ikkje har vore kjend tidlegare.

Ved tidlegare behandling har vanlegvis desse pasientane kun hatt eit av nøkkelsymptoma på hypersensitivitet (hudutslett, feber, gastrointestinale, respiratoriske eller allmenne symptom som letargi og kjensle av å vere utilpass). I svært sjeldne tilfelle er det òg rapportert om **hypersensitivitetsreaksjonar** når behandlinga blir tatt opp att hos pasienter som tidlegare ikkje har vist symptom på hypersensitivitet ovanfor **Ziagen (abakavirsulfat)**. Ziagen er ein revers transkriptasehemmar av typen nukleosidanalog og brukast ved HIV-infeksjon hos vaksne i kombinasjon med andre retrovirale middel. Behandling med Ziagen instituerast vanlegvis ved regionsjukehus av spesialistar i infeksjonsmedisin. Ziagen har vore marknadsført i Norge sidan 1. februar 2000.

Hypersensitivitetsreaksjonar ved Ziagenbehandling er kjent frå tidlegare. Omlag 4 % av pasientane som brukte preparatet utvikla ein slik reaksjon i kliniske studier. Det er auka risiko for ein alvorleg reaksjon og/eller død dersom ein tek opp att behandling etter ein initiell hypersensitivitetsreaksjon. Intermitterande behandling kan òg auke risikoen for sensibilisering og dermed førekomsten. Hypersensitivitetsreaksjonar overfor Ziagen karakteriserast vanlegvis ved symptom i fleire organsystem. Nesten alle pasientane får feber eller utslett, men symptoma kan etterlikne vanlege gastrointestinale eller respiratoriske lidingar. Symptoma kan skje når som helst i løpet av behandlinga, men vanlegvis i løpet av dei første seks vekene.

Det er derfor viktig at pasientar blir grundig fulgt opp, særleg dei to første månadene av behandlinga, med konsultasjon anna kvar veke. Ein analyse av nye tryggleiksdata konkluderer med at det òg har vore hypersensitivitetsreaksjonar hos pasientar som har tatt opp att behandling med Ziagen og som kun hadde eitt av symptoma på hypersensitivitet før seponering av tidlegare behandling. Persensitivitetsreaksjonane har skjedd hurtig (i 26 av 46 tilfelle) og har av og til vore livstruande.

Som følge av den nye tryggleiksinformasjonen er preparatomtalen, pakningsvedlegget og opplysningskortet oppdatert, etter ønske frå innehavaren av marknadsføringstillatelsen (GlaxoWellcome AS), med ny informasjon om hypersensitivitetsreaksjoner. Desse kan ein få ved å kontakte SLK eller GlaxoWellcome AS.

Harald Lislevand

SLK ønskjer å informere om følgjande oppdaterte informasjon om handtering av hypersensitivitetsreaksjoner overfor Ziagen:

- For ikkje å forseinke diagnosen, og for å redusere risiko for ein livstruande hypersensitivitetsreaksjon, må Ziagen seponerast dersom hypersensitivitet ikkje kan utelukkast, sjølv om andre diagnoser er moglege (t.d. respiratoriske lidingar, influensaliknande sjukdom, gastroenteritt eller reaksjonar med andre legemiddel).
- Ziagenbehandling (eller anna abakavirbehandling) *må aldri* bli tatt opp att hos pasientar som har avbrote behandlinga på grunn av ein hypersensitiv reaksjon. Dersom ein tek opp att behandlinga fører det til tilbakefall av symptoma innan nokre timar. Symptoma er då vanlegvis meir alvorlege og kan være livstruande eller dødelege.
- Dersom ein skal ta opp att behandling av pasientar der diagnosen hypersensitivitetsreaksjon var usikker fordi ein fann kun eitt eller ingen av nøkkelsymptoma (sjå ovanfor) på hypersensitivitet, må dette skje i omgjevnader der ein har lett tilgang på medisinsk assistanse, t.d. i sjukehus.
- Pasientar må informerast om hypersensitivitetsreaksjonar ved bruk av Ziagen, og behovet for å kontakte legen sin umiddelbart ved teikn eller symptom på ein slik reaksjon. Pasientar bør minnast om å lese pakningsvedlegget og alltid ha med seg opplysningskortet som ligg i pakninga.

Meir informasjon:

- EMEA 2000-08-14: Public Statement on Ziagen (abacavir). Abacavir hypersensitivity cases following an interruption of therapy. EMEA/23842/00. http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/PS/2384200en.pdf (2000-09-03).
- FDA 2000-07 (brev til forskrivarar) http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/safety00.htm#ziagen (2000-09-03).
- EMEA 2000-01-24: Public Statement on Ziagen (abacavir). Important safety information on hypersensitivity reactions and respiratory symptoms (EMEA/1952/00). http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/PS/195200en.pdf (2000-09-03).

Denne artikkelen er tidlegare publisert på http://www.slk.no/bivirk/bivirkninger.htm (2000-08-16).

Leponex (klozapin):

Bivirkninger og interaksjoner



Leponex (klozapin) er et atypisk antipsykotisk legemiddel som brukes til behandling av kronisk, behandlingsresistent schizofreni. I 1999 var det ca. 2000 personer som brukte dette legemidlet i Norge. Preparatet har hyppige og til dels alvorlige bivirkninger. Best kjent er hematologiske bivirkninger (agranulocytose, trombocytopeni). Preparatomtalen blir stadig oppdatert på grunn av ny informasjon. Vi gir her en kort oversikt over viktige nye bivirkninger beskrevet i preparatomtalen som klinikere bør være spesielt oppmerksomme på.

Myokarditt, kardiomyopati og tromboemboli

Klozapin (leponex) kan forårsake myokarditt og kardiomyopati (1). Frekvensen anslås å være omlag 0,1 % av behandlede pasienter. Fatale tilfeller er rapportert, også i Norge. Myokarditt må mistenkes ved takykardi, atrieflimmer, ekstrasystoler, dyspné eller andre tegn på hjertesvikt. Brystsmerter kan tyde på perikarditt. Mange pasienter har uspesifikke, influensalignende symptomer (feber, muskelsmerter, kvalme). Eosinofili kan ses sammen med forhøyede CK-verdier og EKG-forandringer. Vi har ikke data som viser om troponin (I eller T) er forhøyet. Troponin bør imidlertid måles ved mistanke om kardiale bivirkninger slik at vi kan få mer erfaring. Det er viktig at behandlingen seponeres umiddelbart ved tegn på slike bivirkninger. Foreligger det mistanke om kardial påvirkning bør pasienten vurderes av hjertespesialist. Tidligere myokarditt eller kardiomyopati bør være en absolutt kontraindikasjon mot behandling med klozapin. Vi mener det bør tas EKG før oppstart av klozapinbehandling. Man har da et bedre sammenlikningsgrunnlag hvis bivirkninger skulle oppstå.

Det er rapportert tilfeller av både venøs og arteriell tromboemboli i forbindelse med bruk av klozapin (2,3).

Risikoen for kardiovaskulære bivirkninger (myokarditt, kardiomyopati og tromboseemboli) er størst i første behandlingsmåned. SLK gjennomgår for tiden alle kardiovaskulære bivirkninger som er rapportert i Norge.

Hyperglykemi

Klozapin kan utløse hyperglykemi og ketoacidose (4). Bivirkningene har oppstått både hos pasienter med kjent diabetes og personer som ikke tidligere har hatt symptomer på denne sykdommen. Diabetes inntrer vanligvis i løpet av de første tre månedene av behandlingen. I de fleste tilfellene er bivirkningene reversible ved seponering. Symptomer på diabetes (for eksempel polydipsi og polyuri) hos pasienter som får klozapin, må utredes og eventuelt behandles. Sepo-nering av klozapin er aktuelt. Diabetikere som får klozapin må følges nøye, og antidiabetisk behandling må eventuelt justeres.

Kramper

Klozapin reduserer krampeterskelen og kan forårsake både myokloniske rykninger og generaliserte anfall (5). Raske doseøkninger og tidligere kjent epilepsi disponerer for disse bivirkningene. Forekomsten av klozapininduserte kramper anslås å være om lag 5 % og synes å være høyere enn for øvrige neuroleptika (6). Hvis krampeanfall oppstår, bør dosen reduseres eller preparatet seponeres. Profylaktisk antikonvulsiv behandling kan være nødvendig. Karbamazepin bør unngås på grunn av mulig negativ innvirkning på benmargsfunksjonen. Det er rapportert om alvorlige tilfeller av kramper, samt tilfeller av delirium når klozapin ble gitt sammen med valproat.

Svekket tarmperistaltikk

Klozapin kan svekke tarmperistaltikken og gi bivirkninger som spenner fra obstipasjon til tarmobstruksjon og paralytisk ileus. Fatale tilfeller er rapportert. Risikoen for disse bivirkningene øker dersom klozapin kombineres med legemidler med antikolinerg og/eller H2-blokkerende effekt. Eldre pasienter er mest utsatt.

Bivirkninger ved seponering

Ved planlagt seponering minskes dosen gradvis i løpet av 1–2 uker. Dersom umiddelbar seponering er nødvendig (for eksempel på grunn av bivirkninger), må pasienten følges nøye med henblikk på tilbakevendende psykotiske symptomer, samt symptomer på kolinerg «rebound»-effekt (hodepine, kvalme, diaré, rastløshet og søvnvansker).

Interaksjoner

Sigarettrøyking (nikotin) og kaffe (koffein) påvirker metabolismen av klozapin. Nikotin øker omsetningen av legemidlet, mens koffein har den motsatte effekten. Endringer i røykevaner og/eller kaffeinntak kan forårsake betydelige endringer i plasmanivået av klozapin (7, 8, 9, 10).

Kristin Thorseng Kvande (kristin.kvande@slk.no) og Steinar Madsen (steinar.madsen@slk.no)

Denne artikkelen er tidligere publisert på http://www.slk.no/bivirk/bivirkninger.htm (2000-08-07).

Litteratur

1. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer, DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. Lancet 1999; 354: 1841-5.
2. Hägg S, Spigset O, Söderström TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. Lancet 2000; 355: 1155-6.
3. Data fra den norske bivirkningsdatabasen.

forts. neste side

Rekvirering og dosering av deksamfetamin



Ved bruk av deksamfetamin må det søkes om spesielt godkjenningsfritak for preparatet Dexedrine «Medeva». Utdrag av søknadsreglene er gjengitt nedenfor. For øvrig henvises til standard søknadsblankett med rettledning, som kan skaffes på apotek.

En faggruppe anbefalte i forrige nummer av Nytt om legemidler at racemisk amfetamin bør erstattes av deksamfetamin. Innen EØS er det bare spesialpreparatet Dexedrine «Medeva» som har markedsføringstillatelse. Dexedrine kommer i pakninger på 28 tabletter. Hver tablett inneholder 5 mg deksamfetaminsulfat.

Dosering

Når pasienten skal skifte fra et racemisk amfetaminpreparat, som for eksempel Dexamin «Apotek» til deksamfetamin, anbefales det å halvere den aktuelle racemiske dose som har vært anvendt, og så gradvis trappe opp dosen av deksamfetamin til anbefalte nivåer.

Rekvirering til enkeltpasient

Ifølge legemiddelforskriften kan forskriver etter grunngitt søknad gis tillatelse til å rekvirere et legemiddel uten markedsføringstillatelse. Det kan søkes til navngitt enkeltpasient eller til bruk i egen praksis. Tillatelse kan gis for en bestemt mengde eller for et begrenset tidsrom, høyst ett år.

Rekvirering fra sykehus

Dersom et sykehus ønsker et legemiddel uten markedsføringstillatelse til bruk ved en avdeling eller poliklinikk, kan det etter grunngitt søknad fra avdelingsoverlege gis tillatelse til å rekvirere en bestemt mengde av legemidlet eller for et begrenset tidsrom, høyst ett år.

Utlevering av preparat

Ved innvilget søknad til rekvirentens egen praksis eller til poliklinikk, må rekvirenten/poliklinikkens lege fylle ut egen resept for den aktuelle pasienten som legemidlet skal utleveres til. I tilfellet amfetamin er det A-resept som skal fylles ut. Resepten må være påført at gyldig fritak foreligger og dato for vedtaket. Eventuelt kan kopi av innvilget søknad vedlegges. Dersom dette ikke er oppgitt på resepten, må apoteket der legemidlet ønskes utlevert, forvisse seg om at gyldig fritak foreligger for den aktuelle rekvirenten/poliklinikken. Ved innvilgelse av søknad som er innsendt gjennom apotek, gir SLK bare beskjed til apoteket om ikke annet er avtalt. Apoteket sørger for innkjøp og utlevering av preparatet i samsvar med gjeldende forskrivnings- og utleveringsbestemmelser.

Ved innvilgelse av søknad som er innsendt fra rekvirent direkte til SLK, returneres innvilget søknad bare til rekvirenten, om ikke annet er angitt på søknaden. Ved manglende begrunnelse fra rekvirenten og ved avslag eller henleggelse av søknaden, vil SLK skrive direkte til rekvirenten, eventuelt med kopi til apotek.

SLK vil vurdere om Dexedrine kan settes opp på utleveringslisten over preparater som kan utleveres fra apotek, uten at søknad om unntak fra krav om markedsføringstillatelsen på forhånd er godkjent av SLK.

Sten Jacobsen

Litteratur

- Aanonsen NO, Lindbak T, Jacobsen S. Racemisk amfetamin bør erstattes av deksamfetamin. Nytt om legemider 2000; 23: 7. http://www.slk.no/bivirk/prepfok/Racemiskamfetamin.htm (2000-07-18).

forts. fra forrige side

4. Clozapine and hyperglycaemia. Information for Health Professionals (online): May 1999 http://www.medsafe.govt.nz/Profs/safety/cloz.htm (2000-09-20)
5. Devinsky O, Honigfeld G, Patin J. Clozapine-related seizures. Neurology 1991; 41: 369-71.
6. Simpson GM, Pi EH, Sramek JJ. Neuroleptics and antipsychotics. I: Dukes MNG, red. Meyler's side effects of drugs. Amsterdam: Elsevier, 1996: 117-35.
7. Seppala NH, Leinonen EV, Lehtonen ML, Kivisto KT. Clozapine serum concentrations are lower in smoking than in non-smoking schizophrenic patients. Pharmacol Toxicol 1999; 85(5): 244-6.
8. Skogh E, Bengtsson F, Nordin C. Could discontinuing smoking be hazardous for patients administered clozapine medication? A case report. Ther Drug Monit 1999; 21(5): 580-2.
9. Haring C, Meise U, Humpel C et al. Dose-related plasma concentrations of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. Psychopharmacology 1989; 99: 38-40.
10. Carillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, Benitez J. Effects of caffeine withdrawal from the diet on the metabolism of clozapine in schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 1998; 18: 311-6.

Norlevo «HRA Pharma» (levonorgestrel)

Nytt legemiddel for kriseprevensjon

SLK har nylig godkjent et nytt preparat, Norlevo «HRA Pharma», som kriseprevensjon etter ubeskyttet samleie, eller når annen prevensjonsmetode har sviktet. Dersom Norlevo tas innen 24 timer etter ubeskyttet samleie forhindres 95 % av sannsynlige graviditeter. Pakning som tilsvarer èn behandling vil være tilgjengelig uten resept.

Bruksområde

Norlevo er et kriseprevensjonsmiddel som kan benyttes når annen prevensjonsmetode har sviktet, for eksempel dersom kondom er skadet, man har glemt å ta p-piller, eller avbrytelse av samleie er mislykket. Norlevo er ikke ment å erstatte vanlige prevensjonsmetoder.

Bedre effekt, mindre bivirkninger

Norlevo inneholder gestagenet levonorgestrel. Sammenlignet med tidligere godkjent preparat (Tetragynon «Schering» som inneholder både etinyløstradiol og levonorgestrel), har Norlevo høyere beskyttelseseffekt og lavere bivirkningsfrekvens. Forekomsten av bivirkninger som kvalme og brekninger er redusert i forhold til Tetragynon. Dette skyldes at Norlevo ikke inneholder etinyløstradiol. Den økte dosen av levonorgestrel gir bedre effekt.

Erstatter ikke andre prevensjonsmetoder

Dersom behandlingen med Norlevo begynner innen 24 timer etter ubeskyttet samleie vil beskyttelseseffekten være ca. 95 %. Startes behandlingen senere enn 24 timer etter samleie synker effekten til ca. 85 %, og ved start av behandling senere enn 48 timer etter samleie synker beskyttelseseffekten drastisk (58 %). Selv om man begynner behandlingen innen 24 timer, er effekten lavere enn ved bruk av andre prevensjonsmidler. Derfor skal Norlevo kun benyttes i en nødsituasjon.

I en studie på gjentatt bruk av Norlevo i løpet av seks måneder ble det rapportert blant annet blødningsforstyrrelser, kvalme, ømme bryster, magesmerter og oppkast. En tredjedel av kvinnene trakk seg fra studien før det var gått seks måneder. Studien konkluderer med at Norlevo er uegnet som eneste brukte prevensjonsmiddel (1).

Ikke et abortmiddel

Virkningsmekanismen for Norlevo er ikke fullstendig klarlagt. Sannsynligvis hindres eggløsningen, men trolig påvirkes også befruktning og implantasjon av befruktet egg i livmorveggen. Norlevo har ikke effekt hvis graviditet er etablert og er således ikke et abortmiddel.

Må tas snarest

Tablettene må tas så raskt som mulig etter samleie og senest etter 72 timer. Etter dette tidspunktet kan graviditet være etablert, og Norlevo vil ikke ha effekt. Skulle metoden svikte kan graviditeten fortsette dersom ønsket.

Dosering: Første tablett skal tas innen 72 timer etter ubeskyttet samleie, og andre tablett skal tas tidligst 12 timer, men senest 24 timer etter den første tabletten.

Norlevo kan tas når som helst under menstruasjonssyklusen. Har man benyttet Norlevo på grunn av at man har glemt å ta p-piller, fortsetter man å ta p-piller som vanlig. Etter behandling med Norlevo anbefales bruk av et lokalt prevensjonsmiddel fram til neste menstruasjon. Bruk av Norlevo flere ganger i samme syklus anbefales ikke.

Reseptfritt

For at behandlingen skal kunne starte så tidlig som mulig, bør preparatet være lett tilgjengelig. Derfor har SLK innvilget unntak fra reseptplikt. Sikkerhetsmessig er det liten grunn til å opprettholde reseptplikten. Norlevo har få, og ikke alvorlige bivirkninger. Det er ikke sett fosterskader etter mislykket behandling med Norlevo.

Reseptfritaket gjelder for èn pakning à to tabletter, og det er ikke satt noen begrensninger på hvem preparatet kan utleveres til.

Randi Nordal
Torunn Wangen

Litteratur

1. Efficacy and side effects of immediate postcoital levonorgestrel used repeatedly for contraception, Contraception 2000; 61 (5):303-8.

Denne artikkelen er tidligere publisert på http://www.slk.no/nyheter.htm (2000-08-07).

Influensavaksiner sesongen 2000/2001

Influensavaksiner på markedet i Norge i dag samt virusstammer som inngår i vinterens influensavaksiner er nærmere omtalt på SLKs vev http://www.slk.no/nyheter.htm

Randi Winsnes

AGGRASTAT «MSD», tirobifan-hydroklorid

Ny trombocyttaggregasjonshemmar. Marknadsført 2000-03-01.

Aggrastat inneheld den aktive substansen tirofibanhydroklorid, som er ein antagonist til trombocytens glykoprotein (GP) IIb/IIIa-reseptor. Tirofiban hindrar fibrinogen å binde seg til reseptoren og blokkerar derfor trombocytaggregasjonen. Aggrastat er indisert for førebygging av tidleg hjarteinfarkt hos pasientar med ustabil angina pectoris. Middelet blir gitt i kombinasjon med acetylsalicylsyre og ufraksjonert heparin. Ved behandling av pasientar med ustabil angina pectoris er det vist risikoreduksjon på 5 % ved komande refraktær ischemi, hjarteinfarkt eller død ved oppfølging ei veke etter at behandlinga starta. Dette tilsvarar ein behandlingsgevinst hos 20 pasientar (NNT = 20). Den absolutte risikoreduksjonen for død eller hjarteinfarkt er 3,4 % (NNT = 29,4) etter ei veke. Tryggleiksmessig er talet på blødningar større i tirofibangruppa 1,4 % og i kontrollgruppa 0,8 % (ns).

Vurdering

Tirofiban tyder på å vere eit verdifullt alternativ til den tidlegare godkjende glykoprotein IIb/IIIa-reseptorantagonisten (abciximab) for behandling av ustabil angina pectoris. Vinninga kan vere at risikoen for immunologiske reaksjonar kunne vere lågare enn med abciximab, samt raskare tilbakegang av trombocyt-funksjonen, noko som er av verdi ved invasive inngrep.

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

1. Preparatets navn

Aggrastat konsentrat til infusjonsvæske.

2. Virkestoff og styrke

1 ml inneholder 0,281 mg tirofibanhydroklorid monohydrat som tilsvarer 0,25 mg tirofiban.

3. Legemiddelform

Konsentrat til infusjonsvæske. Reseptgruppe C.

4. Kliniske egenskaper

4.1 Indikasjon

I tillegg til ufraksjonert heparin og acetylsalisylsyre ved ustabil angina pectoris eller akutt myokardinfarkt uten Q-takk.

4.2 Dosering

Til intravenøs infusjon. Fortynnes før bruk (se 4.2 Bruksveiledning). Infusjonen startes med en hastighet på 0,4 µg/kg/min i 30 minutter. Deretter fortsettes umiddelbart med en vedlikeholdshastighet på 0,1 µg/kg/min. Gis sammen med ufraksjonert heparin og ASA (se 5.1 Farmakodynamikk, Kliniske studier), dersom dette ikke er kontraindisert. (Heparin gis vanligvis som en i.v. bolus på 5000 enheter (U) samtidig med oppstart av tirofibaninfusjonen, deretter ca. 1000 U per time, titrert på grunnlag av aktivert tromboplastintid (APTT) som bør være omtrent det dobbelte av normal verdi). Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter (se 4.4 Forsiktighetsregler).

Pasienter med alvorlig nyresvikt: Som det fremgår av tabellen nedenfor, skal dosen av tirofiban reduseres med ca. 50 % hos pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatinin-clearance < 30 ml/min) (se også 4.4 Forsiktighetsregler og 5.2 Farmakokinetikk).

Tabellen angir anbefalt dosering jusert etter vekt

Vekt (kg)	Vanlig dosering		Dosering ved alvorlig nyresvikt (CrCl < 30 ml/min)	
	30 min start- (ml/time)	Vedlikeholds-hastighet hastighet (ml/time)	30 min start- (ml/time)	Vedlikeholds-hastighet hastighet (ml/time)
30-37	16	4	8	2
38-45	20	5	10	3
46-54	24	6	12	3
55-62	28	7	14	4
63-70	32	8	16	4
71-79	36	9	18	5
80-87	40	10	20	5
88-95	44	11	22	6
96-104	48	12	24	6
105-112	52	13	26	7
113-120	56	14	28	7
121-128	60	15	30	8
129-137	64	16	32	8
138-145	68	17	34	9
146-153	72	18	36	9

Oppstart og varighet av behandlingen: Behandling med tirofiban bør optimalt påbegynnes innen 12 timer etter siste angina-anfall. Anbefalt behandlingsvarighet: minst 48 timer. Infusjon av tirofiban og ufraksjonert heparin kan opprettholdes ved koronar angiografi og bør vedvare i minst 12 timer og ikke mer enn 24 timer etter angioplastikk/atherektomi. Infusjonen avbrytes når pasienten er klinisk stabil og det ikke er planlagt koronar intervensjon. Total infusjonsvarighet bør ikke overskride 108 timer.

Samtidig behandling (ufraksjonert heparin, ASA): Behandling med ufraksjonert heparin innledes med en i.v. bolus på 5000 U og vedlikeholdes med 1000 U per time. Heparindosen titreres for å opprettholde APTT på omtrent det dobbelte av normal verdi. Dersom det ikke er kontraindisert, bør alle pasienter få ASA peroralt før behandling med tirofiban (se 5.1. Farmakodynamikk, Kliniske studier). Behandling med ASA opprettholdes under tirofibanbehandlingen, evt. lenger. Dersom det er nødvendig med angioplastikk (PTCA), bør heparinbehandlingen avsluttes etter PTCA og innføringshylsteret fjernes når aktivert koagulasjonstid (ACT) er mindre enn 180 sekunder (vanligvis 2-6 timer etter avsluttet heparinbehandling).

Bruksveiledning: Infusjonskonsentratet må fortynnes før bruk.
1. Trekk ut 50 ml fra en 250 ml pose eller flaske med natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml eller glukose infusjonsvæske 50 mg/ml og erstatt dette med 50 ml tirofiban (ett 50 ml hetteglass) for å oppnå en konsentrasjon på 50 µg/ml. Bland godt.

2. Doseres i henhold til tabellen ovenfor. Tirofiban anbefales brukt med et kalibrert infusjonssett. Kan administreres samtidig med heparin gjennom samme slangesett.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor preparatets innholdsstoffer. Pasienter som har utviklet trombocytopeni ved tidligere bruk av GPIIb/IIIa reseptorantagonist. På grunn av økt blødningsrisiko som skyldes hemming av blodplateaggregasjonen er tirofiban kontraindisert ved:

- Slag i løpet av de siste 30 dager, tidligere hjerneblødning.
- Tidligere intrakraniell sykdom (f.eks. neoplasme, arteriovenøs misdannelse, aneurisme).
- Aktiv eller nylig (innenfor siste 30 dager) klinisk relevant blødning (f.eks. gastrointestinal blødning).
- Malign hypertensjon, relevant traume eller større kirurgisk inngrep innenfor siste 6 uker.
- Trombocytopeni (trombocytt-tall < 100 000/mm^3), unormal blodplatefunksjon.
- Koagulasjonsforstyrrelser (f.eks. protrombintid > 1,3 ganger normalt eller INR (International Normalised Ratio) > 1,5).
- Alvorlig leversvikt.

4.4 Forsiktighetsregler

Effekt og sikkerhet er ikke vurdert i kombinasjon med lavmolekylært heparin. Man har liten erfaring ved bruk av tirofiban ved sykdomstilstander som nevnt nedenfor, men økt blødningsrisiko kan forventes. Tirofiban anbefales derfor ikke brukt ved: traumatisk eller langvarig kardiopulmonær resuscitasjon, organbiopsi eller litotripsi innenfor de siste to ukene, alvorlig traume eller store kirurgiske inngrep mer enn seks uker men mindre enn tre måneder før inngrepet (se 4.3 Kontraindikasjoner), aktivt magesår innenfor de siste tre måneder, ukontrollert hypertensjon (> 180/110 mmHg), akutt perikarditt, aktiv eller tidligere vaskulitt, mistanke om aortadisseksjon, patologiske blødninger i retina, okkult blod i fæces eller hematuri, behandling med trombolytika – samtidig eller mindre enn 48 timer før behandling med tirofiban, samtidig bruk av legemidler som medfører relevant blødningsrisiko (f.eks. kumarinderivater, andre parenterale GP IIb/IIIa blokkere, dextran).

Det er ingen terapeutisk erfaring med tirofiban brukt hos pasienter som trenger trombolytisk behandling (f.eks. akutt transmural myokardinfarkt med nye, patologiske Q-takker eller forhøyede ST-segmenter eller venstre grenblokk i EKG). Tirofiban anbefales derfor ikke brukt i slike tilfeller. Tirofibaninfusjon må avbrytes umiddelbart dersom omstendighetene nødvendiggjør trombolytisk behandling (inkludert akutt okklusjon ved PTCA) eller dersom pasienten må gjennomgå akutt koronar bypasskirurgi (ACB) eller det er nødvendig å anvende aorta-ballongpumpe. Det er begrensede effektdata fra pasienter hvor det må foretas øyeblikkelig PTCA. Det er ingen terapeutisk erfaring med tirofiban brukt til barn. Tirofiban anbefales derfor ikke brukt til barn.

Andre forsiktighetsregler og tiltak: Pasienten observeres nøye med hensyn til potensiell blødning. Når behandling for blødninger er påkrevet, må seponering av preparatet vurderes (se også 4.9 Overdosering). Ved større eller ukontrollert blødning må behandlingen avsluttes øyeblikkelig. Man har liten erfaring med gjentatt bruk av tirofiban. Tirofiban brukes med spesiell forsiktighet ved følgende tilstander og pasientgrupper:

- Klinisk relevant blødning (innenfor siste 12 måneder).
- Punktur av ikke-komprimerbart blodkar innen 24 timer før administrering av tirofiban.
- Alvorlig akutt eller kronisk hjertesvikt.
- Kardiogent sjokk.
- Mild til moderat leversykdom.
- Trombocytt-tall < 150 000/ mm^3.
- Tidligere koagulasjonsforstyrrelser eller unormal blodplatefunksjon, tidligere trombocytopeni.
- Hemoglobinkonsentrasjon mindre enn 11 g/dl eller hematokrit < 34 %. Spesiell forsiktighet utvises ved samtidig behandling med tiklopidin, klopidogrel, adenosin, dipyridamol, sulfinpyrazon og prostacyklin.

Eldre, kvinner, pasienter med lav kroppsvekt: Eldre pasienter har en høyere forekomst av lødningskomplikasjoner enn yngre pasienter. Kvinner har en høyere forekomst av blødningskomplikasjoner enn menn. Pasienter med lav kroppsvekt har høyere forekomst av blødninger enn pasienter med høyere kroppsvekt. Tirofiban må derfor brukes med forsiktighet hos slike pasienter, og heparineffekten må overvåkes nøye.

Redusert nyrefunksjon: Kliniske studier har vist at blødningsrisikoen øker ved redusert kreatininclearance. Pasienter med redusert nyrefunksjon (kreatininclearance < 60 ml/min) må derfor overvåkes nøye. Ved alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min) må dosen av tirofiban reduseres (se også 4.2 Dosering).

Innlegging av hjertekatete: Tirofiban er forbundet med signifikant risiko for blødninger, særlig ved stikkstedet i arteria femoralis. Forsiktighet må utvises ved innlegging av kateteret slik at bare fremre vegg av lårarterien blir punktert. Innføringshylsteret kan fjernes når aktivert koagulasjonstid (ACT) er mindre enn 180 sekunder (vanligvis 2-6 timer etter avsluttet heparin). Etter at innføringshylsteret er fjernet må hemostase sikres under nøye overvåkning.

Generelt: Antallet vaskulære punkturer og intramuskulære injeksjoner bør holdes så lavt som mulig under behandling med tirofiban. Intravenøs injeksjon skal kun settes der hvor kompresjon er mulig. Alle vaskulære punksjonssteder må dokumenteres og overvåkes nøye. Bruk av urinkatetre, nasotracheal intubering og nasogastrisk sonde må vurderes kritisk.

Laboratorietester: Trombocytt-tall, hemoglobin og hematokrit må måles før behandlingen igangsettes og 2-6 timer etter oppstart, deretter minst en gang daglig under behandlingen med tirofiban (eller oftere hvis det er tegn til signifikant nedgang). Hvis trombocytt-tallet synker < 90 000/mm^3, må det utføres ekstra målinger for å utelukke pseudotrombocytopeni. Ved bekreftelse på trombocytopeni må tirofiban og heparin seponeres. Pasientene overvåkes for blødninger og behandles om nødvendig (se også 4.9 Overdosering).

4.5 Interaksjoner

Kombinasjon av tirofiban (ca. halvparten av anbefalt dose) og tiklopidin ga signifikant økt hemming av trombocyttaggregasjon forårsaket av både ADP og kollagen. Tirofiban forlenget blødningstiden, mens kombinasjon av tirofiban og tiklopidin ikke påvirket blødningstiden ytterligere. Samtidig behandling med tiklopidin endret ikke farmakokinetikken av tirofiban. Samtidig bruk av warfarin og tirofiban pluss heparin er forbundet med økt blødningsrisiko.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier viser

reproduksjonstoksiske effekter (pre- og postimplantasjonstap, se pkt. 5.3 Preklinikk), som indikerer en mulig risiko for humane fostre. Tirofiban skal ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelen oppveier en mulig risiko.

Amming: Tirofiban går over i melk hos rotter. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan påvirkes. Preparatet skal ikke brukes under amming.

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Det finnes ikke data om hvorvidt tirofiban påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Vanlige (> 1/100): Blødning (vanligvis mild) når tirofiban brukes samtidig med ufraksjonert heparin og ASA. Tirofiban i kombinasjon med ufraksjonert heparin er forbundet med gastrointestinal-hemorroidal- og postoperative blødninger, neseblødning, blødning fra gummene, hudblødninger og sivblødninger fra punksjonsstedet (f.eks. ved intravasale undersøkelser) signifikant oftere enn ufraksjonert heparin og ASA alene. Andre bivirkninger ved kombinasjonen tirofiban og ufraksjonert heparin, utenom blødninger*:* kvalme (1,7 %), feber (1,5 %), og hodepine (1,1 %). Kontrollgruppen: kvalme (1,4 %), feber (1,1 %), og hodepine (1,2 %).

I PRISM PLUS-studien var total forekomst av større blødninger vurdert ved TIMI-kriterier (definert som reduksjon i hemoglobin på > 50g/l ved blødning fra kjent eller ukjent blødningssted, intrakraniell blødning eller hjertetamponade) i kombinasjon med heparin ikke signifikant høyere enn for heparin alene. Insidensen av større blødninger vurdert ved TIMI-kriterier var 1,4 % for tirofiban kombinert med heparin og 0,8 % for heparin alene. Insidensen av mindre blødninger ved bruk av TIMI-kriterier (definert som reduksjon i hemoglobin på > 30g/l ved blødning fra kjent utgangspunkt, spontan makroskopisk hematuri, hematemese eller hemoptyse) var 10,5 % for kombinasjonen tirofiban og heparin og 8 % for heparin alene. Det ble ikke rapportert intrakranielle blødninger i noen av gruppene. Forekomst av retroperitoneale blødninger var 0,0 % for kombinasjonen tirofiban og heparin og 0,1 % for heparin alene. Prosentandel pasienter som fikk transfusjon (inkludert røde blodlegemer, friskt frossent plasma, fullblod cryopresipitat og trombocytter) var 0,4 % for kombinasjonen tirofiban og heparin og 2,8 % for heparin alene. Forekomst av bivirkninger utenom blødninger var høyere for kvinner enn for menn og høyere for eldre enn for yngre pasienter. Insidensen var lik i tirofiban pluss heparingruppen og i kontrollgruppen.

Laboratorieverdier: Vanligste endringer i laboratorieverdier relatert til blødninger var nedgang i hemoglobin og hematokritt, og en økning av okkult blod i urin og fæces. I enkelte tilfeller forekom akutt reduksjon i trombocytt-tall, evt. utvikling av trombocytopeni. Trombocytt-tall under 90 000 celler/mm^3 forekom hos 1,5 % av pasientene. Trombocytt-tall under 50 000 celler/mm^3 forekom hos 0,3 % av pasientene. Reduksjonen var reversibel ved seponering av tirofiban.

4.9 Overdosering

I kliniske studier skjedde utilsiktet overdosering i doser opp til 50 µg/kg som en tre minutters bolusinfusjon eller 1,2 µg/kg/min som initialinfusjon. Overdosering med inntil 1,47 µg/kg/min som vedlikeholdsinfusjon har også forekommet. De vanligst rapporterte symptomer på overdosering var slimhinneblødninger og blødninger på punksjonsstedet ved hjertekateterisering. Enkelte tilfeller av intrakranielle blødninger og retroperitoneale blødninger har også forekommet (se også 4.4 Forsiktighetsregler og 5.1 Farmakodynamikk, kliniske studier). Behandling baseres på vurderingen av pasientens kliniske tilstand. Dersom behandling av blødning er påkrevet, seponeres infusjon med tirofiban. Relevante transfusjoner må vurderes. Tirofiban kan fjernes ved hemodialyse.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

B01A C17

5.1 Farmakodynamikk

Farmakoterapeutisk gruppe: Trombocyttaggregasjonshemmer.

Virkningsmekanisme: Tirofiban er en ikke-peptid blokker av GP IIb/IIIa-reseptoren som finnes på overflaten av trombocyttene og som er involvert i trombocyttaggregasjonen. Tirofiban hindrer binding av fibrinogen til GP IIb/IIIa og blokkerer derved trombocyttaggregasjonen.

Farmakodynamiske effekter: Tirofiban hemmer trombocyttfunksjonen, vist ved å hemme adenosinfosfat (ADP)-indusert trombocyttaggregasjon ex vivo og ved den forlengede blødningstiden. Trombocyttfunksjonen er gjenopprettet innen åtte timer etter seponering av tirofiban. Hemmingen av trombocyttfunksjonen følger plasmakonsentrasjonen av tirofiban hydroklorid. Tirofiban, ufraksjonert heparin og ASA, i anbefalt dosering, resulterte i mer enn 70 % (median 89 %) hemming av ex vivo ADP-indusert blodplateaggregering hos 93 % av pasientene. Blødningstiden ble forlenget 2,9 ganger. Hemmingen inntrådte raskt med 30 minutters ladningsinfusjon og ble opprettholdt i løpet av infusjonstiden.

PRISM PLUS-studien: I den dobbelt-blinde, kontrollerte multisenterstudien, PRISM-PLUS, ble effekten tirofiban i kombinasjon med ufraksjonert heparin (n = 773) sammenlignet med ufraksjonert heparin alene (n = 797) hos pasienter med ustabil angina eller myokardinfarkt uten Q-takk (NQWMI). Indikasjon for randomisering var 1) langvarige, gjentatte anginaanfall eller postinfarkt-angina i løpet av de siste 12 timer, kombinert med enten 2) nye, forbigående eller vedvarende ST-T-endringer (ST-depresjon eller elevasjon > 0,1 mV; T- inversjon > 0,3 mV) eller 3) forhøyede enzymutslipp (total CK > to ganger øvre normalgrense, eller forhøyet CK-MB > 5 % over øvre normalgrense). Pasientene ble randomisert til enten tirofiban (30 minutters ladningsinfusjon på 0,4 µg/kg/min etterfulgt av en vedlikeholdsinfusjon på 0,10 µg/kg/min) og heparin (bolus på 5000 enheter (U) etterfulgt av en infusjon på 1000 U/time. Heparindosen ble titrert for å opprettholde en APTT på omtrent det dobbelte av normal verdi, eller heparin alene (bolus på 5000 U fulgt av en infusjon på 1000 U/time titrert til APTT på ca. to ganger utgangsverdien). Alle pasientene fikk acetylsalisylsyre dersom det ikke var kontraindisert; 300-325 mg peroralt daglig ble anbefalt de første 48 timer, og deretter 80-325 mg daglig (etter legens vurdering). Behandlingen ble startet innen 12 timer etter siste episode med brystsmerter. Pasientene ble behandlet i 48 timer, deretter ble det utført angiografi og angioplastikk/atherektomi (hvis indisert) under kontinuerlig tirofiban-behandling. Gjennomsnittlig behandlingstid var 71,3 timer. Det kombinerte, primære endepunktet for studien var totalt antall pasienter med refraktær iskemi, nytt myokardinfarkt eller død syv dager etter behandlingsstart. Gjennomsnittalderen var 63 år. 32 % var kvinner. Ved studiestart hadde 58 % av pasientene ST-segmentdepresjon; 53 % hadde inverterte T-takker; 46 % hadde økning i kardiale enzymer. I løpet av studien gjennomgikk ca. 90 % av pasientene koronarangiografi;

30 % fikk PTCA og 23 % koronar kirurgi (ACB). Det primære endepunktet ble redusert med 32 % (12,9 % vs. 17,9 %) i tirofibangruppen (p = 0,004). Dette tilsvarer ca. 50 færre tilfeller per 1 000 pasienter behandlet. Reduksjonen var hovedsakelig knyttet til forekomst av myokardinfarkt og refraktær ischemi. Risikoreduksjon for myokardinfarkt var 46,6 %, og risikoreduksjon for utvikling av myokardinfarkt eller død var 42,8 %. Ved dag 30 var den relative risikoen for endepunktene død/ myokardinfarkt/refraktær ischemisk tilstand/gjeninnleggelse for ustabil angina redusert med 22 % (18,5 % vs. 22,3 %; p = 0,029) i tirofibangruppen. Etter seks måneder var den relative risikoen for endepunktene død/myokardinfarkt/refraktær ischemisk tilstand/gjeninnleggelse for ustabil angina redusert med 19 % (27,7 % vs. 32,1 %; p = 0,024). Resultatene for det vanligst brukte endepunktet, totalantallet av dødsfall eller myokardinfarkt, viste følgende relative risikoreduksjon i tirofibangruppen: etter syv dager: 43 % (4,9 % vs. 8,3 %; p = 0,006), etter 30 dager: 30 % (8,7 % vs. 11,9 %; p = 0,027) og etter 6 måneder: 23 % (12,3 % vs. 15,3 %; p = 0,063). Reduksjonen i forekomst av myokardinfarkt hos pasienter som fikk tirofiban, fremkom tidlig i behandlingen (innen de første 48 timene), og reduksjonen ble opprettholdt i de seks månedene studien varte, dog uten signifikant effekt på dødelighet. En subgruppe (30 % av pasientene) gjennomgikk angioplastikk/atherektomi under sykehusinnleggelse. Den relative risikoreduksjonen for disse pasientene var 46 % (8,8 % vs. 15,2 %) for det primære endepunktet 30 dager etter behandlingsstart, og 43 % (5,9 % vs. 10,2 %) for myokardinfarkt eller død. De pasientene som mest sannsynlig vil ha fordel av tirofibanbehandling er de med høy risiko for utvikling av myokardinfarkt innen de første tre–fire dager etter at akutte anginasymptomer er inntrådt. I henhold til epidemiologiske funn er høyere insidens av kardiovaskulære hendelser knyttet til visse indikatorer, for eksempel: økning i hjertefrekvens eller forhøyet blodtrykk, vedvarende eller gjentatte ischemiske kardiale smerter, markerte EKG-endringer (særlig patologiske ST-segmenter), økning i kardiale enzymer eller markører (f. eks. CK-MB, troponiner) og hjertesvikt.

5.2 Farmakokinetikk

Distribusjon: Lav plasmaproteinbinding som er konsentrasjonsuavhengig i området fra 0,01 til 25 µg/ml. Ubundet fraksjon i humant plasma: 35 %. Steady state distribusjonsvolum: ca. 30 l.

Biotransformasjon: ^{14}C-merket tirofiban gjenfunnet i urin og feces og radioaktivitet i sirkulerende plasma er hovedsakelig knyttet til uforandret tirofiban (opp til 10 timer etter dosering i plasma), og antyder begrenset metabolisme av tirofiban.

Eliminasjon: Utskilles hovedsakelig i urin og galle. Etter en intravenøs dose med ^{14}C-merket tirofiban hos friske forsøkspersoner ble 66 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urin og 23 % i feces. 91 % av den totale mengden med radioaktivitet ble gjenfunnet. Plasmaclearance hos friske forsøkspersoner: ca. 250 ml/min. Renal clearance utgjør 39 til 69 % av plasmaclearance. Halveringstid: ca. 1,5 timer.

Kjønn: Plasmaclearance av tirofiban hos pasienter med koronar arteriesykdom er lik for menn og kvinner.

Eldre: Plasmaclearance av tirofiban er ca. 25 % lavere hos eldre pasienter (> 65 år) med koronar arteriesykdom enn hos yngre pasienter (d 65 år).

Rase: Det ble ikke sett forskjeller i plasmaclearance hos pasienter av forskjellige raser.

Koronar arteriesykdom: Hos pasienter med ustabil angina pectoris eller NQWMI var plasmaclearance ca. 200 ml/min. Renal clearance var ca. 39 % av plasmaclearance. Halveringstid ca. to timer.

Redusert nyrefunksjon: I kliniske studer hadde pasienter med redusert nyrefunksjon redusert plasmaclearance av tirofiban, avhengig av graden av redusert kreatininclearance. Hos pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min, inkludert pasienter på hemodialyse, var reduksjonen i plasmaclearance av tirofiban klinisk relevant (> 50 %) (se Dosering). Tirofiban kan fjernes ved hemodialyse.

Leversykdom: Det er ingen klinisk relevant reduksjon i plasmaclearance av tirofiban hos pasienter med mild til moderat leversvikt. Det er ikke tilgjengelige data angående pasienter med alvorlig leversvikt.

5.3 Preklinikk

Ved studie i rotter ble det ikke gjort toksiske funn ved i.v. doser opp til 5 mg/kg/dag i fem uker. I hunder ble det observert fokale blødninger i retina og milt ved kontinuerlig infusjon på 30 µg/kg/min i fem uker. Det ble også funnet testikulær degenerering ved kontinuerlig infusjon av doser på 10 og 30 µg /kg/min. I en studie av effekt på fertilitet og tidlig embryonal utvikling i rotter ble det observert en økning i preimplantasjonstap ved i.v. doser på 5 mg/kg/dag. I en studie av pre- og postnatal utvikling hos rotter ble det ikke observert behandlingsrelaterte effekter ved doser opp til 5 mg/kg/dag. I en prenatal utviklingsstudie i kaniner forekom dose-avhengig pre- og postimplantasjonstap fra 1 mg/kg/dag i.v. (laveste dose testet). Tirofiban krysser placenta hos både rotter og kaniner. Tirofiban skilles ut i melk hos rotter. Ved 30 minutter etter i.v. dosering var konsentrasjonen i melk lik plasmakonsentrasjonen, mens konsentrasjonen i plasma falt hurtig, forble den konstant i melken over det målte tidsrommet. Tirofiban var ikke gentoksisk i et standardbatteri av tester for mutagent og klastogent potensiale.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Hjelpestoffer

1 ml inneholder: 0,16 mg sitronsyre, vannfri, 2,7 mg natriumsitrat dihydrat, 8 mg natriumklorid og vann til injeksjonsvæske. pH 5,5 til 6,5 (justert med natriumhydroksid og saltsyre).

6.2 Uforlikelighet/må ikke blandes med

Ingen uforlikelighet er funnet med følgende injeksjonsvæsker: heparin, dopamin, lidokain, kaliumklorid, famotidin.

6.3 Holdbarhet

24 måneder. Av mikrobiologiske grunner bør fortynnet oppløsning anvendes umiddelbart etter fortynning. Kan evt. lagres i 24 timer ved 2-8 °C.

6.4 Oppbevaring

Lagres ved romtemperatur, men ikke over 30 ˚C. Må ikke fryses. Oppbevares i kartongen.

6.5 Pakning

Hetteglass á 50 ml.

6.6 Tilberedning

Fortynnes før bruk. Se 4.2 Dosering.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)
Merck, Sharp & Dohme B.V., P.B. 581, 2003 P.C. Haarlem, Holland. Norsk representant: MSD (Norge) A/S, Postboks 458, Brakerøya, 3002 Drammen.

8. MT-nr.
97-5097

9. MT-dato første gang/siste fornyelse
1999-12-08

10. Oppdateringsdato
1999-11-09

ARAVA «Hoechst Marion Roussel», leflunomid

Nytt immunmodulerande middel. Marknadsført 2000-06-01.

Leflunomid er eit nytt legemiddel for behandling av revmatoid artritt (RA) og tilhøyrer gruppa langvarig sjukdomsmodifiserande anti-revmatiske middel (DMARD). Effekten er likeverdig med salazopyrin og vesentlig likeverdig med metotreksat. Biverknadsprofilen fører til at at pasienter skal monitorerast regelmessig i samsvar med gitte instruksjonar. Den aktive metabolitten har lang halveringstid. Det har er rapportert om nokre tilfelle av alvorlege hudbiverknader og pancytopenier ved kombinasjonsbehandling.

Vurdering

Arava er eit alternativ til andre sjukdomsmodifiserande legemiddel ved RA, men bør ikkje veljast før ein har prøvd dei mest brukte midla. Ein ulempe er den svært langa halveringstida, som må overvakast ved eventuell ønska graviditet samt ved eventuell utvikling av alvorlege 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/lakemedel/ie_lakeindex.html

1. Preparatets navn
Arava.

2. Virkestoff og styrke
Leflunomid 10, 20 resp. 100 mg.

3. Legemiddelform
Tabletter, filmdrasjerte.

4. Kliniske egenskaper
4.1 Indikasjoner
Leflunomid anvendes som et sykdomsmodifiserende antirevmatisk middel (DMARD) til behandling av voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt. Nylig behandling med heptatotoksisk eller hematotoksisk DMARDs kan føre til økt forekomst av bivirkninger, og initiering av leflunomidbehandlingen må derfor vurderes nøye med hensyn til disse nytte/risiko-aspektene. Bytte fra leflunomid til annen DMARD uten en forutgående wash-out-periode kan dessuten føre til mulighet for additiv risiko for bivirkninger, selv lang tid etter byttet.

4.2 Dosering
Forskrivningsregel: Arava skal kun forskrives av leger med erfaring i behandling av revmatoide sykdommer.

Leflunomidbehandling innledes med en startdose på 100 mg én gang daglig i tre dager. Den anbefalte vedlikeholdsdosen er 10–20 mg leflunomid én gang daglig (se avsnitt 5.1). Innsettende terapeutisk effekt sees vanligvis etter fire–seks uker og kan forbedres i opp til fire–seks måneder. Ingen dosejusteringer er anbefalt for pasienter med mild nyreinsuffisiens. Ingen dosejusteringer er nødvendig for pasienter over 65 år.

Administrering: Arava tabletter skal svelges hele med en tilstrekkelig mengde væske. Absorpsjonsgraden av leflunomid påvirkes ikke av samtidig inntak av mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Arava skal ikke brukes av pasienter med overømfintlighet for leflunomid (spesielt ved tidligere Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme) eller for noen av de andre innholdsstoffene i tablettene. Leflunomid er kontraindisert til:

- pasienter med alvorlig immunsvikt, f.eks. AIDS,
- pasienter med signifikant nedsatt benmargsfunksjon eller signifikant anemi, leukopeni, nøytropeni eller trombocytopeni av andre grunner enn reumatoid artritt,
- pasienter med alvorlige infeksjoner,
- pasienter med moderat til alvorlig nyreinsuffisiens, da det ikke foreligger tilstrekkelig klinisk erfaring for denne pasientgruppen,
- pasienter med nedsatt leverfunksjon,
- pasienter med alvorlig hypoproteinemi, f.eks. nefrotisk syndrom,
- gravide eller fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon under behandling med leflunomid og deretter så lenge plasma nivåene av den aktive metabolitten er over 0,02 mg/l (se også avsnitt 4.6). Graviditet må utelukkes før initiering av leflunomid-behandling.

Kvinner skal ikke amme mens de bruker leflunomid (se også avsnitt 4.6). Man bør være oppmerksom på muligheten for at føtal toksisitet kan bli overført fra mannlig partner til kvinnelig partner (se også avsnitt 4.4). Sikker prevensjon må brukes under leflunomidbehandling. Arava anbefales ikke til pasienter under 18 år da sikkerhet og effekt ikke er undersøkt for denne aldersgruppen.

4.4 Forsiktighetsregler

Den aktive metabolitten til leflunomid, A771726, har en lang halveringstid, vanligvis 1–4 uker. Alvorlige, uønskede effekter kan oppstå (f.eks. hepatotoksisitet, hematotoksisitet eller allergiske reaksjoner, se nedenfor), selv om behandlingen med leflunomid er avsluttet. Dersom slike tilstander inntreffer eller ved bytte til annen DMARD (f.eks. metotreksat) etter behandling med leflunomid eller dersom pasienten ønsker å bli gravid, skal en wash-out-prosedyre utføres. Behandling av ovenfor nevnte toksisiteter eller når bytte til annen DMARD (f.eks. metotreksat) etter behandling med leflunomid er indisert, skal en wash-out-prosedyre som beskrevet nedenfor utføres (se kontrollanbefalinger og wash-out-prosedyrer). For wash-out-prosedyre ved ønske om å bli gravid, se avsnitt 4.6. Kontroll-anbefalinger og wash-out-prosedyrer.

Kontrollanbefalinger: Arava bør kun gis til pasienter under nøye medisinsk kontroll. ASAT (SGOT) og ALAT (SGPT), samt blodtrykk må sjekkes før leflunomidbehandlingen starter, og deretter med jevne mellomrom. En totaltelling av blodceller, inkludert differensialtelling av hvite blodceller og trombocytter må utføres før behandlingen med leflunomid innledes, hver 2. uke de første seks månedene av behandlingen samt hver 8. uke deretter. Tilstrekkelige studier på kombinasjonsbehandling er ikke tilgjengelig på nåværende tidspunkt, så initiering av leflunomidbehandling bør overveies nøye med hensyn til disse nytte/risikoaspektene.

Kombinasjon med andre behandlingsregimer: Samtidig bruk av leflunomid og antimalariamidler brukt ved revmatiske sykdommer (f.eks. klorokin og hydroksyklorokin), intramuskulært eller peroralt gull, D-penicillamin, azatioprin og andre immunsuppressive midler (unntatt metotreksat) er ikke undersøkt på nåværende tidspunkt. Risikoen assosiert med kombinasjonsbehandling, særlig ved langtidsbehandling, er ukjent. Siden slik behandling kan føre til additiv eller til og med synergistisk toksisitet (f.eks. hepato- eller hematotoksisitet), er kombinasjon med annet sykdomsmodifiserende antireumatikum (f.eks. metotreksat) ikke tilrådelig.

Bytte til annen behandling: Siden leflunomid forblir lenge i kroppen, kan et bytte til et annet sykdomsmodifiserende antireumatikum (for eksempel metotreksat) uten en wash-out-periode øke muligheten for additive risikoer selv lenge etter byttet (dvs. kinetiske interaksjoner, organtoksisitet). På lignende måte kan ny behandling med hepatotoksiske eller hematotoksiske legemidler (f.eks. metotreksat) føre til økt forekomst av bivirkninger. Initiering av leflunomidbehandlingen skal derfor vurderes nøye med hensyn til disse nytte/risiko-aspektene.

Wash-out-prosedyre: Kolestyramin 8 g administreres tre ganger daglig. Alternativt gis 50 g aktivt kull fire ganger daglig. Varigheten av en fullstendig wash-out er vanligvis 11 dager, men kan endres avhengig av kliniske verdier og laboratoriefunn.

Leverpåvirkninger: Siden den aktive metabolitten til leflunomid, A771726, er sterkt proteinbundet og utskilles via levermetabolisme og biliær sekresjon, er det ventet at plasmanivået av A771726 er forhøyet hos pasienter med hypoproteinemi eller nedsatt leverfunksjon. Arava er kontraindisert til pasienter med alvorlig hypoproteinemi eller nedsatt leverfunksjon (se avsnitt 4.3).

Ved vedvarende forhøyet ALAT (SGPT) verdi på mer enn to–tre ganger øverste normalgrense, bør leflunomid seponeres. Kolestyramin kan administreres for å fremskynde reduksjon av A771726-nivåene. På grunn av muligheten for additive levertoksiske effekter, anbefales det at alkoholinntak unngås under behandling med leflunomid.

Hematologiske reaksjoner: Risikoen for hematologiske forstyrrelser er økt hos pasienter som tidligere har hatt anemi, leukopeni og/eller trombocytopeni og hos pasienter med nedsatt benmargsfunksjon eller som har risiko for benmargssuppresjon. Dersom slike effekter oppstår, bør man vurdere en wash-out-prosedyre (se ovenfor) for å redusere plasmanivåene av A771726. Ved alvorlige hematologiske reaksjoner, inkludert pancytopeni, må behandlingen med Arava og annen myelosuppressivbehandling som gis samtidig avbrytes, og wash-out-prosedyre initieres.

Hudreaksjoner: Ved ulcerøs stomatitt bør leflunomid seponeres. Veldig sjeldne tilfeller av Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert hos pasienter behandlet med leflunomid. Så snart hud- og/eller slimhinnereaksjoner observeres, og som styrker mistanken om slike alvorlige reaksjoner, skal behandlingen med Arava og andre mulig assosierte medisiner avbrytes, og wash-out-prosedyre av leflunomid initieres straks. I slike tilfeller er en fullstendig wash-out meget viktig, og ny behandling med leflunomid er kontraindisert (se avsnitt 4.3).

Infeksjoner: Det er kjent at medisiner med immunsuppressive egenskaper kan føre til at pasienter blir mer mottagelige for infeksjoner og at disse kan få et mer alvorlig forløp. Infeksjoner kan derfor kreve tidlig og aggressiv behandling. Hvis alvorlige, ukontrollerte infeksjoner skulle forekomme, kan det bli nødvendig å seponere leflunomid og administrere en wash-out med kolestyramin som beskrevet ovenfor. Pasienter med tuberkulin-reaktivitet må følges nøye på grunn av risikoen for reaktivering av tuberkulose.

Interaksjoner: Forsiktighet må utvises når leflunomid gis sammen med legemidler, med unntak av NSAIDs, som metaboliseres av CYP2C9, slik som fenytoin, warfarin og tolbutamid.

Reproduksjon (anbefaling for menn): Det finnes ingen spesifikke data på risikoen for føtal toksisitet overført fra mannlig partner til kvinnelig partner. Dyrestudier har ikke blitt utført for å evaluere denne spesifikke risikoen. For å minimalisere eventuelle risikoer

bør menn som ønsker å bli far vurdere å seponere leflunomid og ta 8 g kolestyramin tre ganger daglig i 11 dager eller 50 g aktivt kull fire ganger daglig i 11 dager. I begge tilfeller måles deretter plasmakonsentrasjonen av A771726 for første gang. Deretter måles den igjen etter en periode på minst 14 dager. Hvis begge plasmakonsentrasjonene er under 0,02 mg/l, og etter en pause på minst tre måneder, er risikoen for føtal toksisitet veldig lav.

4.5 Interaksjoner

Et økt antall bivirkninger kan forekomme ved ny eller samtidig behandling med levertoksiske eller hematotoksiske legemidler, eller hvis leflunomidbehandlingen etterfølges av slike legemidler uten en wash-out-periode på forhånd (se også veiledning vedrørende kombinasjon med andre behandlinger, avsnitt 4.4). I en liten (n = 30) studie hvor leflunomid (10–20 mg daglig) ble gitt samtidig med metotreksat (10–25 mg ukentlig) så man en to–tre ganger økning i leverenzymer hos fem av 30 pasienter. Nivåene sank igjen hos alle pasientene, hos to ved fortsatt behandling med begge legemidlene og hos tre etter seponering av leflunomid. Over tre gangers økning ble observert hos fem andre pasienter. Alle disse tilfellene normaliserte seg også, to ved fortsettelse av begge legemidlene og tre etter seponering av leflunomid. Derfor anbefales en tettere monitorering av leverenzymer den første tiden etter bytte av legemiddel. Det ble ikke observert noen farmakokinetiske interaksjoner mellom leflunomid (10–20 mg daglig) og metotreksat (10–25 mg ukentlig) hos pasienter med reumatoid artritt. Det anbefales at pasienter som får leflunomid ikke behandles med kolestyramin eller aktivt kull, fordi dette fører til en rask og signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av A771726 (den aktive metabolitten til leflunomid; se også avsnitt 5). Det antas at mekanismen er avbrytelse av enterohepatisk kretsløp og/eller gastrointestinal dialyse av A771726. Hvis pasienten allerede bruker ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og/eller kortikosteroider, kan disse brukes videre etter oppstart av leflunomid.

Enzymene som er involvert i metaboliseringen av leflunomid og dets metabolitter er ikke nøyaktig klarlagt. En in vivo-interaksjonsstudie med cimetidin (uspesifikk cytokrom P450-hemmer) har ikke vist signifikant interaksjon. Etter samtidig administrering av en enkelt dose leflunomid til personer som fikk flere doser av rifampicin (uspesifikk cytokrom P450-inducer), økte maksimumnivåene av A771726 med ca. 40 %, mens AUC ikke ble endret signifikant. Virkningsmekanismen er ukjent. In vitro-studier tyder på at A771726 hemmer aktiviteten av cytokrom P450 2C9 (CYP2C9). Det ble ikke observert sikkerhetsproblemer i kliniske studier hvor leflunomid og NSAID-preparater med CYP2C9 metabolisering ble gitt samtidig. Forsiktighet bør utvises når leflunomid gis sammen med legemidler, andre enn NSAIDs, som metaboliseres via CYP2C9, slik som fenytoin, warfarin og tolbutamid. I en studie hvor leflunomid ble gitt sammen med en trifasisk p-pille inneholdende 30 µg etinyløstradiol til friske frivillige kvinner, ble ikke antikonsepsjonseffekten redusert, og A771726-farmakokinetikken var innenfor de forventede områdene.

Vaksinasjoner: Ingen kliniske data på effekten og sikkerheten av vaksinasjoner under leflunomidbehandling foreligger. Vaksinasjon med levende vaksiner er imidlertid ikke anbefalt. Den lange halveringstiden til leflunomid bør tas hensyn til hvis en overveier av å vaksinere med levende vaksine etter seponering av Arava.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Den aktive metabolitten av leflunomid, A771726, har teratogen effekt hos rotter og kaniner, og kan muligens forårsake fosterskade hos mennesker. Leflunomid skal ikke gis til gravide eller til fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon under behandling med leflunomid og for en viss periode etterpå (pause eller forkortet wash-out-periode; se nedenfor). Graviditet må utelukkes før leflunomidbehandlingen starter. Pasienten skal informeres om å kontakte lege hvis menstruasjonen er forsinket eller det er annet som kan tyde på graviditet, slik at graviditetstest kan utføres. Hvis graviditetstesten er positiv, må legen og pasienten diskutere risikoene ved graviditeten. Det er mulig at en hurtig senkning av plasmakonsentrasjonen av aktiv metabolitt, ved gjennomføring av nedenforstående beskrevne prosedyre for legemiddeleliminasjon, ved første tegn på uteblitt menstruasjon kan redusere leflunomidets mulige skadevirkning på fosteret. For å sikre at fosteret ikke blir eksponert for toksiske konsentrasjoner av A771726 (målet er konsentrasjon under 0,02 mg/l) anbefales en av følgende prosedyrer til kvinner som mottar leflunomid og som ønsker å bli gravide.

Pause: Plasmanivået av A771726 kan forventes å være over 0,02 mg/l i en lang periode. Konsentrasjonen kan forventes å synke til under 0,02 mg/l ca. to år etter seponering av leflunomid. Etter en 2-års pause, måles plasmakonsentrasjonen av A771726 for første gang. Deretter må plasmakonsentrasjonen måles igjen etter en periode på minst 14 dager. Hvis begge disse konsentrasjonene er under 0,02 mg/l, forventes ikke teratogen risiko. For ytterligere informasjon om denne testen, vennligst kontakt innehaver av markedsføringstillatelsen eller den lokale representanten (se avsnitt 7).

Wash-out-prosedyre: Etter seponering av leflunomid gis: 8 g kolestyramin tre ganger daglig i 11 dager, alternativt, 50 g aktivt kull fire ganger daglig i 11 dager. Selv etter en av ovenstående wash-out-prosedyrer er det før befruktning nødvendig med to separate tester med minst 14 dagers mellomrom og en pause på halvannen måned fra første gang plasmakonsentrasjonen er under 0,02 mg/l. Fertile kvinner bør informeres om at en pause på to år etter behandlingsstopp er nødvendig før de kan bli gravide. Hvis en pause på opp til ca. to år med sikker prevensjon anses som ikke praktisk gjennomførbart, kan en profylaktisk wash-out-prosedyre anbefales. Både kolestyramin og aktivt kull kan påvirke absorpsjonen av østrogener og progestogener slik at sikker prevensjon ikke kan garanteres med p-piller under wash-out-prosedyren med kolestyramin eller aktivt kull. Alternative prevensjonsmetoder anbefales.

Amming: Dyrestudier indikerer at leflunomid og dets metabolitter passerer over i brystmelk. Ammende skal derfor ikke bruke leflunomid.

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Ved bivirkninger som svimmelhet kan pasientens konsentrasjonsevne og reaksjonsevne svekkes. I slike tilfeller bør pasienten ikke kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Klassifisering av forventede frekvenser: Vanlig = 1–10 % av pasientene; mindre vanlige = 0,1–1 % av pasientene; sjeldne = 0,01–0,1 % av pasientene; veldig sjeldne = 0,01 % av pasientene eller færre.

Kardiovaskulær: Vanlige: økning av blodtrykket (vanligvis mild).

Gastrointestinalt, lever: Vanlige: diaré, kvalme, oppkast, anoreksi, påvirkning av munnslimhinnen (f.eks. aftøs stomatitt, munnsår), abdominalsmerter, forhøyede leverparametre (transaminaser, sjeldnere gamma-GT, alkalisk fosfatase, bilirubin). Sjeldne: alvorlig leverfunksjonsforstyrrelse.

Metabolske og ernæringsmessige forstyrrelser: Vanlige: vekttap (vanligvis ubetydelig). Mindre vanlige: hypokalemi.

Nervesystemet: Vanlige: hodepine, svimmelhet, asteni, parestesi. Mindre vanlige: smaksforstyrrelser, angst.

Muskelskjelett: Vanlige: tenosynovitt. Mindre vanlige: seneruptur.

Hud og hår: Vanlige: økt hårtap, eksem, tørr hud. Veldig sjeldne: Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erytema multiforme.

Allergi: Vanlige: milde allergiske reaksjoner, utslett (inkludert makulopapuløst utslett), pruritus. Mindre vanlige: urticaria. Veldig sjeldne: alvorlige nafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner.

Blod- og lymfesystemet: Vanlige: leukopeni (leukocytter > 2 G/l). Mindre vanlige: anemi, mild trombocytopeni (trombocytter < 100 G/l). Sjeldne: eosinofili, leukopeni (leukocytter < 2 G/l), pancytopeni (antakelig via antiproliferat mekanisme). Veldig sjeldne: agranulocytose. Nylig eller samtidig behandling eller sammenhengende bruk av potensielle myelotoksiske midler kan være assosiert med økt risiko for hematologiske effekter. Den totale forekomsten av infeksjoner kan øke (særlig rhinitt, bronkitt og pneumoni). Immunsuppressive legemidler er kjent for å øke mottakeligheten for infeksjoner (se også avsnitt 4.4). Risiko for malignitet, særlig lymfoproliferative sykdommer er økt under behandling med visse immunsuppressive legemidler. Mild hyperlipidemi kan forekomme. Urinsyrenivået går vanligvis ned. Laboratoriefunn som anses å være uten klinisk relevans omfatter mindre økning i LDH og CK. Mild hypofosfatemi er uvanlig. Marginal (reversibel) nedsettelse av sædkvalitet, totalt sædantall og hurtig progressiv bevegelighet kan ikke utelukkes. Den aktive metabolitten til leflunomid, A771726, har en lang halveringstid, vanligvis en–fire uker. Hvis en alvorlig bivirkning av leflunomid skulle forekomme, eller hvis A771726 av annen årsak må fjernes raskt fra kroppen, skal retningslinjene for wash-out-prosedyre beskrevet i avsnitt 4.4 følges. Prosedyren kan repeteres dersom klinisk nødvendig. Ved mistanke om alvorlige immunologiske/allergiske reaksjoner som Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse, er fullstendig wash-out absolutt nødvendig.

4.9 Overdosering

Symptomer: Det foreligger ingen erfaring med overdose eller forgiftning med leflunomid hos mennesker. Leflunomid 100 mg daglig i 14 dager ble undersøkt på 10 friske frivillige. To av dem ble trukket ut av studien etter en uke på grunn av stigende transaminaser.

Behandling: Ved overdose eller forgiftning anbefales det å gi kolestyramin eller aktivt kull for å fremskynde utskillelsen. Kolestyramin gitt peroralt i en dose på 8 g tre ganger daglig i 24 timer til tre friske frivillige, reduserte plasmanivået av A771726 med ca. 40 % i løpet av 24 timer og med 49 % - 65 % i løpet av 48 timer. Administrering av aktivt kull (pulver blandet ut til en suspensjon), enten peroralt eller via sonde (50 g hver 6. time i 24 timer), har vist seg å redusere plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten A771726 med 37 % i løpet av 24 timer og med 48 % i løpet av 48 timer. Disse wash-out-prosedyrene kan gjentas hvis klinisk nødvendig.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC kode

M 01 CD.

5.1 Farmakodynamikk

Farmakoterapeutisk gruppe: immunmodulator,

Human farmakologi: Leflunomid er et sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel med antiproliferative egenskaper.

Dyrefarmakologi: Leflunomid er effektivt i dyremodeller av artritt og andre autoimmune sykdommer og transplantasjon, særlig hvis det gis i løpet av sensibiliseringsfasen. Det har immunmodulerende/immunsuppressive karakteristika, virker som et antiproliferativt middel og har antiinflammatoriske egenskaper. Leflunomid har i dyremodeller vist best beskyttende effekt på autoimmune sykdommer når det blir gitt tidlig i sykdomsforløpet. In vivo blir leflunomid raskt og nærmest fullstendig metabolisert til A771726 som er aktivt in vitro og som antas å være ansvarlig for den terapeutiske effekten.

Virkningsmekanisme: A771726, den aktive metabolitten til leflunomid, inhiberer det humane enzymet dihydroorotatdehydrogenase (DHODH) og viser antiproliferativ aktivitet.

Kliniske studier: Effekten av Arava i behandlingen av reumatoid artritt er vist i fire kontrollerte studier (en i fase II og tre i fase III). I fase II-studien, studie YU203, ble 402 personer med aktiv reumatoid artritt randomisert til placebo (n = 102), leflunomid 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) eller 25 mg daglig (n = 104). Behandlingen varte i seks måneder. Alle leflunomidpasientene i fase III-studiene fikk en initialdose på 100 mg i tre dager. I studie MN301 ble 358 personer med aktiv reumatoid artritt randomisert til leflunomid 20 mg daglig (n = 133), sulfasalazin 2 g daglig (n = 133) eller placebo (n = 92). Behandlingen varte i seks måneder. Studie MN303 var en valgfri 6-måneders blindet fortsettelse av MN301 uten placeboarmen, hvilket ga en 12 måneders sammenligning av leflunomid og sulfasalazin. I studie MN302 ble 999 personer med aktiv reumatoid artritt randomisert til leflunomid 20 mg daglig (n = 501) eller metotreksat 7,5 mg per uke økende til 15 mg per uke (n = 498). Folattilskudd var valgfritt og ble bare benyttet av 10 % av pasientene. Behandlingen varte i 12 måneder. I studie US301 ble 482 personer med aktiv reumatoid artritt randomisert til leflunomid 20 mg daglig (n = 182), metotreksat 7,5 mg per uke økende til 15 mg per uke (n = 182) eller placebo (n = 118). Alle pasienter fikk folat 1 mg to ganger daglig. Behandlingen varte 12 måneder.

Resultater fra kliniske studier: Leflunomid med en daglig dose på minst 10 mg (10–25 mg i studie YU203, 20 mg i studiene MN301 og US301) var statistisk signifikant bedre enn placebo når det gjaldt å redusere tegn og symptomer på reumatoid artritt i alle tre placebo-kontrollerte studier. ACR (American College of Rheumatology) responsratene i studie YU203 var 27,7 % for placebo, 31,9 % for 5 mg, 50,5 % for 10 mg og 54,5 % for 25 mg daglig. I fase III-studiene var ACR responsratene for leflunomid 20 mg/dag versus placebo 54,6 % versus 28,6 % (studie MN301) og 49,4 % versus 26,3 % (studie US301). Etter 12 måneder med aktiv behandling var ACR responsratene hos leflunomidpasientene 52,3 % (studie MN301/303), 50,5 % (studie MN302) og 49,4 % (studie US301) sammenlignet med 53,8 % (studie MN301/303) hos sulfasalazinpasienter, 64,8 % (studie MN302) og 43,9 % (studie US301) hos metotreksatpasienter. I studie MN302 hadde leflunomid signifikant mindre effekt enn metotreksat. Imidlertid ble det ikke observert signifikante forskjeller mellom leflunomid og

metotreksat når det gjaldt de primære effektparametrene i studie US301. Ingen forskjeller ble observert mellom leflunomid og sulfasalazin (studie MN301). Effekten av leflunomidbehandling ble observert innen en måned, og den stabiliserte seg innen tre–seks måneder og fortsatte gjennom behandlingsforløpet.

5.2 Farmakokinetikk

Leflunomid omdannes hurtig til den aktive metabolitten A771726 via first-pass-metabolisme (ringåpning) i tarmveggen og leveren. I en studie med radioaktivt merket ^{14}C-leflunomid hos tre friske frivillige, gjenfant man ikke uomdannet leflunomid i plasma, urin eller feces. I andre studier er uomdannet leflunomid sjeldent gjenfunnet i plasma, og da i plasmakonsentrasjoner i ng/ml. A771726 var den eneste radiomerkede metabolitten som ble gjenfunnet i plasma. Denne metabolitten er ansvarlig for så å si all in vivo aktiviteten til Arava.

Absorpsjon: Ekskresjonsdata fra ^{14}C-studien indikerte at minst cirka 82–95 % av dosen blir absorbert. Tiden til maksimal plasmakonsentrasjon av A771726 nås meget varierende; maksimale plasmakonsentrasjoner kan forekomme mellom 1–24 timer etter inntak av en enkelt dose. Leflunomid kan tas i forbindelse med måltid siden absorpsjonen er uendret, uavhengig av om pasienten er fastende eller ei. På grunn av den meget lange halveringstiden til A771726 (ca. to uker) ble det i kliniske studier brukt en startdose på 100 mg i tre dager for raskt å oppnå steady state plasmakonsentrasjoner av A771726. Uten en startdose ville det tatt nærmere to måneder å oppnå steady state plasmakonsentrasjoner. I flerdosestudier med pasienter med reumatoid artritt var de farmakokinetiske parametrene for A771726 lineære i doseringsintervallet 5–25 mg. I disse studiene var den kliniske effekten tett relatert til plasmakonsentrasjonen av A771726 og til den daglige dosen av leflunomid. Ved et dosenivå på 20 mg/døgn er den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen av A771726 ved steady state cirka 35 mg/ml. Ved steady state akkumulerer plasmakonsentrasjonene 33–35 ganger sammenlignet med enkeltdose.

Distribusjon: I humant plasma er A771726 i uttalt grad proteinbundet (albumin). Den ubundne fraksjonen av A771726 er cirka 0,62 %. Bindingen av A771726 er lineær i det terapeutiske konsentrasjonsområdet. Binding av A771726 syntes å være litt redusert og mer variabel i plasma fra pasienter med revmatoid artritt eller kronisk nyreinsuffisiens. Den uttalte proteinbindingen av A771726 kan føre til fortrengning av andre legemidler med høy proteinbinding. In vitro-studier på plasmaproteinbindingsinteraksjoner med warfarin ved klinisk relevante konsentrasjoner, viste imidlertid ingen interaksjoner. Tilsvarende studier viste at ibuprofen og diklofenak ikke fortrengte A771726, mens den ubundne fraksjonen av A771726 økte to–tre ganger ved tilstedeværelse av tolbutamid. A771726 fortrengte ibuprofen, diklofenak og tolbutamid, men den ubundne fraksjonen av disse legemidlene økte kun med 10–50 %. Det finnes ingen indikasjoner på at disse effektene er klinisk relevante. I overensstemmelse med den uttalte proteinbindingen, har A771726 et lite distribusjonsvolum (cirka 11 liter). Det skjer ikke fortrinnsberettiget opptak i erytrocytter.

Metabolisme: Leflunomid er metabolisert til en primær (A771726) og mange mindre vesentlige metabolitter, inkludert TFMA (4-trifluormetylanilin). Den metabolske biotransformasjonen av leflunomid til A771726 og påfølgende metabolisering av A771726 kontrolleres ikke av ett enkelt enzym, og har vist seg å finne sted i mikrosomale og cytosoliske cellulære fraksjoner. Interaksjonsstudier med cimetidin (uspesifikk cytokrom P450-hemmer) og rifampicin (uspesifikk cytokrom P450-inducer), tyder på at CYP enzymer in vivo kun i liten grad er involvert i metaboliseringen av leflunomid.

Eliminasjon: Eliminasjon av A771726 er langsom og karakterisert av en tilsynelatende clearance på cirka 31 ml/time. Eliminasjonshalveringstiden hos pasient er cirka to uker. Etter administrering av en radiomerket dose av leflunomid, ble radioaktiviteten utskilt i like mengder i feces, sannsynligvis via biliær eliminasjon, og i urinen. A771726 var fortsatt detekterbart i urin og feces 36 dager etter en enkel administrering. Hovedmeta-bolittene i urin var glukuronidprodukter dannet fra leflunomid (hovedsakelig oppsamlet i tiden 0–24 timer) og et oksanilderivat dannet fra A771726. Hovedmetabolitten i feces var A771726.

Administrering av en peroral suspensjon av aktivt kull eller kolestyramin fører til en rask og signifikant økning av eliminasjonen av A771726 og fall i plasmakonsentrasjonen hos mennesker (se avsnitt 4.9). Dette antas å skyldes en gastrointestinal dialysemekanisme og/eller en avbryting av enterohepatisk kretsløp.

Farmakokinetikk ved nyreinsuffisiens: Leflunomid administrert som en enkeltdose på 100 mg ble gitt til tre hemodialysepasienter og til tre pasienter i kontinuerlig peritonealdialyse (CAPD). Ved hemodialysen ble A771726 fjernet noe raskere og med kortere halveringstid. De farmakokinetiske parametre hos de tre CAPD-pasientene svarte til verdiene hos friske frivillige.

Farmakokinetikk ved leverinsuffisiens: Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende behandling av pasienter med nedsatt leverfunksjon. Den aktive metabolitten A771726 er i høy grad proteinbundet og elimineres via hepatisk metabolisering og biliær sekresjon. Disse prosessene kan muligens påvirkes av hepatisk dysfunksjon.

Påvirkning av alder: Farmakokinetikk hos personer under 18 år er ikke undersøkt. Farmakokinetiske data på eldre (> 65 år) er begrenset, men svarer til farmakokinetikken hos yngre voksne.

5.3 Preklinikk

Leflunomid, administrert peroralt og intraperitonealt, har blitt studert i akutte toksisitetsstudier på mus og rotter. Gjentatt peroral administrering av leflunomid til mus i opp til tre måneder, til rotter og hunder i opp til seks måneder og til aper i opp til en måned, viste at målorganene for toksisitet hovedsakelig var benmarg, blod, gastrointestinaltraktus, hud, milt, thymus og lymfeknuter. De primære effekter er anemi, leukopeni, redusert trombocyttall og panmyelopati, hvilket gjenspeiler forbindelsens primære virkningsmekanisme (hemming av DNA-syntesen). Hos rotter og hunder ble det funnet Heinz-legemer og/eller Howell-Jollys legemer. Andre effekter funnet på hjerte, lever, cornea og luftveiene kan forklares som infeksjoner grunnet immunsuppresjon. Toksisitet på dyr ble sett ved doser ekvivalente til terapeutiske doser til mennesker.

Leflunomid er ikke mutagent. Den mindre metabolitten TFMA (4-trifluormetylanilin) har imidlertid forårsaket klastogenisitet og punktmutasjoner in vitro, mens det foreligger utilstrekkelig informasjon på dets potensielle mulighet for også å utøve denne effekten in vivo.

I en karsinogenisitetsstudie på rotter viste leflunomid ikke karsinogent potensiale. I en karsinogenisitetsstudie på mus ble det observert en økt forekomst av malignt lymfom hos hanner i den gruppen som fikk høyeste dose. Dette ble antatt å være på grunn av leflunomidets immunsuppressive aktivitet. Hos hunnmus ble det observert en doseavhengig økt forekomst av bronkiole-alveolære adenomer og lungekarsinomer. Betydningen av disse funnene på

mus for den kliniske bruken av leflunomid er usikker. Leflunomid er ikke antigent i dyremodeller. Leflunomid er embryotoksisk og teratogent hos rotter og kaniner ved doser i det terapeutiske doseintervallet til mennesker, og i toksisitetsforsøk med gjentatt dosering er det sett bivirkninger på de mannlige forplantingsorganer. Fertiliteten ble ikke nedsatt.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjernen: maisstivelse, povidon, krysspovidon, vannfri kolloidal silika, magnesiumstearat, laktosemonohydrat. Filmdrasjering: talkum, hypromellose, titandioksid E171, gult jernoksid E172 (kun i 20 mg tabletter), makrogol 8000.

6.2 Blandbarhet

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

To år oppbevart ved romtemperatur opptil 25 °C.

6.4 Oppbevaring

Oppbevares ved romtemperatur opptil 25 °C. Kan utsettes for temperaturer opptil 40 °C i korte perioder. Beskyttes mot fuktighet.

6.5 Pakning

10 og 20 mg: vidhalset HDPE-boks, 100 ml med skrukork, med forseglingsring og integrert tørkemiddel beholder. Pakningsstørrelser: 100 tabletter (10 mg), 30 og 100 tabletter (20 mg).

100 mg: aluminium/aluminium blister. Pakningsstørrelser: 3 tabletter.

6.6 Tilberedning

Ingen spesielle forholdsregler.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Tyskland.

8. MT-nr.

98-2606/98-2607/98-2608

9. MT-dato første gang/siste fornyelse

2000-04-07

10. Oppdateringsdato

2000-03-29

CETROTIDE «Asta Medica», cetroreliks

Ny LHRH-antagonist. Marknadsført 2000-05-01.

Den aktive substansen av Cetrotide er cetroreliks, eit dekapeptid som er ein LHRH-antagonist. Substansen blir kompetitivt bunden til LHRH-reseptorar i hypofysen og hemmar frisettinga av LH og i mindre omfang også FSH frå hypofysen, som sekundært leier til minska nivå av kjønnshormon hos både menn og kvinner. Hos kvinner utsett Cetrotide LH-prosessen og dermed ovulasjonen. Dokumentasjonen trekker bruken av prevensjon av prematur ovulasjon i samband med fertilitetsbehandling. Ved ovulasjonsstimulerande behandling blir ikkje frigjeringa av FSH og østrogen hemma. Hemminga er doseavhengig utan den initiale auken av gonadotropinfrisetting som viser seg ved agonistbehandling og underhålls ved kontinuerlig behandling.

Vurdering

Cetrotide er den første LHRH-antagonisten som blir registert, men effekten på ovulasjonen og biverknaden stemmer stort sett overens med LHRH-agonistene. Kortare tid for nedregulering av gonadotropinfrigjeringa er ei føremon, samt fråveret av den initiale gonadotropinfrigjeringa ein får med LHRH-agonistar. Oppnådde graviditetar verkar dårlegare enn med LHRH-agonistar.

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

Cetrotide 0,25 mg/Cetrotide 3 mg.

2. Virkestoff og styrke

Cetroreliksacetat 0,26–0,27 mg/3,12–3,24 mg, tilsvarende cetroreliks 0,25 mg/cetroreliks 3 mg som acetat. Etter rekonstituering med væsken til injeksjonsoppløsning, er konsentrasjonen av cetroreliks 0,25 mg/ml/1 mg/ml. Hjelpestoffer, se punkt 6.1.

3. Legemiddelform

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning. Reseptstatus: Reseptpliktig i gruppe C.

4. Kliniske egenskaper

4.1 Indikasjon

Forebygging av prematur ovulasjon hos pasienter som gjennomgår en kontrollert ovarial stimulering før egguthenting og assistert befruktning.

4.2 Dosering

Forskrivningsregel: Cetrotide 0,25 mg/3 mg skal bare forskrives av spesialister på indikasjonsområdet.

Cetrotide 0,25 mg administreres ved subkutan injeksjon i nedre bukvegg. Injeksjonsstedet bør varieres fra dag til dag. Cetrotide 0,25 mg kan administreres av pasienten selv etter tilstrekkelig instruksjon av lege. For bruksanvisning og håndtering, se punkt 6.6. Innholdet i en injeksjonsflaske (0,25 mg cetroreliks) skal administreres en gang daglig, ved 24 timers intervaller enten om morgenen eller om kvelden.

Ved bruk om morgenen: Behandling med Cetrotide 0,25 mg skal starte dag 5 eller 6 i ovulasjonsstimu-leringen (ca. 96–120 timer etter påbegynt ovulasjonsstimulering) med urinbaserte eller rekombinante gonadotropiner. Behandlingen skal fortsette gjennom hele gonadotropin-behandlingsperioden, inkludert dagen for ovulasjonsinduksjon.

Ved bruk om kvelden: Behandling med Cetrotide 0,25 mg skal starte dag 5 i ovulasjonsstimuleringen (ca. 96–108 timer etter påbegynt ovulasjonsstimulering) med urinbaserte eller rekombinante gonadotropiner. Behandlingen skal fortsette gjennom hele gonadotropinbehandlingsperioden fram til kvelden før dagen for ovulasjonsinduksjon.

Cetrotide 3 mg skal bare forskrives av spesialister på indikasjonsområdet. Cetrotide 3 mg administreres ved subkutan injeksjon i nedre bukvegg. Cetrotide 3 mg kan administreres av pasienten selv etter tilstrekkelig instruksjon av lege. For bruksanvisning og håndtering, se punkt 6.6. Innholdet i en injeksjonsflaske (3 mg cetroreliks) skal administreres dag 7 i ovulasjonsstimuleringen (ca. 132–144 timer etter påbegynt ovulasjonsstimulering) med urinbaserte eller rekombinante gonadotropiner. Dersom follikkelmodningen ikke tillater ovulasjonsinduksjon dag 5 etter injeksjon av Cetrotide 3 mg, administreres ytterligere 0,25 mg cetroreliks (Cetrotide 0,25 mg) 1 gang daglig med start 96 timer etter injeksjon av Cetrotide 3 mg og fram til den dagen ovulasjon induseres.

4.3 Kontraindikasjoner

Hypersensitivitet overfor cetroreliksacetat, eksogene peptidhormoner eller mannitol. Graviditet og amming. Postmenopausale kvinner. Pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyre- og leverfunksjon.

4.4 Forsiktighetsregler

Under eller etter ovulasjonsstimulering kan et ovarielt hyperstimuleringssyndrom opptre. Dette må betraktes som en inkludert risiko ved ovulasjonsstimulering med gonadotropiner. Et ovarielt hyperstimuleringssyndrom skal behandles symptomatisk, f. eks. med hvile, intravenøse elektrolytter/kolloider og med heparin. Støtte ved lutealfasen skal gis i overensstemmelse med den praksis som gjelder ved fertilitetsklinikken. Det er hittil begrenset erfaring med behandling med Cetrotide 0,25 mg/Cetrotide 3 mg ved gjentatt ovulasjonsstimulering. Cetrotide 0,25 mg/Cetrotide 3 mg skal derfor bare gis ved gjentatte sykluser etter grundig vurdering av risiko/nytte.

4.5 Interaksjoner

In vitro studier har vist at det sannsynligvis ikke skjer interaksjoner med legemidler som metaboliseres av cytokrom P450 eller som glukuronideres eller konjugeres på annen måte. Muligheten for interaksjoner med vanlige brukte legemidler kan likevel ikke utelates helt.

4.6 Graviditet og amming

Cetroreliks er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner). Den LHRH-antagonistiske effekten indikerer at cetroreliks kan være skadelig for svangerskapet, fosteret og det nyfødte barnet. Dyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3 Preklinikk) Cetroreliks må ikke brukes under graviditet. Cetroreliks er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner). Cetroreliks må ikke brukes under amming.

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Med tanke på den farmakologiske profilen er det usannsynlig at cetroreliks påvirker pasientens evne til å kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Milde og forbigående reaksjoner på injeksjonsstedet, f. eks. erytem, kløe og hevelse. Det har av og til blitt rapportert systemiske bivirkninger, f. eks. kvalme og hodepine. Et enkelt tilfelle av pruritus har også blitt rapportert ved behandling med cetroreliks. En alvorlig hypersensitivitetsreaksjon, assosiert med hoste, utslett og hypotensjon, ble observert i en pasient etter syv måneders behandling av eggstokk-kreft med cetroreliks (10 mg/dag). Det var ingen tegn på reaksjonen etter 20 minutter. En årsakssammenheng kunne ikke utelukkes. Ovarielt hyperstimuleringssyndrom kan opptre som en risiko forbundet med ovulasjonsstimuleringen (se punkt 4.4 Forsiktighetsregler).

4.9 Overdosering

Overdosering hos mennesker kan føre til forlenget varighet av effekt, men det er usannsynlig at overdosering kan assosieres med akutte toksiske effekter. I studier av akutt toksisitet hos gnagere ble det observert ikke-spesifikke toksiske symptomer etter intraperitoneal administrering av cetroreliksdoser mer enn 200 ganger høyere enn den farmakologiske effektive dosen etter subkutan administrering.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

H01C C02 LHRH-antagonist.

5.1 Farmakodynamikk

Cetroreliks er en LHRH (luteinising hormone releasing hormone)-antagonist. LHRH bindes til hypofysecellenes membranreseptorer. Cetroreliks konkurrerer med endogent LHRH om binding til disse reseptorene. På denne måten kontrollerer cetroreliks sekresjonen av gonadotropiner (LH og FSH). Cetroreliks gir en doseavhengig hemming av sekresjonen av LH og FSH fra hypofysen. Den hemmende effekten inntrer praktisk talt umiddelbart og vedlikeholdes gjennom kontinuerlig behandling, uten innledende stimulerende effekt. Hos kvinner forsinker cetroreliks LH-prosessen og påfølgende ovulasjon. Varigheten av effekt for cetroreliks er doseavhengig hos kvinner som gjennomgår ovulasjonsstimulering. Varigheten av effekt etter en enkeltdose på 3 mg cetroreliks er beregnet til minst fire dager. På dag 4 var hemmingen ca. 70 %. Ved en dose på 0,25 mg pr. injeksjon, vil gjentatte injeksjoner hver 24. time vedlikeholde effekten av cetroreliks. I kliniske utprøvinger ble Cetrotide 0,25 mg/Cetrotide 3 mg anvendt sammen med humant menopausalt gonadotropin (HMG). Begrenset erfaring med rekombinant FSH antyder imidlertid lignende effekt. Både hos dyr og mennesker var cetroreliks hormonantagonistiske effekter helt reversible etter avsluttet behandling.

5.2 Farmakokinetikk

Cetroreliks absolutte biotilgjengelighet etter subkutan administrering er ca. 85 %. Total plasmaclearance og renal clearance er henholdsvis 1,2 ml x min^{-1} x kg^{-1} og 0,1 ml x min^{-1} x kg^{-1}. Distribusjonsvolumet ($V_{d, area}$) er 1,11 x kg^{-1}. Den gjennomsnittlige terminale halveringstiden etter intravenøs og subkutan administrering er

henholdsvis ca. 12 timer og 30 timer, noe som viser effekten av absorpsjonsprosessene ved injeksjonsstedet. Subkutan administrering av enkeltdoser (0,25 mg–3 mg cetroreliks) og også daglige doser i løpet av 14 dager viser lineær kinetikk.

5.3 Preklinikk

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet. De effektene som ble observert skyldtes substansens farmakologiske aktivitet, senking av hormonnivået. Ingen karsinogenitetsstudier er utført. Cetroreliks induserte en doseavhengig nedgang i fertilitet, reproduksjon og drekrighet i hunnrotter, og nedgang i fertilitet i hannrotter. Ingen behandlingsrelaterte abnormaliteter ble observert i avkom til behandlede rotter og kaniner.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol, vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikelighet/må ikke blandes med

Cetroreliks er uforlikelig med mange bestanddeler i vanlige væsker for parenteral bruk og bør derfor kun løses opp i vann for bruk til injeksjon.

6.3 Holdbarhet

To år. Må brukes umiddelbart etter rekonstituering.

6.4 Oppbevaring

Oppbevares ved romtemperatur, men ikke over 25 °C. Oppbevars i ytterkartongen.

6.5 Pakning

0,25 mg: pakning med ett eller syv Type I glasshetteglass, som hver inneholder 55,7 mg pulver til injeksjonvæske, oppløsning, forseglet med en gummipropp. 3 mg: pakning med 1 Type I glass hetteglass som inneholder 167,7 mg pulver til injeksjonvæske, oppløsning, forseglet med en gummipropp.

I tillegg, for hver injeksjonsflaske, inneholder pakningen: en ferdigfylt sprøyte (Type I glass-beholder lukket med gummipropp) med 1 ml/3ml vann til injeksjonvæsker en injeksjonsnål (20 gauge), en hypoderm injeksjonsnål (27 gauge) og to kompresser med alkohol.

6.6 Tilberedning

Cetrotide 0,25 mg/Cetrotide 3 mg skal bare rekonstitueres med medfølgende oppløsningsmiddel og dette skal skje med en lett, roterende bevegelse. Kraftig risting, med dannelse av bobler, skal unngås. Dersom oppløsningen inneholder partikler eller er uklar, skal den ikke benyttes. Trekk ut hele innholdet i hetteglasset. Dette garanterer at pasienten får en dose på minst 0,23 mg cetroreliks/2,82 mg cetroreliks. Anvend oppløsningen umiddelbart etter tillaging.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

ASTA Medica Aktiengesellschaft, An der Pikardie 10, D-01277 Dresden, Tyskland.

8. MT-nr.

98-5731

9. MT-dato første gang/siste fornyelse

2000-01-24

10.Oppdateringsdato

2000-02-25

DIPEPTIVEN «Fresenius», glutamin

Nytt ernæringspreparat. Markedsført 2000-03-01.

1. Preparatets navn

Dipeptiven.

2. Virkestoff og styrke

N(2)-L-alanyl-L-glutamin 200 mg/ml. 100 ml inneholder: 20 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin (= 8,20 g L-alanin, 13,46 g L-glutamin).

3. Legemiddelform

Konsentrat til infusjonsvæske. Reseptgruppe: C.

4. Kliniske egenskaper

4.1 Indikasjon

Tilstander som krever tilførsel av glutamin som en del av intravenøs ernæringsterapi. Dette gjelder f.eks. hyperkatabole og hypermetabole tilstander.

4.2 Dosering

Dosen skal individualiseres. Konsentratet skal tilsettes en kompatibel infusjonsløsning som inneholder aminosyrer før tilførsel, og gis som intravenøs infusjon. Blandede løsninger med en osmolaritet > 800 mOsmol/l bør gis via sentral vene. Doseringen er avhengig av graden av den katabole tilstanden og aminosyrebehovet. En maksimal daglig dose på 2 g aminosyrer/kg kroppsvekt bør ikke overskrides ved parenteral næringstilførsel. Ved denne beregningen skal det tas hensyn til tilførselen av alanin og glutamin via Dipeptiven; andelen aminosyrer som tilføres via Dipeptiven må ikke overskride 20 % av den totale aminosyretilførselen.

Dosering per døgn: 1,5–2,0 ml Dipeptiven/kg kroppsvekt (svarer til 0,3–0,4 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin per kg kroppsvekt). For en pasient på 70 kg tilsvarer dette 100–140 ml Dipeptiven.

Maksimal dosering per døgn: 2,0 ml (tilsvarende 0,4 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin) Dipeptiven per kg kroppsvekt. Disse doseringsanvisninger gir følgende blandingsforhold for aminosyretilførsel ved intravenøs ernæring: Ved et aminosyrebehov på 1,5 g/kg kroppsvekt/døgn: 1,2 g aminosyrer + 0,3 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin per kg kroppsvekt/døgn. Ved et aminosyrebehov på 2 g/kg kroppsvekt/døgn: 1,6 g aminosyrer + 0,4 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin per kg kroppsvekt/døgn. Infusjonshastigheten er avhengig av infusjonsløsningen og bør ikke overskride 0,1 g aminosyrer/kg kroppsvekt per time. Tilberedning: Se punkt 6.6. Behandlingstiden bør ikke overstige tre uker.

4.3 Kontraindikasjoner

Dipeptiven skal ikke gis til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 25 ml/minutt), alvorlig leverinsuffisiens, alvorlig metabolsk acidose eller ved overømfintlighet mot noen av innholdsstoffene.

4.4 Forsiktighetsregler

Hos pasienter med leverinsuffisiens anbefales regelmessig monitorering av leverfunksjonsparametre. Man bør hos disse pasientene starte med lav dose (0,4-0,5 g aminosyrer/kg kroppsvekt/døgn), deretter gradvis økning under kontroll av pasientens cerebrale funksjon. Dipeptiven anbefales foreløpig ikke til barn, gravide eller ammende, da utilstrekkelige data foreligger for disse gruppene. Elektrolytter, osmolaritet, væskebalanse, syre-base-status og leverprøver (alkalisk fosfatase, transaminaser) bør kontrolleres, likedan eventuelle symptomer på hyperammonemi. Valget av administrering i perifer eller sentral vene er avhengig av blandingens osmolaritet. Tolerabel grense ved perifer infusjon er vanligvis 800 mOsmol/l, men variasjoner kan forekomme avhengig av pasientens tilstand, alder, samt de perifere venenes tilstand. Erfaring med administrering av Dipeptiven i lengre perioder enn ni dager er begrenset.

4.5 Interaksjoner

Interaksjoner er ikke rapportert til nå.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Risiko over bruk under graviditet hos menneske er ikke klarlagt. Studier med rotter indikerer ingen reproduksjonstoksiske effekter.

Amming: Risiko ved bruk under amming er ikke klarlagt.

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Ingen kjente bivirkninger ved korrekt administrering. I likhet med andre infusjonsoppløsninger kan altfor høy infusjonshastighet føre til frysninger, kvalme og brekninger. I slike tilfeller skal tilførselen umiddelbart avbrytes.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

B 05 B A 01

5.1 Farmakodynamikk

Farmakoterapeutisk gruppe: Parenteral ernæring av glutamin.

Virkningsmekanisme: Dipeptidet N(2)-L-alanyl-L-glutamin spaltes etter intravenøs tilførsel til glutamin og alanin. Dette gir mulighet for å tilføre glutamin med infusjonsløsninger for parenteral ernæring.

Farmakodynamiske effekter: De frigjorte aminosyrene transporteres som næringsstoffer til de respektive aminosyrelagringsstedene, der de metaboliseres alt etter organismens behov. Mange sykdomstilstander som krever parenteral ernæring fører til tømming av glutaminlagre, noe som kan motvirkes av glutaminholdig næringsterapi.

5.2 Farmakokinetikk

Absorpsjon/distribusjon/biotransformasjon: Etter infusjon spaltes N(2)-L-alanyl-L-glutamin raskt til alanin og glutamin. De frigjorte aminosyrene transporteres som næringsstoffer til de respektive aminosyrelagringsstedene, der de metaboliseres alt etter organismens behov.

Eliminasjon: Hos menneske beregnes halveringstiden til mellom 2,4 og 3,8 minutter (ved alvorlig nyreinsuffisiens 4,2 minutter) og plasmaclearance til mellom 1,6 og 2,7 l/minutt. Eliminasjonen av dipeptidet følges av en ekvimolar økning av tilsvarende frie aminosyrer. Hydrolyse foregår sannsynligvis kun ekstracellulært. Renal eliminasjon av N(2)-L-alanyl-L-glutamin ved konstant infusjon er under 5 % og tilsvarer dermed aminosyrer som gis via infusjon.

5.3 Preklinikk

Akutt og subkronisk toksisitet: En serie dosefinningstester er utført på hunder og rotter over 1–7 dager. Hos rotte oppstod toniske spasmer, hyperventilering og død etter infusjon av 50 ml/kg kroppsvekt med en løsning på 10 %, 15 %, 20 % og 30 % av N(2)-L-alanyl-L-glutamin over 4 timer/dag. En infusjon av 50 ml/kg kroppsvekt med en løsning på 10 % (5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvekt) resulterte i nekrotiske områder ved injeksjonsstedet, redusert kroppsvekt og gulfarging av nyrene hos rotte (infusjonshastighet seks timer/dag) og forbigående økning av hjertefrekvensen hos hund (infusjonshastighet åtte timer /dag). Langtidsstudier ble utført på hund (infusjonshastighet åtte timer/dag) og på rotte (infusjonshastighet seks timer/dag) med 0,5 g og 1,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvekt per dag gitt intravenøst over 13 uker og med 4,5 N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvekt per dag gitt intravenøst over seks uker. Hos hund oppstod brekninger. Ved den høyeste doseringen ble toniske eller tonisk/kloniske kramper, økt spyttutskillelse, ataksi, sedering og manglende evne til å stå oppreist observert. Mutagent og tumoro-gent potensiale: Studier in vitro og in vivo har ikke vist tegn til mutagene effekter. Studier av tumorogent potensiale har ikke blitt utført. Karsinogene effekter forventes ikke å opptre. Reproduksjonstoksisitet: Dyrestudier har ikke vist tegn til teratogene eller andre embryotoksiske, peri- og postnatale skader ved en dosering opp til 1,6 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvekt per dag.

Lokal toleranse: Gjentatte infusjoner gitt intravenøst av N(2)-L-alanin-L-glutamin (5 og 10 % løsning) over 13 uker ga intoleranse-reaksjoner ved infusjonsstedet (hevelse, misfarging, nekrose) hos rotter og hunder fra 0,5 g/kg kroppsvekt og oppover. Histo-patologisk så man hos rotte substansinduserte inflammatoriske reaksjoner med mild til fullt utviklet purulent nekrotiserende dermatitt og osteomalaci i halevirvelen, tromboflebitt og periflebitt. Hos hund ble det observert perivaskulære inflammatoriske reak-sjoner og, i enkelte tilfeller, karokklusjoner. Studier på lokal tole-ranse utført på hund etter en enkel, intraarteriell, paravenøs og intramuskulær tilførsel viste ingen tegn til uventede intoleranse-reaksjoner ved feil tilførsel.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Hjelpestoffer

Sterilt vann. Osmolaritet: 921 mOsmol/l. Acidimetrisk titrering: 90–105 mmol NaOH/lpH-verdi:5,4–6,0.

6.2 Uforlikelighet/må ikke blandes med

Når konsentratet tilsettes aminosyreløsning må det skje under aseptiske forhold, konsentratet og oppløsningen må blandes godt og infusjonsoppløsningen må være kompatibel. Ytterligere til-setning av andre legemidler skal ikke gjøres. Dipeptiven må ikke lagres etter tilsetning av aminosyreoppløsning.

6.3 Holdbarhet

Tre år i orginalemballasjen. Innholdet i åpnet flaske må anvendes umiddelbart.

6.4 Oppbevaring

Romtemperatur.

6.5 Pakning

Glassflasker 10 x 50 ml, 10 x 100 ml, 10 x 250 ml.

6.6 Tilberedning

Dipeptiven er et infusjonsoppløsningskonsentrat som ikke er beregnet til direkte administrering. Konsentratet skal tilsettes en kompatibel aminosyreoppløsning eller en annen ernæringsløsning som inneholder aminosyrer før administrering. En volumdel Dipeptiven skal blandes med minst fem volumdeler infusjons-løsning (f.eks. 100 ml Dipeptiven + minst 500 ml aminosyre-løsning). Den maksimale konsentrasjonen av aktive ingredienser må ikke overstige 3,5 %.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

Fresenius Kabi Norge AS, Postboks 430, N-1753 Halden.

8. MT-nr.

96-976

9. MT-dato første gang/siste fornyelse

1997-09-15

10. Oppdateringsdato

1999-08-24

EMADINE «Alcon», emedastin

Nytt antiallergikum. Markedsført 2000-06-01.

1. Preparatets navn

Emadine 0,05 % øyedråper, oppløsning

2. Virkestoff og styrke

Emedastindifumarat 0,884 mg/ml ekvivalent med emedastin 0,5 mg/ml. For hjelpestoffer, se 6.1.

3. Legemiddelform

Øyedråper, oppløsning. Reseptstatus: Reseptpliktig i gruppe C.

4. Kliniske opplysninger

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av sesongbundet allergisk konjunktivitt.

4.2 Dosering

Emadine har ikke blitt brukt i kliniske studier som varte i mer enn seks uker. En dråpe emadine skal dryppes i det angrepne øyet (øynene) to ganger daglig.

Eldre: Emadine er ikke undersøkt hos pasienter eldre enn 65 år og behandling anbefales derfor ikke til denne pasientgruppen.

Barn: Emadine kan brukes til barn (over tre år) med samme dosering som til voksne.

Pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon: Emadine er ikke blitt undersøkt hos disse pasientene og behandling anbefales derfor ikke til denne pasientgruppen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet for emedastin eller noen av hjelpestoffene.

4.4 Forsiktighetsregler

Emadine skal bare brukes topikalt og ikke til injeksjon eller peroralt bruk. Korneale infiltrater er rapportert i forbindelse med behandling med emadine. Om korneale infiltrater oppstår, skal behandlingen avbrytes og adekvate tiltak settes inn. enzalkonklorid som brukes som konserveringsmiddel i dette produktet kan forårsake punktuell keratopati og/eller toksisk ulcerøs keratopati.

Kontaktlinser: Pasientene skal instrueres i å vente 10-15 minutter etter instillasjon av emadine før de bruker kontaktlinser. Emadine skal ikke gis mens kontaktlinsene sitter på øyet.

4.5 Interaksjoner

Ved samtidig behandling med andre øyelegemidler bør disse gis med et intervall på 10 minutter mellom applikasjonene. Ingen spesifikke interaksjonsstudier med emedastin har blitt utført.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier viser ikke reproduksjonstoksiske effekter (se 5.3 Preklinikk). Negative resultater fra dyrestudier betyr nødvendigvis ikke fravær av skadelige effekter på humane fostere. Emedastin bør ikke brukes under graviditet.

Amming: Emedastin er påvist i melken hos rotte etter oral administrasjon. Det er ukjent om topikal administrasjon hos mennesker gir tilstrekkelig systemisk absorpsjon til å gi målbare mengder i morsmelk. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan påvirkes. Preparatet bør derfor ikke brukes under amming.

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Som ved annen okulær medisinering kan forbigående tåkesyn oppstå ved instillasjon, og pasienten skal instrueres til å vente til synet klarner før han/hun kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Den totale frekvensen av okulære bivirkninger i de kliniske studiene var 14–18 %. Den vanligste okulære bivirkningen som ble rapportert for emadine var ubehag (forbigående svie eller stikkende følelse ved instillasjon).

Vanlige: (1/100:) Generelle: hodepine, forkjølelsessymptomer. Luftveier: rhinitt. Øyne: ubehag, (forbigående svie eller stikkende følelse ved instillasjon), hyperemi, pruritus, tørre øyne, tåkesyn.

Mindre vanlige (1/100-1/1000): Øyne: korneal misfarging, tåreflom, øyelokksødem, følelse av fremmedlegeme, konjunktivitt, keratitt, infiltrat, sti, presipitat på øyelokkskanten, trette øyne, okulær irritasjon, dårligere synsskarphet, klebrig følelse, okulær utsondring, konjunktivalødem og fotofobi.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen kjente opplysninger angående overdosering hos menneske. Hvis emadine svelges, bør en være oppmerksom på emedastins potensiale til å øke QT- intervallet, og adekvat overvåkning og behandling må settes inn.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

S01GX06

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hevelsesdempende middel og antiallergika; øvrige antiallergika, ATC-kode: S01G X06.

Emedastin er en potent selektiv og topikal effektiv histamin H_1-antagonist (K_i = 1,3 nM). Undersøkelser in vitro av emedastins affinitet for histaminreseptorer (H_1, H_2 og H_3) viser en 10 000-foldig selektivitet for H_1-reseptoren, med K_i verdier på henholdsvis 1,3 nM, 49 064 nM og 12 430 nM. Topikal, okulær administrasjon in vivo av emedastin gir en konsentrasjonsavhengig hemming av histaminstimulert konjunktivalvaskulær permeabilitet. Studier med emedastin har ikke vist effekt på adrenerge, dopaminerge og serotoninreseptorer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Emedastin absorberes systemisk som andre topikalt administrerte preparater. I en studie som omfattet 10 friske frivillige som ble behandlet bilateralt to ganger daglig i 15 dager med emadine 0,05 % øyedråper, oppløsning, var plasmakonsentrasjonene av modersubstansen generelt under deteksjonsgrensen for analysemetoden (0,3 ng/ml). Prøver, der emedastin kunne måles, inneholdt fra 0,30 til 0,49 ng/ml. Biotilgjengeligheten hos mennesker etter en oral dose av emedastin er ca 50 %, og maksimal plasmakonsentrasjon ble oppnådd 1–2 timer etter inntak. Emedastin metaboliseres hovedsakelig av leveren. Halveringstiden til topikalt emedastin er 10 timer. Ca 44 % av oral dose utskilles via urinen i løpet av 24 timer hvorav bare 3,6 % utskilles som modersubstans. To primære metabolitter, 5- og 6-hydroksy-emedastin utskilles i urinen i

både fri og konjugert form. 5[1]-oksoanalogene av 5- og 6-hydroksy-emedastin og N-okside dannes også og utgjør en mindre andel av metabolitter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Emedastin viste lav akutt toksisitet i et antall speecies ved ulike administrasjonsmåter. Ingen klinisk signifikante lokale eller systemiske effekter ble observert i okulære topikale langtidsstudier på kanin. Emedastin økte QT-intervallet hos hunder. Nivået for ingen observert effekt tilsvarer nivåer 23 ganger høyere enn de som ble observert hos pasienter (7 ng/ml sammenlignet med 0,3 ng/ml, dvs. deteksjonsgrensen for emedastin). Emedastin har ikke vist å være karsinogent i studier på mus og rotte. Emedastin var ikke gentoksisk i et standardbatteri av in vitro og in vivo gentoksiske tester.
I en teratologistudie på rotte, ble det observert fostertoksiske, men ikke teratogene effekter ved den høyest vurderte dosen (140 mg/kg/dag). Ingen effekter ble observert ved en lavere dose (40 mg/kg/dag) som tilsvarer en eksponering som langt overstiger den som gis ved den terapeutisk anbefalte dosen. Ingen reproduksjonstoksisitet ble observert i en studie på kanin.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Hjelpestoffer

Benzalkonklorid 0,01 %, trometamol, natriumklorid, hypromellos, saltsyre, natriumhydroksid og sterilt vann/renset vann (egen standard).

6.2 Uforlikelighet/må ikke blandes med

Ingen kjente inkompatibiliteter.

6.3 Holdbarhet

To år. Emadine skal brukes innen fire uker etter at pakningen ble åpnet første gang.

6.4 Oppbevaring

Skal ikke oppbevares over 25 °C.

6.5 Pakning

Emadine leveres i ugjennomsiktige flasker med dråpespiss á 5 ml.

6.6 Tilberedning

For å forhindre forurensing av dråpespissen og oppløsningen, bør en være forsiktig slik at ikke øyelokkene, områdene rundt øynene eller andre flater berøres av flaskens dråpespiss. Hold flasken ordentlig lukket når den ikke er i bruk.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

Alcon Laboratories (UK) Ltd., Boundary Way, Hemel Hempstead, Herts HP2 7UD, England.

8. MT-nr.

99-5108

9. Dato for tildeling/fornyelse av tillatelse

2000-05-02

10. Oppdateringsdato

2000-04-28

INTEGRILIN «Schering-Plough Europe», eptifibatid

Nytt antitrombotisk middel. Marknadsført 2000-05-01.

Integrilin inneheld som aktiv substans eptifibatid som er ein glykoprotein IIb/IIIa-reseptorantagonist. Middelet skal førebyggje hjarteinfarkt og død hos pasientar med ustabil angina pectoris. Eptifibatid blir gitt saman med acetylsalisylsyre og ufraksjonert heparin. I den pivotale PURSUIT-studien fann ein att eptifibatidbehandling førte til ein absolutt risikoreduksjon på 1,5 % etter utvikling av hjartinfarkt eller dødsfall ved oppfølging etter 30 dagar. Dette tilsvarar ein behandlingsgevinst hos 1 av 67 behandla pasientar (number needed to treat, NNT* = 67). For mesteparten utgjorde gevinsten av lågare risiko for ikkje-fatal hjarte-infarkt. Den absolutte risikoreduksjonen i tilhøve til det kombi-nerte sekundære effektmålet død, hjarteinfarkt eller tilbake-vendande ischemi var ved 30 dagar 2,2 % (NNT = 45). Preventiv effekt er ikkje vist hos kvinner. Tryggingsmessig var den absolutte risikoen for større blødning (intrakraniell blødning eller Hb-fall > 50 g/l) 1,5 % høgare i eptifibatid-gruppa enn i placebogruppa.

Vurdering

Eptifibatid er den tredje GP IIb/IIIa reseptorantagonisten for prevensjon ved ustabil angina pectoris eller non-Q-myokardinfarkt. Samanliknande studier mellom dei ulike GP IIb/IIIa-reseptorantagonistane finnst ikkje. Det er verd å merke seg at mangelen av påvist effekt hos kvinner, for risikoreduksjonen hjartinfarkt/død, er på nivå med risikoauken for stor blødning.

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/ielakeindex.html. Nedanfor finn du den godkjende preparatomtalen.

1. Produktets navn

Integrilin.

2. Virkestoff og styrke

Eptifibatid, 0,75 mg/ml/2 mg/ml.

3. Legemiddelform

Injeksjonsvæske, oppløsning.

4. Kliniske opplysninger

4.1 Indikasjon

I tillegg til ufraksjonert heparin og ASA-terapi ved ustabil angina pectoris eller non-Q-myokardinfarkt hos pasienter med episode(r) av brystsmerter de siste 24 timer og med EKG-forandringer og/eller forhøyede hjerteenzymer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Forskrivningsregel: Preparatet er kun til bruk i sykehus, av spesialister med erfaring i behandling av akutte koronare lidelser. Eptifibatid infuksjonsvæske skal brukes sammen med eptifibatid injeksjonsvæske.

Voksne (≥ 18 år) med ustabil angina eller non-Q-takk infarkt: Den anbefalte dosen er en intravenøs bolus på 180 mikrog/kg gitt så snart som mulig etter at diagnosen er stilt, etterfulgt av en kontinuerlig infusjon på 2,0 mikrog/kg/min i opp til 72 timer, inntil

påbegynnelse av koronararterie bypass kirurgi (CABG), eller inntil pasienten skrives ut fra sykehus (avhengig av hva som inntreffer først). Dersom perkutan koronarintervensjon (PCI) gjennomføres i løpet av behandlingen med eptifibatid, skal infusjonen fortsette i 20–24 timer etter PCI, høyst 96 timer sammenlagt. Dersom pasienten trenger akuttbehandling eller akutt hjertekirurgi i løpet av eptifibatidbehandlingen må infusjonen straks avbrytes. Ved semielektiv kirurgi avbrytes eptifibatidbehandlingen for å tillate normalisering av trombocyttene.

4.3 Kontraindikasjoner

Preparatet skal ikke anvendes for å behandle pasienter med:

- tegn på gastrointestinal blødning, stor urogenital blødning eller andre aktive, unormale blødninger de siste 30 dagene før behandling.
- slag-anamnese i løpet av de siste 30 dagene eller gjennomgått hjerneblødning,
- kjente tilfeller av intrakranial sykdom (neoplasmer, arteriovenøs malformasjon, aneurisme); omfattende kirurgi eller traume innen de siste seks ukene,
- blødningsdiatese,
- trombocytopeni (< 100 x 10^9 celler/l),
- protrombintid > 1,2 ganger normalverdien eller International Normalized Ratio (INR) ≥ 2,0,
- alvorlig hypertensjon (systolisk blodtrykk > 200 mmHg eller diastolisk blodtrykk >110 mmHg med antihypertensiv behandling).
- kreatininclearance < 30 ml/min eller alvorlig nyresvikt,
- kliniske signifikant nedsatt leverfunksjon,
- igangsatt eller planlagt parenteral behandling med annen GPIIb/IIIa hemmer,
- overfølsomhet ovenfor virkestoffet eller ovenfor et eller flere av hjelpestoffene.

4.4 Forsiktighetsregler

Blødning: Eptifibatid er et antitrombotisk middel som virker ved å hemme trombocyttaggregasjonen, og pasienten bør derfor overvåkes nøye under behandlingen med hensyn på tegn på blødninger (se punkt 4.8 Bivirkninger). Kvinner, eldre og pasienter med lav kroppsvekt kan ha en økt blødningsrisiko. Disse pasientene må overvåkes nøye for blødninger.

Risikoen for blødning er størst omkring innstikksstedet hos pasienter som gjennomgår perkutan arterielle prosedyrer. Alle mulige blødningssteder f. eks. innføringshull for katetre, arterielle, venøse eller nålestikkspunkter, cutdownsteder, gastrointestinale, urogenitale og retroperitoneale steder, må overvåkes nøye.

Før infusjon av eptifibatid anbefales følgende laboratorietester for å identifisere eksisterende hemostatiske avvik: hematokrit eller hemoglobin, trombocyttall, S-kreatinin og protrombintid (PT), samt aktivert partiell tromboplastintid (aPTT). Hos pasienter som gjennomfører perkutan koronarintervensjon (PCI), bør aktivert koagulasjonstid (ACT) også måles. Ettersom eptifibatid hemmer trombocyttaggregering, må forsiktighet utvises ved samtidig bruk av andre legemidler som påvirker hemostasen, inkludert trombolytika, perorale antikoagulantia, dekstranløsninger (se 6.2 Uforlikelighet/må ikke blandes med), adenosin, lavmolekylære heparin, sulfinpyrazon, prostacyklin, ikke-steroide antiinflammatoriske midler, dipyridamol, tiklopidin og klopidogrel.

Kun begrenset erfaring foreligger ved bruk til pasienter hvor trombolytisk behandling generelt er indisert (f.eks. akutt transmural hjerteinfarkt med ny patologisk Q-takk eller ST-heving eller venstre grenblokk ved EKG). Derfor anbefales ikke eptifibatid ved slike tilstander.

Det er ingen erfaring med bruk av eptifibatid sammen med lavmolekylære heparin. Samtidig administrering av eptifibatid og lavmolekylære heparin anbefales derfor ikke.

Avslutt infusjonen med eptifibatid umiddelbart dersom omstendighetene nødvendiggjør trombolytisk behandling eller dersom det er behov for akutt bypasskirurgi eller intraortisk ballongpumpe.

Ettersom dette er nødsprosedyrer, må de igangsettes kort tid etter seponering av eptifibatid.

Dersom alvorlig blødning inntreffer som ikke lar seg kontrollere med trykk, må eptifibatidbehandlingen og samtidig infusjon av ufraksjonert heparin avbrytes umiddelbart.

Arterielle prosedyrer

I løpet av behandlingen med eptifibatid er det en signifikant økning i blødningstilfeller, spesielt i lårarterieområdet hvor kateteret settes inn. Vær nøye med kun å stikke i lårarteriens fremre vegg. Arteriehylse kan fjernes når koagulasjonen er normalisert (f.eks. når aktivert koagulasjonstid (ACT) er mindre enn 180 sekunder (vanligvis to–seks timer etter at heparin er seponert). Når innsettingshylsen er fjernet, må hemostasen overvåkes nøye.

Trombocytopeni

Eptifibatid hemmer trombocyttaggregasjonen, men synes ikke å påvirke trombocyttenes viabilitet. Det er i kliniske utprøvinger vist at insidensen av trombocytopeni er lav og sammenlignbar med pasienter som kun får placebo. Ved bekreftet reduksjon av trombocytter til < 100 x 10^9/l, skal eptifibatid og ufraksjonert heparin seponeres og pasienten overvåkes, og behandles hensiktsmessig. Det foreligger ingen data vedrørende bruk av eptifibatid hos pasienter med tidligere trombocytopeni forårsaket av andre parenterale GPIIb/IIIa hemmere, og nøye monitorering er derfor nødvendig.

Bruk av heparin

Pasienten bør behandles med heparin dersom det ikke foreligger en kontraindikasjon (trombocytopenianamnese i forbindelse med bruk av heparin). Hos pasienter som veier ≥ 70 kg anbefales en bolusdose på 5000 IE etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon på 1000 IE/time. Veier pasienten < 70 kg gis en bolusdose på 60 IE/kg etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon på 12 IE/kg/time. Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) bør moni-toreres med sikte på å opprettholde en verdi på mellom 50 og 70 sekunder. Ved verdier over 70 sekunder kan det være økt risiko for blødning.

Dersom PCI gjennomføres, skal aktivert koagulasjonstid (ACT) monitoreres med sikte på å holde verdien mellom 300–350 sekunder. Administrering av heparin skal stoppes dersom ACT overstiger 300 sekunder, og skal ikke gjenopptas før ACT faller under 300 sekunder.

Monitorering av laboratorieverdier

Før infusjon av eptifibatid starter, anbefales følgende laboratorietester for identifisering av tidligere hemostatiske avvik: protrombintid (PT) og aPTT, S-kreatinin, trombocyttall, hemoglobin- og hematokritnivåer. Hemoglobin, hematokrit og trombocyttall skal også monitoreres i løpet av 6 timer etter behandlingsstart, og deretter minst én gang daglig så lenge behandlingen pågår (eller oftere dersom verdiene er merkbart redusert). Dersom trombocyttallet faller til verdier under 10 x 10^9/l, skal videre trombo-

cyttelling utføres for å utelukke pseudotrombocytopeni. Behandling med ufraksjonert heparin skal seponeres. ACT skal måles i tillegg hos pasienter som gjennomgår PCI. Pasientene skal monitoreres for blødninger, og behandles om nødvendig (se 4.9 Overdosering).

Immunogenisitet
Immunogen respons eller antieptifibatid antistoffer er ikke observert etter gjentatt dosering med eptifibatid. Erfaring med readministrering av eptifibatid er begrenset. Det forventes derfor ingen allergisk reaksjon eller redusert terapeutisk respons dersom eptifibatidbehandlingen gjentas.

Nedsatt leverfunksjon
Erfaring med dosering til pasienter som har nedsatt leverfunksjon er meget begrenset. Doseres med forsiktighet til pasienter som har leverfunksjonsforstyrrelser som kan tenkes å påvirke koagulasjonen (se punkt 4.3 Kontraindikasjoner, protrombintid).

Nedsatt nyrefunksjon
Eptifibatid kan administreres i normale doser til pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance [Clcr] ³ 30 ml/min). Erfaring fra pasienter med mer alvorlig nedsatt nyrefunksjon er begrenset.

Pediatrisk bruk
Sikkerhet og effekt ved bruk hos barn og voksne < 18 år er ikke fastsatt. Bruk til pasienter under 18 år anbefales derfor ikke.

4.5 Interaksjoner

Eptifibatid syntes ikke å medføre økt risiko for større eller mindre alvorlig blødning i forbindelse med samtidig bruk av warfarin eller dipyridamol. Eptifibatidbehandlede pasienter med en protrombintid (PT) > 14,5 sekunder som samtidig ble behandlet med warfarin, viste ingen økt risiko for blødning. Det foreligger kun begrensede data med henblikk på bruk av eptifibatid hos pasienter som behandles med trombolytiske legemidler. Det ble ikke funnet noen entydige holdepunkter for økt risiko for større eller mindre blødninger relatert til bruken av vevs-plasminogenaktivator, verken under PCI eller ved akutt hjerteinfarkt. I en akutt hjerteinfarktstudie syntes imidlertid eptifibatid å øke blødningsrisikoen ved samtidig bruk av streptokinase. I en studie som involverte 181 pasienter med akutt hjerteinfarkt ble eptifibatid (gitt som bolusdose opp til 180 mikrog/kg etterfulgt av en intravenøs infusjon på opp til 2 mikrog/kg/min i opp til 72 timer) administrert sammen med streptokinase (1,5 millioner enheter over 60 minutter). Ved de høyeste infusjonshastighetene (1,3 mikrog/kg/min og 2,0 mikrog/kg/min) ble eptifibatid assosiert med en økt insidens av blødning og transfusjoner sammenlignet med når streptokinase ble gitt alene.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Sikkerheten ved bruk av eptifibatid under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier viser ikke reproduksjonstoksisike effekter (se pkt. 5.3 Preklinikk). Negative resultater fra dyrestudier betyr nødvendigvis ikke fravær av skadelige effekter på humane fostre. Eptifibatid bør derfor ikke brukes under graviditet.

Amming: Det er ukjent hvor mye eptifibatid som går over i morsmelk. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan påvirkes. Amming skal avbrytes ved behandling med eptifibatid og ikke gjenopptas før minst 15 timer etter avsluttet behandling.

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

De fleste bivirkninger som registreres hos pasienter som behandles med eptifibatid er vanligvis knyttet til blødning eller til kardiovaskulære symptomer som opptrer hyppig i denne pasientpopulasjonen. Når preparatet ble anvendt i anbefalt terapeutisk dose (som i PURSUIT-studien som omfattet 11 000 pasienter), ble blødning funnet å være den vanligst forekommende komplikasjonen i løpet av eptifibatidbehandlingen. Administrering av eptifibatid er assosiert med en økt forekomst av større og mindre blødninger, klassifisert etter TIMI-kriteriene (Thrombolysis in Myocardial Infarction).

Blødning
Mindre blødninger var den vanligste komplikasjonen ved eptifibatidbehandling (13,1 % eptifibatid sammenlignet med 7,6 % placebo). Mindre blødninger ble definert som spontan makroskopisk hematuri, spontan hematemese, påvist blodtap med en hemoglobinsenking på mer enn 3 g/dl eller mer enn 4 g/dl i fravær av et påvist blødningssted. Blødning oppsto oftere hos pasienter som mottok heparin ved PCI når ACT var over 350 sekunder (se 4.4 Forsiktighetsregler, bruk av heparin).

Større blødninger ble definert som enten en intrakranial blødning, eller en hemoglobinsenking på mer enn 5 g/dl. Større blødninger ble hyppigere rapportert hos pasienter som ble behandlet med eptifibatid enn med placebo, 10,8 % respektive 9,3 %. Eptifibatid så ikke ut til å øke forekomsten av sjeldne intrakraniale blødninger (0,1 % av pasientene behandlet med eptifibatid mot 0,06 % ved placebo). Hos pasienter som gjennomgikk bypasskirurgi var blødningsfrekvensen ikke høyere hos eptifibatidbehandlede enn for placebo.

Insidensen av alvorlige eller livstruende blødninger var 1,9 % hos eptifibatidbehandlede mot 1,1 % hos placebogruppen. Eptifibatidbehandling medførte en moderat økning i behovet for blodtransfusjoner (11,8 mot 9,3 % placebo). I subgruppen av pasienter behandlet med PCI var større blødninger observert hos 9,7 % av eptifibatidbehandlede pasienter mot 4,6 % hos placebogruppen.

Andre uønskede effekter
Totalinsidensen innen samme kliniske studie, av andre alvorlige bivirkninger enn blødninger, var av samme størrelsesorden for eptifibatidbehandlede som for placebo.

Andre bivirkninger som ofte ble rapportert (forekom hos ≥ 2 % av pasientene i alle grupper) var knyttet til underliggende sykdom som f.eks. atrieflimmer, hypotensjon, hjertesvikt, hjertestans og sjokk.

Bivirkninger som ble rapportert innen 30 dager etter start av eptifibatid er rapportert i tabell 1. Pasienter med ustabil angina/non-Q-myokardinfarkt (NQMI) [PURSUIT-studien] mottok en iv bolus på 180 mikrog/kg etterfulgt av kontinuerlig intravenøs infusjon på 2,0 mikrog/kg/min i opp til 72 timer (96 timer dersom PCI ble utført).

Tabell 1. Rapporterte bivirkninger i PURSUIT etter 30 dager*

Bivirkninger	Placebo (N = 4 696)	Eptifibatid (N = 4 679)
Større blødning	9,3 %	10,8 %
Type eller lokalisering av større blødning		
Lårarteriens innstikksted	1,3	2,7
CABG-relaterte	6,7	6,5
Urogenitale	0,3	0,8
Gastrointestinale	0,4	1,5
Retroperitoneale	0,04	0,2
Orale/orofaryngeale	0,2	1,6
Hemoglobin/hematokrit-reduksjon	1,5	1,4
Intrakranial	0,06	0,1
Mindre blødning	7,6 %	13,1 %
Type eller lokalisering av mindre blødning		
Lårarteriens innstikksted	1,3	3,3
CABG-relaterte	2,7	2,8
Urogenitale	1,6	3,9
Gastrointestinale	0,8	2,8
Orale/orofaryngeale	0,3	3,0
Hemoglobin/hematokrit-reduksjon	1,4	1,4
Andre bivirkninger enn blødning	18,7 %	19,0 %
Kardiovaskulære		
Hypotensjon	6,2	6,9
Atrieflimmer	6,4	6,3
Hjertesvikt	5,5	5,1
Sjokk	2,5	2,6
Hjertestans	2,7	2,3
Atrioventrikulær blokk	1,3	1,5
Flebitt	1,5	1,4
Ventrikulær flimmer	1,4	1,3
Ventrikulær takykardi	1,1	1,1
Hematologiske/lymfatiske		
Trombocytopeni	< 0,1	0,2
Neurologiske		
Cerebral ischemi	0,5	0,4

*Årsak er ikke fastsatt for alle bivirkningene.

Tabell 2 skildrer insidensen av blødning etter TIMI-kriteriene og etter invasiv kardial prosedyre beskrevet i PURSUIT-studien.

Tabell 2. Blødning (TIMI-kriteriene) etter prosedyrer i PURSUIT-studien

	Større		**Mindre**	
	Placebo n(%)	Eptifibatid n (%)	Placebo n (%)	Eptifibatid n (%)
Pasienter	4 577	4 604	4 577	4 604
Total forekomst av blødning	425 (9,3 %)	498 (10, 8 %)	347 7,6 %)	604 (13,1 %)
Inndeling etter prosedyrer: CABG	375 (8,2 %)	377 (8,2 %)	157 (3,4 %)	156 (3,4 %)
Angioplastikk uten CABG	27 (0,6 %)	64 (1,4 %)	102 (2,2 %)	197 (4,3 %)
Angiografi uten angioplastikk eller CABG	11 (0,2 %)	29 (0,6 %)	36 (0,8 %)	102 (2,2 %)
Kun medisinsk behandling	12 (0,3 %)	28 (0,6 %)	52 (1,1 %)	149 (3,2 %)

Tall i parentes er basert på totalt antall pasienter hvor TIMI-klassifisering var bestemt.

De vanligste blødingskomplikasjonene var assosiert med kardial invasiv prosedyre (CABG-relaterte eller ved lårarteriens innstikksted). Større blødning forekom sjeldent hos de fleste pasientene som ikke gjennomgikk CABG innen 30 dager etter inklusjon i PURSUIT-studien.

Laboratorieverdier
Forandringer under eptfibatidbehandling var knyttet til preparatets farmakologiske virkning, dvs. hemming av trombocyttaggregasjonen. Derfor er forandringer i laboratorieparametre som er assosiert med blødning (f.eks. blødningstid) vanlige og forventede. Det ble ikke observert noen klare forskjeller i verdiene for leverfunksjon (S-ASAT/S-ALAT, S-Bilirubin, S-Alkalisk fosfatase) eller nyrefunksjon (S-Kreatinin, S-Urea) mellom eptifibatidbehandlede og placebobehandlede pasienter

4.9 Overdosering
Erfaringer fra overdoseringer av eptifibatid hos mennesker er svært begrensede. Det var ingen indikasjoner på alvorlige bivirkninger etter administrering av høye bolusdoser ved uhell, ved rask infusjon rapportert som overdosering eller høye kumulative doser.
I PURSUIT-studien ble det i alt identifisert ni pasienter som fikk bolusdoser og/eller infusjoner der dosen var mer enn dobbelt så høy som spesifisert i protokollen, eller der det etter utprøvers vurdering forelå en overdose. Det ble ikke påvist kraftig blødning hos noen av disse pasientene, selv om en pasient som gjennomgikk CABG ble rapportert å ha en moderat blødning. Interkraniale blødninger ble ikke observert hos noen av disse pasientene. En eptifibatidoverdose kan forårsake blødninger. På grunn av preparatets korte eliminasjonshalveringstid og raske clearance, kan dets effekter kontrolleres ved å stoppe infusjonen. Til tross for at eptifibatid er dialyserbar, vil behov for dialyse være usannsynlig.

5. Farmakologiske egenskaper
5.1 Farmakodynamikk
Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotisk middel (hemmere av blodplateaggregasjon), ATC-kode: B01A C16.

Epitifibatid, et syntetisk syklisk heptapeptid inneholdende seks aminosyrer, inklusive en cysteinamid og en merkaptopropionyl (desaminocysteinyl)-gruppe, er en inhibitor av plateaggregasjonen som tilhører gruppen av RGD (arginin-glysin-aspartat)-mimetika.

Eptifibatid fører til en reversibel hemming av trombocyttaggregasjonen ved å hindre binding av fibrinogen, von Willebrands faktor og andre adhesive ligander til glykoprotein (GP)IIb/IIIa-reseptorer.

Eptifibatid gir en dose- og konsentrasjonsavhengig hemming av trom-bocyttaggregasjonen, som demonstrert gjennom ex vivo trombocyttaggregasjon med adenosin difosfat (ADP) og andre agonister som kan indusere trombocyttaggregasjonen. Effekten av eptifibatid observeres umiddelbart etter en intravenøs bolusdose på 180 mikrog/kg. Når denne bolusdosen følges opp med en kontinuerlig intravenøs infusjon på 2,0 mikrog/kg/min, gir dette regimet ved fysiologisk kalsiumkonsentrasjon en > 80 % inhibisjon av ADP-indusert ex vivo trombocyttaggregasjon hos over 80 % av pasientene.

Trombocyttaggregasjonen reverserte hurtig, med en tilbakevending av trombocyttfunksjon mot utgangspunkt (> 50 % trombocyttaggregering) fire timer etter seponering av en 2,0 mikrog/kg/min intravenøs infusjon. Måling av ADP-indusert ex vivo trombocyttaggregasjon ved fysiologiske kalsiumkonsentrasjoner (D-fenylalanyl-L-prolyl-L-arginin klormetylketon [PPACK] antikoagulans) hos pasienter med ustabil og non-Q-takk hjerteinfarkt, viste en konsentrasjonsavhengig inhibisjon med IC_{50} (50 % inhibitorisk konsentrasjon) på ca. 550 ng/ml og en IC_{80} (80 % inhibitorisk konsentrasjon) på ca. 1100 ng/ml.

PURSUIT-studien
PURSUIT er en pivotal klinisk studie for ustabil angina (UA)/non-Q-myokardinfarkt (NQMI). Studien var dobbelt blind, randomisert, placebokontrollert og inkluderte 10 948 pasienter med UA eller NQMI, fordelt på 726 senter i 27 land. Pasientene kunne bare inkluderes dersom de hadde hatt hjerteischemi i hvile (≥ 10 minutter) de foregående 24 timene og hadde: enten endringer i ST-segmentet: ST-depresjon > 0,5 mm i mindre enn 30 minutter eller vedvarende ST-stigning > 0,5 mm uten behov for reperfusjonsbehandling eller trombolytisk middel, T-takk inversjon (> 1 mm) eller økt CK-MB

Pasientene ble randomisert til enten placebo, eptifibatid bolusdose 180 mikrog/kg etterfulgt av en intravenøs infusjon på 2,0 mikrog/kg/min (180/2,0), eller eptifibatid bolusdose på 180 mikrog/kg etterfulgt av en intravenøs infusjon på 1,3 mikrog/kg/min (180/1,3). Infusjonen varte inntil utskriving fra sykehus, inntil CABG-kirurgi eller med en varighet opp til 72 timer (det som inntraff først). Dersom PCI ble utført, ble Integrilin infundert over 24 timer etter prosedyren, med tillatt infusjonstid på opp til 96 timer.

I de tilfellene hvor de to aktive behandlingsarmene hadde lik forekomst av blødninger, ble 180/1,3 armen stoppet etter en interim analyse, i henhold til protokollen. Pasientene ble behandlet i henhold til vanlig prosedyre på utprøverstedet; antall angiografi, PCI og CABG varierte derfor mye fra sted til sted, og fra land til land. Av pasientene i PURSUIT-studien ble 13 % behandlet med PCI under infusjonen med eptifibatid, hvorav ca. 50 % mottok intrakoronar stents, og 87 % ble behandlet medikamentelt (uten PCI under infusjonen med eptifibatid). Hoveddelen av pasientene mottok acetylsalisylsyre (75–325 mg én gang daglig). Ufraksjonert heparin ble gitt intravenøst eller subkutant etter legens anvisning, mest vanlig som intravenøs bolusdose på 5 000 IE etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon på 1000 IE/time. En målverdi av aPTT på 50–70 sekunder ble anbefalt. Totalt 1250 pasienter gjennomgikk PCI innen 72 timer etter randomisering, i hvert tilfelle ble ufraksjonert heparin administrert intravenøst for å opprettholde aktivert koagulasjonstid (ACT) på 300–350 sekunder.

Studiens primære endepunkt var død av ulike årsaker eller nytt hjerteinfarkt (MI) (vurdert ved en blindet komité for kliniske hendelser) innen 30 dager etter randomisering. Komponenten MI kunne defineres som asymptomatisk med enzymatisk forhøying av CK-MB eller ny Q-takk.

Sammenlignet med placebo reduserte Integrilin administrert som 180/2,0 insidensen av primært endepunkt signifikant (tabell 3): Dette gir ca. 15 unngåtte tilfeller pr. 1000 behandlede pasienter.

Tabell 3. Insidens av død/CEC-vurdert MI (behandlet som randomisert populasjon)

Tid	Placebo	Integrilin	p-verdi
30 dager	743/4 697 (15,8 %)	667/4 680 (14,3 %)	0,034[a]

[a] = Pearson's chi-square test av forskjell mellom placebo og Integrilin.

Resultatene fra primært endepunkt ble i prinsippet tilskrevet forekomsten av hjerteinfarkt. Reduksjonen i insidens av endepunkt hos pasienter som mottok eptifibatid oppsto tidlig i behandlingsforløpet (innen de første 72–96 timene), og denne reduksjonen vedvarte gjennom 6 måneder, uten signifikant effekt på mortalitet. Pasienter som mest trolig har fordeler av Integrilin behandling er de som har høy risiko for utvikling av hjerteinfarkt innen de første tre–fire dagene etter anfall av akutte anginasymptomer. I henhold til epidemiologiske funn, er høyere insidens av kardiovaskulære hendelser assosiert med visse indikatorer, f.eks. alder, økt hjertetrytme eller blodtrykk, vedvarende eller tilbakevendende ischemisk kardialsmerte, markerte EKG endringer (spesielt ST- anomalier), økt myokardspesifikke enzymer eller markører (for eksempel CK-MB, troponiner) og hjertesvikt.

Forlenget blødningstid
Administrering av eptifibatid ved intravenøs bolusdose og infusjon medfører en opp til 5 ganger økt blødningstid. Økningen reverseres raskt ved infusjonsavbrudd, og blødningstid returnerer til utgangsverdi innen ca. 6 (2–8) timer. Når Integrilin gis alene, har det ingen målbare effekter på protrombintiden (PT) eller aktivert partiell tromboplastintid (aPTT).

5.2 Farmakokinetikk
Farmakokinetikken til eptifibatid er lineær og dose-proporsjonal for bolusdoser i området 90–250 mikrog/kg og infusjonsrater fra 0,5–3,0 mikrog/kg/min. For en 2,0 mikrog/kg/min infusjon, ligger gjennomsnittlig steady state plamakonsentrasjon av eptifibatid på 1,5–2,2 mikrog/ml hos pasienter med hjertekarsykdom. Disse plasmakonsentrasjonene nås hurtig når det gis en intravenøs bolus på 180 mikrog/kg før infusjonen. Eptifibatid bindes ca. 25 % til plasmaproteiner. I den samme populasjonen er eliminasjonshalveringstiden ca. 2,5 timer, plasmaclearance 55–80 ml/kg/time og distribusjonsvolumet er ca. 185–260 ml/kg. Hos fri ske personer står renal utskillelse for ca. 50 % av totalclearance. Ingen formelle farmakokinetikk-interaksjonsstudier er utført. I en farmakokinetikkstudie var det imidlertid ingen tegn til en farmakokinetikk-interaksjon mellom Integrilin og følgende legemidler administrert samtidig: amlodipin, atenolol, atropin, kaptopril, cefazolin, diazepam, digoksin, diltiazem, difenhydramin, enalapril, fentanyl, furosemid, heparin, lidokain, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitrater, nifedipin og warfarin.

5.3 Preklinisk
Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, genotoksistet eller reproduksjonstoksisitet.

6. Farmasøytiske opplysninger
6.1 Hjelpestoffer
Sitronsyremonohydrat, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikelighet/må ikke blandes med
Integrilin er ikke kompatibelt med furosemid. Det foreligger ingen data vedrørende bruk av Integrilin i kombinasjon med dekstran. I mangel på opplysninger bør ikke preparatet blandes med andre medikamenter enn de som er nevnt under punkt 6.6 Tilberedning.

6.3 Holdbarhet
Tre år.

6.4 Oppbevaring
Oppbevares ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys. Oppbevares i originalpakningen.

6.5 Pakning
10 ml type I glass, lukket med butylgummipropper og forseglet med aluminiumsforsegling.

6.6 Tilberedning
Fysikalsk og kjemisk kompatibilitetstesting indikerer at eptifibatid kan administreres gjennom den samme intravenøse kanylen som følgende medikamenter: atropinsulfat, dobutamin, heparin, lidokain, meperidin, metoprolol, midazolam, morfin, nitroglyserin, vevs plasminogenaktivator og verapamil. Preparatet er forlikelig med natriumklorid 9 mg/ml. Kontroller innholdet i hetteglasset før bruk. Dersom synlige partikler observeres, eller oppløsningen er misfarget, skal hetteglasset ikke brukes. Det er ikke nødvendig å beskytte Integrilinoppløsningen mot lys under administreringen. Kasser ubrukt oppløsning etter anbrudd.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)
Schering-Plough Europe, 73, Rue de Stalle, B-1180 Bruxelles, Belgia. Representant i Norge: Schering-Plough A/S, Ankerveien 209, 1359 Eiksmarka.

8. MT-nr.
98-5634

9. MT-dato for første gang/siste fornyelse
2000-03-06

10.Oppdateringsdato
2000-01-27

Micardis «Boehringer Ingelheim», telmisartan

Ny angiotensin II-reseptorantagonist. Marknadsført 2000-06-01.

Telmisartan er ein ny angiotensin II-antagonist som er godkjent på indikasjonen essensiell hypertoni. Den blodtrykkssenkande effekten er likeverdig med mellom anna effekten av ACE-hemmarar. Det er ikkje gjort direkte samanlikningar med nokon anna A II-antagonist, men den største mengden av blodtrykks-senking er jamfør med den ein får av andre godkjende A II-antagonister. Gastrointestinale biverknader forekom oftare med telmisartan samanlikna med placebo. Hos pasientar med anamnese gastrointestinal sjukdom bør ein derfor i første omgang vurdere andre blodtrykkssenkande alternativ, og dersom produktet blir brukt til denne pasientgruppa rådast ein til å vere varsam.

Vurdering

Telmisartan tilfører ikkje noko nytt til dei eksisterande behandlingsalternativa av høgt blodtrykk. På grunn av risikoen for gastrointestinala biverknader bør legemiddelet brukast med varsemd til pasientar med anamnese gastrointestinal sjukdom.

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

Micardis.

2. Virkestoff og styrke

Telmisartan 40 mg og 80 mg.

3. Legemiddelform

Tablett. Reseptpliktig, gruppe C.

4. Kliniske egenskaper

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon.

4.2 Dosering

Voksne: Anbefalt dosering er 40 mg en gang daglig. Noen pasienter kan ha effekt allerede av en dagsdose på 20 mg. I de tilfeller hvor ønsket blodtrykk ikke nås, kan telmisartandosen økes til maksimum 80 mg en gang daglig. Alternativt kan telmisartan brukes i kombinasjon med et tiaziddiuretikum, for eksempel hydroklortiazid som har vist seg å gi additiv blodtrykkssenkende effekt sammen med telmisartan. Ved vurdering av eventuell doseøkning er det viktig å ta i betraktning at maksimal antihypertensiv effekt vanligvis oppnås 4–8 uker etter påbegynt behandling (se 5.1 Farmakodynamikk).

Nedsatt nyrefunksjon: Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se 4.4 Forsiktighetsregler).

Nedsatt leverfunksjon: Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon bør dosen ikke overstige 40 mg en gang daglig (se 4.4 Forsiktighetsregler).

Eldre pasienter: Ingen dosejustering er nødvendig.

Barn: Data angående sikkerhet og effekt av telmisartan hos barn og voksne opp til 18 år savnes.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene. Graviditet (se 4.6 Graviditet og amming). Galleveisobstruksjon. Alvorlig leverinsuffisiens. Alvorlig nyreinsuffisiens.

4.4 Forsiktighetsregler

Renovaskulær hypertensjon: Det er økt risiko for hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose med en gjenværende nyre behandles med legemidler som hemmer renin-angiotensin-aldosteron systemet.

Nyreinsuffisiens og nyretransplantasjon: Når telmisartan brukes til pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av kalium- og kreatininnivåene i serum. Det finnes ingen erfaring med behandling med telmisartan hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Hyponatremi og/eller hypovolemi: Symptomatisk hypotensjon, særlig etter første dose, kan forekomme hos pasienter med hyponatremi og eller hypovolemi pga. høye doser diuretika, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike tilstander må korrigeres før behandling med telmisartan startes.

Andre tilstander som stimulerer renin-angiotensinaldosteron-systemet: Hos pasienter hvis kartonus og nyrefunksjon hovedsakelig styres av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (for eksempel pasienter med alvorlig hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkl. nyrearteriestenose) har behandling med andre legemidler som påvirker dette systemet vært forbundet med akutt hypotensjon, azotemi, oliguri og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt.

Primær aldosteronisme: Pasienter med primær aldosteronsime responderer ikke på antihypertensiva som virker gjennom hemming av renin-angiotensinsystemet. Behandling med telmisartan anbefales derfor ikke.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: Som med andre vasodilaterende midler bør forsiktighet utvises ved behandling av pasienter med aorta- og mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Hyperkalemi: Ved behandling med andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan hyperkalemi forekomme, særlig ved nyreinsuffisiens og/eller hjertesvikt. Selv om dette ikke er dokumentert for telmisartan, bør serumkalium likevel følges nøye hos risikopasienter. På bakgrunn av erfaring med andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet kan samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumsupplement, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som påvirker kaliumnivået (heparin etc.) føre til økt serum kalium. Forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig bruk av telmisartan og slike legemidler.

Nedsatt leverfunksjon: Telmisartan elimineres hovedsakelig via gallen. Pasienter med biliær obstruksjon eller alvorlig leverinsuffisiens kan forventes å ha redusert clearance. Telmisartan skal derfor ikke anvendes til disse pasientene (se 4.3 Kontraindikasjoner). Telmisartan skal brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat leverinsuffisiens.

Aktivt mage- eller duodenalsår, annen gastrointestinal sykdom: Gastrointestinale bivirkninger forekom oftere med telmisartan enn med placebo. Gastrointestinale blødninger er rapportert i sjeldne tilfeller i kliniske studier og først og fremst hos pasienter med gastrointestinal sykdom ved behandlingens start. Forsiktighet må

derfor utvises ved behandling av denne pasientgruppen med telmisartan.

Sorbitol: Micardis tabletter inneholder sorbitol. Preparatet er derfor ikke egnet til pasienter med hereditær fruktoseintoleranse.

Øvrig: Som andre angiotensinantagonister har telmisartan mindre uttalt blodtrykkssenkende effekt hos fargede enn hos ikke fargede, sannsynligvis pga. en høyere prevalens for lave reninnivåer hos fargede hypertonikere. Som for alle antihypertensiva, kan en kraftig blodtrykksreduksjon utløse et hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

4.5 Interaksjoner

Telmisartan kan forsterke den hypotensive effekten av andre antihypertensiva. Ingen øvrige klinisk signifikante interaksjoner er påvist. Digoxin, warfarin, hydroklortiazid, glibenklamid, ibuprofen, paracetamol og amlodipin er studert i farmakokinetiske studier. En økning av minimum plasmakonsentrasjon (C_{min}) med 20 % (39 % i et tilfelle) er observert for digoxin. Det bør derfor vurderes å følge plasmakonsentrasjonen for digoxin. Reversibel økning av serumkonsentrasjonen og toksisiteten av litium er rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Selv om dette ikke er dokumentert for telmisartan kan muligheten for en slik effekt ikke utelukkes, og nøye monitorering av serumlitium anbefales ved samtidig behandling.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner). Midler som virker på renin-angiotensinsystemet brukt i 2. og 3. trimester er vist å forårsake skadelige effekter på svangerskapsforløpet, foster og det nyfødte barnet. Det er for denne type legemidler rapportert om oligohydramnios, fosterdød, prematuritet, lav fødselsvekt, hypotensjon, oliguri, anuri, mangelfull lungeutvikling, tilfeller av defekt skalleforbening og kontraktur av ekstremiteter. Telmisartan må derfor ikke brukes ved graviditet. Så langt man kjenner til synes risikoen for fosterskader ikke å opptre ved eksponering i 1. trimester. Dette antas være fordi renin-angiotensin-aldosteronsystemet begynner å utvikles i annet trimester. Allikevel skal behandlingen med telmisartan avbrytes så snart som mulig hvis graviditet konstateres. Bytte til annen passende behandling bør gjøres før planlagt graviditet.

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

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Det finnes ingen studier som tyder på at telmisartan påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke farlige maskiner. Ved bilkjøring og bruk av maskiner skal man likevel ta i betraktning at antihypertensiva kan forårsake svimmelhet og døsighet.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er vanligvis milde og forbigående og har kun i sjeldne tilfeller ført til seponering. Insidensen av uønskede effekter var hverken relatert til dosen eller korrelert til kjønn, alder eller rase. Den totale insidensen av bivirkninger rapportert ved behandling med telmisartan var vanligvis sammenlignbar med placebo i placebokontrollerte studier på 1041 pasienter behandlet med ulike doser telmisartan (20–160 mg) i inntil 12 uker. Gastrointestinale bivirkninger forekom oftere med telmisartan enn med placebo. I følgende tabell angis bivirkningene uavhengig av årsakssammenheng med behandlingen. De bivirkninger som hadde en insidens lik eller høyere enn 1 % hos telmisartanbehandlede pasienter i placebokontrollerte studier angis i følgende tabell:

	Telmisartan monoterapi N = 1041 %	Placebo N = 380 %
Hodepine	9,7	17,4
Øvre luftveisinfeksjon	6,9	6,1
Svimmelhet	4,2	6,3
Smerte	3,5	4,7
Ryggsmerter	3,2	1,1
Tretthet	3,0	3,7
Diaré	2,8	1,6
Bihulebetennelse	2,2	2,4
Influensalignende symptomer	2,1	1,8
Dyspepsi	1,9	1,6
Myalgi	1,4	1,1
Hoste	1,4	1,6
Brystsmerter	1,3	1,3
Urinveisinfeksjon	1,2	1,1
Kvalme	1,1	1,6
Faryngitt	1,1	0,0
Magesmerter	1,0	0,8

I tillegg forekom følgende bivirkninger hos mer enn 1 % av de 3445 pasientene som deltok i kliniske studier med telmisartan: bronkitt, søvnløshet, artralgi, angst, depresjon, palpitasjoner, kramper (ben), hudutslett. Ingen årsakssammenheng mellom disse bivirkningene og telmisartan kunne fastsettes. Ett tilfelle av angioødem er rapportert.

Laboratoriedata: Ingen signifikante forandringer av laboratorieparametre ble observert i kliniske studier med telmisartan. I enkelte tilfeller er en reduksjon av hemoglobin eller en økning av urinsyre observert, oftere ved behandling med telmisartan enn med placebo. Økning av kreatinin eller leverenzymer er observert i kliniske studier med telmisartan, men med en frekvens som var lik eller lavere enn i placebogruppen.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen erfaring med overdosering hos menneske. Hvis symptomatisk hypotensjon skulle forekomme, skal understøttende behandling gis. Telmisartan elimineres ikke ved hemodialyse.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

C09C A07

5.1 Farmakodynamikk

Klassifisering: Angiotensin II-reseptorantagonist.

Virkningsmekanisme: Telmisartan binder seg selektivt til AT_1-reseptorer, og bindingen er langvarig. Telmisartan fortrenger med høy affinitet angiotensin II fra dets bindingssete på AT_1-reseptoren, slik at angiotensin II blir hindret i å utøve sin effekt. Telmisartan

viser ingen effekt som partiell agonist ved AT_1-reseptoren, og viser ingen affinitet til andre reseptorer som AT_2 eller andre dårligere karakteriserte AT-reseptorer. Telmisartan fører til økte angiotensin II-nivåer og reduserte aldosteronnivåer. Hos menneske hemmer 80 mg telmisartan nesten fullstendig den økning av blodtrykket som utløses av angiotensin II. Effekten varer i mer enn 24 timer og er fortsatt målbar opp til 48 timer. Hos de fleste pasienter inntrer den antihypertensive effekten gradvis i løpet av tre timer etter første dose telmisartan. Maksimal reduksjon av blodtrykket oppnås vanligvis 4–8 uker etter behandlingens start og denne effekten opprettholdes ved langtidsbehandling. Den antihypertensive effekten vedvarer konstant i 24 timer etter dosering, Dette er vist med ambulatoriske blodtrykksmålinger over siste fire timer før neste dose. Dette bekreftes også av at forholdet mellom laveste og høyeste blodtrykksverdi ligger over 80 % etter inntak av 40–80 mg telmisartan i placebokontrollerte kliniske studier. Det finnes en tydelig tendens til sammenheng mellom telmisartandosen og den tid det tar for det systoliske blodtrykket å gå tilbake til nivået før behandling. Tilsvarende sammenheng er ikke vist for det diastoliske blodtrykket. Hos pasienter med hyper-tensjon senker telmisartan systolisk og diastolisk blodtrykk uten å påvirke hjertefrekvensen. Betydningen av legemidlets diuretiske og natriuretiske effekt for dets hypotensive effekt er ikke klarlagt. Den antihypertensive effekten av telmisartan er sammenlignbar med effekten av andre typer antihypertensiva. Dette er vist i kliniske studier hvor telmisartan er sammenlignet med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklotiazid og lisinopril. Ved brå seponering av behandling med telmisartan går blodtrykket gradvis over flere dager tilbake til nivået før behandlingens start uten tegn på «rebound» hypertensjon (rask blodtrykksstigning). Ved direkte sammenligning i kliniske utprøvninger var insidensen av tørrhoste signifikant lavere hos pasienter behandlet med telmisartan enn hos de som fikk en ACE-hemmer. Det er foreløpig ikke kjent om telmisartan har noen positive effekter på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet.

5.2 Farmakokinetikk

Absorpsjon: Absorpsjonen av telmisartan er rask selv om den absorberte mengde varierer. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengelighet er ca. 50 %. Når telmisartan tas med mat, varierer reduksjonen i arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC_{0-oo}) for telmisartan fra 6 % (40 mg) til ca. 19 % (160 mg). Tre timer etter dosering er plasmakonsentrasjonen på samme nivå enten telmisartan er inntatt med eller uten mat. Denne lille reduksjonen i AUC forventes ikke å medføre redusert terapeutisk effekt. Det er ingen lineær sammenheng mellom dose og plasmakonsentrasjon. C_{max} og i mindre grad AUC øker uproporsjonalt ved doser over 40 mg. Kjønnsforskjeller i plasmakonsentrasjoner er observert. Hos kvinner var C_{max} og AUC omtrent 3, respektive to ganger høyere enn hos menn uten relevant innflytelse på effekten.

Distribusjon: Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner (> 99,5 %), hovedsakelig til albumin og alfa-1-glykoprotein. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolum ved steady state (V_{dss}) er ca. 500 l.

Metabolisme: Telmisartan metaboliseres gjennom konjugering til glukuronider. Konjugatet har ikke vist farmakologisk aktivitet.

Eliminasjon: Telmisartan viser biekspontentiell nedbrytningskinetikk med en terminal halveringstid på over 20 timer. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og i mindre grad arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) øker uproporsjonalt med dosen. Det finnes ingen tegn på klinisk relevant akkumulering når telmisartan inntas i anbefalte doser. Plasmakonsentrasjonen var høyere hos kvinner enn hos menn, men dette påvirket ikke effekten. Etter oral (og i.v.) tilførsel elimineres telmisartan nesten utelukkende via fæces, hovedsakelig som uforandret substans. Den kumulative utskillelsen i urin er < 1 % av dosen. Total plasma clearance, Cl_{tot}, er høy (ca. 1000 ml/min) sammenlignet med den hepatiske blodgjennomstrømningen (ca. 1500 ml/min).

Spesielle pasientgrupper

Eldre: Det er ingen forskjell i farmakokinetikken av telmisartan hos yngre og eldre pasienter.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Lavere plasmakonsentrasjoner er observert hos pasienter med nyreinsuffisiens som behandles med dialyse. Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner hos pasienter med nyreinsuffisiens og kan ikke elimineres ved dialyse. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Farmakokinetiske studier av pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en økning i absolutt biologisk tilgjengelighet opp til nesten 100 %. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med leverinsuffisiens.

5.3 Preklinikk

I prekliniske sikkerhetsstudier ga doser som viste tilsvarende eksponering som i det klinisk terapeutiske området en reduksjon av parametre for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit), forandringer i renal hemodynamikk (økt urea og kreatinin) samt økt serum kalium hos normotensive dyr. Hos hund ble dilatasjon og atrofi av renale tubuli observert. Hos så vel rotte som hund ble det observert skader (erosjon, sår og inflammasjon) på mavesekkens slimhinne. Disse farmakologisk medierte uønskede effektene, kjent fra prekliniske studier med ACE-hemmere og angiotensin II-antagonister, kunne forhindres ved tillegg av oral saltvannsoppløsning. Hos begge species ble økt reninaktivitet i plasma og hypertrofi/hyperplasi av det juxtaglomerulære apparat observert. Disse forandringene, som også er klasseeffekter av ACE-hemmere og angiotensin II-antagonister, synes ikke å ha klinisk signifikans.

Dyrestudier tyder på potensielt skadelige effekter av telmisartan på den postnatale utviklingen hos avkommet: lavere kroppsvekt, forsinket åpning av øynene, høyere mortalitet. Det var ingen bevis for mutagenitet eller relevant klastogen aktivitet i in-vitro studier og ingen tegn på karsinogene effekter hos rotte eller mus ved doser opp til 100 respektive 1000 mg/kg/dag.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Hjelpestoffer

Povidon, meglumin, natriumhydroksid, sorbitol, magnesiumstearat.

6.2 Uforlikelighet/må ikke blandes med

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

To år.

6.4 Oppbevaring

Oppbevares ved romtemperatur opptil 30 °C. Kan utsettes for temperaturer opptil 40 °C. Oppbevares i originalpakningen.

6.5 Pakning

14/28/56/98 tabletter. Blisterpakninger av polyamid/aluminium/PVC

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

Boehringer Ingelheim International GmbH, Postfach 200/ Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland.
Representant i Norge: Boehringer Ingelheim International GmbH Informasjonskontor Norge, Postboks 405/
Drengsrudbekken 25, 1371 Asker.

8. MT-nr.

98-5024, 98-5025

9. MT-dato første gang/siste fornyelse

1999-10-12

10. Oppdateringsdato

1999-10-04

NOOTROPIL «UCB», piracetam

Nytt nootropikum. Marknadsført 2000-03-01.

Piracetam er ein substans som strukturelt er eit derivat av GABA. I kliniske studier gir behandling med piracetam minsking av myoklonier, dvs. hurtige, ufrivillige muskelrykningar. Effekten av piracetam er best på den type myoklonier som har kortikalt utspring. Det er ikkje kjend korleis piracetam verkar. Initialt blir piracetam gitt i ei dose av 7,2 g/dag og deretter hevar ein dosen suksessivt til ein ser ei betring av den kliniske tilstanden hos pasienten. Den maksimale dosen er 24 g/dag oppdelt i 2-3 doser. Dei vanlegaste biverknade har vore vektauke, insomnia og hovudverk samt CNS-relaterte biverknader (hyperkinesier, nervøsitet, somnolens og depressjon).

Vurdering

Ved indikasjonen kortikal myoklonus utgjer piracetam eit alternativ til andre behandlingsmåtar, først og fremst valproat og klonazepam. Tilsvarande studier mot andra behandlings-alternativ har ikkje blitt gjort, og ein kan derfor ikkje gje ei vurdering av nytten i tilhøve til desse.

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

Nootropil.

2. Virkestoff og styrke

Piracetam 1200 mg/tablett. Øvrige innholdsstoffer er angitt i punkt 6.1.

3. Legemiddelform

Tablett, filmdrasjert.

3.1 Reseptstatus

Reseptpliktig gruppe C.

4. Kliniske egenskaper

4.1 Indikasjon

Symptomatisk behandling av kortikal myoklonus.

4.2 Dosering

Optimal dose må bestemmes for hver enkelt pasient. Anbefalt startdose er 7,2 g/dag. Deretter anbefales en økning med 4,8 g hver tredje dag til maksimumsdose 24 g/dag. Dagsdosen bør fordeles på to eller tre daglige doseringer. Tablettene tas med rikelig mengde væske. Varigheten av behandlingen avhenger av pasientens kliniske status. Ved høydosebehandling ses det vanligvis en forbedring etter få dager. Ved samtidig behandling med andre anti-myokloniske preparater, bør doseringen av disse være fast. Dersom pasientens kliniske status forbedres, bør doseringen av andre preparater mot myoklonus reduseres, hvis mulig. Dersom man begynner behandling med piracetam, bør denne behandlingen fortsette så lenge den cerebrale sykdommen er tilstede. Det bør hver 6. måned gjøres et forsøk på å redusere, eventuelt seponere behandlingen med piracetam. Dette bør gjøres gradvis ved å redusere dosen med 1,2 g annenhver dag, for å unngå mulige anfall på grunn av reduksjonen.

Dosering for pasienter med nyresvikt: Piracetam elimineres via nyrene, og den økte halveringstiden hos pasienter med nyresvikt er invers relatert til kreatinin clearance. Anbefalte dosereduksjoner i forhold til kreatinin clearance:

Kreatininclearance	Serum kreatinin	Dosering
40–60 ml/min	1,25 mg–1,7 mg/100 ml	1/2 vanlig dose
20-40 ml/min	1,7 mg–3 mg/100 ml	1/4 vanlig dose
< 20 ml/min	> 3 mg/100 ml	Kontraindisert

4.3 Kontraindikasjoner

Piracetam er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance under 20 ml/min).

4.4 Forsiktighetsregler

Piracetam elimineres via nyrene, og forsiktighet bør utvises hos pasienter med nyresvikt (se punkt 4.2 Dosering). Rask seponering av behandlingen bør unngås da dette kan indusere myokloniske anfall. Anbefales ikke brukt til barn på grunn av manglende erfaring.

4.5 Interaksjoner

Kun ett tilfelle av forvirring, irritabilitet og søvnproblemer er rapportert ved samtidig behandling med thyroideaekstrakt (T_3 + T_4). Det er ikke rapportert interaksjoner med følgende antiepileptiske preparater: klonazepam, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og natriumvalproat.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier indikerer ikke reproduksjonstoksiske effekter (se punkt 5.3 Preklinikk). Negative resultater fra dyrestudier betyr nødvendigvis ikke fravær av skadelige effekter på humane fostre. Bruk av piracetam under graviditet bør unnngås.

Amming: Risiko ved bruk under amming er ikke klarlagt, og preparatet bør derfor ikke brukes under amming.

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Enkelte individer kan oppleve søvnighet og andre CNS-relaterte bivirkninger i starten av behandlingen eller ved doseøkning. Forsiktighet bør derfor utvises ved bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert ved bruk av piracetam:

Vanlige (> 1/100: Sentralnervesystemet: hyperkinesi, nervøsitet, søvnighet, depresjon. Øvrige: vektøkning, søvnløshet, hodepine.

Mindre vanlige (< 1/100): Sentralnervesystemet: agitasjon, asteni. Følgende bivirkninger er de vanligste som har vært spontanrapportert ved behandling med piracetam: forvirring, hallusinasjoner, agitasjon, hodepine, svimmelhet, magesmerter, ataksi.

4.9 Overdosering

Ingen overdosering med piracetam er rapportert.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

N06B

5.1 Farmakodynamikk

Patofysiologien for myoklonus og den eksakte virkningsmekanismen for piracetam er ikke fullstendig kjent. Piracetam antas å ha neuroprotektive egenskaper som medieres gjennom substansens effekt på cellemembranen. Piracetam kan detekteres i den polare delen i fosfolipidene, og dette antas å påvirke membranassosierte cellefunksjoner som ATP-produksjon, neurotransmisjon og «second-messenger»-aktivitet. Piracetam er strukturelt et GABA-derivat.

5.2 Farmakokinetikk

Absorpsjon: Piracetam blir raskt og nesten fullstendig absorbert fra mage-tarm-kanalen. Biotilgjengeligheten ved oral administrasjon er tilnærmet 100 %. Maksimal konsentrasjon i blod oppnås etter 1,5 time, i cerebrospinalvæske etter 2–8 timer.

Distribusjon: Distribusjonsvolumet er ca. 0,7 l/kg. Piracetam bindes ikke til plasmaproteiner. Piracetam distribueres i hele kroppen; krysser blod-hjernebarrieren, placenta, og membraner som brukes i renal dialyse. Piracetam konsentreres i cerebral cortex, cerebella cortex og i basalgangliene.

Metabolisme: Piracetam metaboliseres ikke.

Eliminasjon: Piracetam elimineres raskt via nyrene. Utskillelsen via nyrene er praktisk talt fullstendig (> 95 %) etter 30 timer. Halveringstiden, som avhenger av nyrefunksjonen, varierer fra fire til seks timer hos unge og friske voksne. Renal clearance av piracetam hos friske frivillige er 81 ml/min.

5.3 Preklinikk

Piracetam tolereres svært godt både som enkeltdose og ved gjentatt dosering. Det laveste no-effect-nivået anslås å være ca. 2 g/kg/dag for rotter og 3 g/kg/dag for hunder. Dyrestudier har ikke vist reproduksjonstoksiske effekter i mus, rotte og kanin eller karsinogene effekter i mus og rotte. Piracetam hadde ingen gentoksiske effekter i standardforsøk in vitro og in vivo.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Hjelpestoffer

Makrogol 6000, silika, kolloidal vannfri, magnesiumstearat, krysskarmellosenatrium.

Filmdrasjering: Opadry Y-1-7000: hypromellose (E 464), titandioksid (E 171), makrogol 400. Opadry OY-S-29019 klar: hypromellose (E 464), makrogol 6000.

6.2 Uforlikelighet/må ikke blandes med

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

Fire år.

6.4 Oppbevaring

Romtemperatur (15-25 °C).

6.5 Pakning

Innerpakning: PVC/aluminium blisterkort. Ytterpakning: eske.

7. Innehaver av markedsføringstillatelsen (MT)

UCB S.A. UCB Center, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brüssel, Belgia.

8. MT-nr.
96-2709

9. MT-dato første gang/siste fornyelse
1998-10-08

10. Oppdateringsdato
1998-07-22

REBETOL «Schering-Plough», ribavirin

Nytt antiviralt middel. Marknadsført 2000-05-01.

Ribavirin er ein syntetisk nukleosidanalog som er godkjend i kombinasjon med interferon alfa-2b for behandling av vaksne pasientar med histologisk og virologisk verifsert kronisk hepatit C-infeksjon. Indikasjonen inkluderar både tidlegare ubehandla pasientar og dei med residiv etter tidlegare interferonbehandling. Den eksakta verknadsmekanismen for ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b på HCV er enno ikkje heilt klarlagt.
I monoterapi har ribavirin ingen effekt på HCV-RNA eller histologi, medan det i kombinasjon med interferon får synergistiske effekter på jamvel virologisk som histologisk svar. Kombinasjons-behandlinga blir gitt i 24 veker med unnatak for pasientar med genotyp 1 og høge virusnivå som treng forlenga terapi til 48 veker. I kliniske studier viste kombinasjonsterapi seg å vere betre enn interferon monoterapi med ein tredobbel gjennomsnittleg auke av det virologiske svaret hos behandlingsnaive pasientar og ei tidobbel auke hos relapspasientar. Biverk-nader av kombinasjonsbehandling er meir frekvente enn ved interferon monoterapi og meir uttalt hos pasienter med residiv og ved forlenga terapi til 48 veker. Psykia-triske symptom og symptom frå CNS bør overvakast særskild grundig. I dei kliniske studiene avbraut opptil 20 % av pasientane behandlinga før tida. Biverknadsprofilen av ribavirin dominerast av hemolyse som ofta krev dosereduksjon, og ved låge Hb-verdiar (< 85 g/l) bør ein avbryte behandlinga. På grunn av anemien bør ribavirin brukast med stor varsemd til pasientar med kardiovaskulære sjukdommar.

Konklusjon

Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b er eit verdifullt terapeutisk tilskot for behandling av kronisk hepatit C-infeksjon og tilrådast no som førstahandsterapi for kronisk hepatit C. Biverknadsprofilen, somme tider av alvorleg, med psykiatriske symptom og hemolytisk anemi samt den lange behandlingstida på 6–12 månader gjer att ein grundig risiko/nytte-analyse bør gjerast før ein startar terapi.

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
Rebetol kapsler, harde 200 mg.

2. Virkestoff og styrke
Hver kapsel rebetol inneholder 200 mg ribavirin. For hjelpestoffer se 6.1.

3. Legemiddelform
Kapsel, hard. Reseptstatus: Reseptpliktig gruppe C.

4. Kliniske egenskaper
4.1 Indikasjon
I kombinasjon med interferon alfa-2b til behandling av: Voksne pasienter med kronisk hepatitt C som tidligere har hatt respons (med normalisering av ALAT ved behandlingens slutt) på interferon

alfa-behandling, men som deretter har fått residiv. Voksne, tidligere ubehandlede pasienter uten tegn på dekompensert leverfunksjon med en histologisk verifisert kronisk hepatitt C, med forhøyet ALAT, positiv serum HCV-RNA og som har fibrose eller høy inflammatorisk aktivitet. Pasienter som kun har portal fibrose (minimal fibrose) bør ha høy inflammatorisk score.

4.2 Dosering

Rebetol kapsler administreres oralt i daglig dose på 1000 mg eller 1200 mg, fordelt på to doser. Kapslene tas i forbindelse med måltider (morgen og kveld). Behandlingen gis i kombinasjon med interferon alfa-2b injeksjonsvæske som administreres subkutant i doser på 3 millioner IE tre ganger per uke (hver annen dag). Kapslene svelges hele. Må ikke tygges. Behandlingen bør startes og monitoreres av lege med erfaring i behandling av kronisk hepatitt C. Den anbefalte dosen av rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b injeksjonsvæske avhenger av pasientens kroppsvekt: Pasienter som veier £ 75 kg gis 1000 mg daglig, fordelt som to kapsler à 200 mg morgen og tre kapsler à 200 mg kveld. Pasienter som veier > 75 kg gis 1200 mg daglig, fordelt som tre kapsler à 200 mg morgen og kveld. Den optimale varigheten av behandlingen er ikke etablert.

Pasienter med residiv: Basert på resultater fra klinsike studier, hvor data for 24 ukers behandling er tilgjengelige, anbefales det at pasientene behandles i seks måneder.

Naive pasienter: Basert på resultater fra kliniske studier, hvor data for 48 ukers behandling er tilgjengelige, anbefales det å behandle pasientene i minst 24 uker. Behandlingen bør fortsette i en ny 24 ukers periode (dvs. totalt 48 uker) hos pasienter som har negativ HCV-RNA ved uke 24, og som har HCV genotype 1 (som bestemmes fra en prøve før behandlingen) og har høy virusmengde før behandlingen. Andre prognostiske faktorer (alder > 40 år, mannlig kjønn, fibroseutvikling) bør tas i betrakning når man bestemmer om behandlingen skal forlenges til 48 uker. I kliniske studier hadde pasienter uten virologisk respons etter seks måneders behandling (HCV-RNA under den nedre deteksjonsgrensen) ikke noen vedvarende virologisk respons (HCV-RNA under den nedre deteksjonsgrensen seks måneder etter avsluttet behandling). For detaljer angående inklusjonskriterier og resulater fra kliniske studier med rebetol, se 5.1 Farmakodynamikk. Dersom alvorlige bivirkninger eller laboratorieavvik oppstår ved behandling med rebetol og interferon alfa-2b bør dosen justeres for hvert produkt inntil bivirkningene avtar. Retningslinjer for dosejustering er utviklet i kliniske studier (se tabell). Ved intoleranse etter justert dose må behandlingen med både rebetol og interferon alfa-2b avbrytes. Det finnes ingen tegn på at bytte til et annet alfa-interferon demper intoleransen.

Retningslinjer for dosejustering

Laboratorie-verdier	Reduser dose av rebetol til 600 mg/dag* dersom:	Redusert dose av interferon alfa-2b til 1,5 millioner IE/dose dersom:	Avbryt behandlingen med rebetol og interferon alfa-2b dersom:
Hemoglobin	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Hemoglobin hos pasienter med stabil hjertesykdom i anamnesen	≥ 2 g/dl reduksjon av hemoglobin i løpet av 4 ukers behandlings-periode (permanent dosereduksjon)		< 12 g/dl etter 4 ukers dose-reduksjon
Hvite blodlegemer	-	< 1,5 x 10^9 /l	< 1,0 x 10^9 /l
Nøytrofiler	-	< 0,75 x 10^9 /l	< 0,5 x 10^9 /l
Trombocytter	-	< 50 x 10^9 /l	< 25 x 10^9 /l
Bilirubin-direkte	-	-	2,5 x ØNG**
Bilirubin	5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (i løpet av > > 4 uker)
Kreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
ALAT/ASAT	-	-	2 x grunnverdi OG > 10 x ØNG**

* I tilfeller hvor rebetoldosen reduseres til 600 mg daglig, skal pasienten få en kapsel à 200 mg morgen og to kapsler à 200 mg kveld.

** Øvre normalgrense

På grunn av påvist hemolyse assosiert med ribavirinbehandling, gis separate retningslinjer for pasienter med kardiovaskulær sykdom i anamnesen. Hos disse pasienter kreves en permanent dosereduksjon av både rebetol og interferon alfa-2b dersom hemoglobinnivået synker med ³ 2 g/dl i løpet av en fire-ukers periode. Dersom hemoglobinnivået er < 12 g/dl etter fire uker med redusert dose skal behandling med både rebetol og interferon alfa-2b avbrytes.

Nedsatt nyrefunksjon: Faramakokinetikken for ribavirin er endret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon pga reduksjon i clearance hos disse pasientene (se 5.2 Farmakokinetikk). Det anbefales derfor at nyrefunksjonen undersøkes hos alle pasienter før behandling med rebetol startes. Pasienter med en kreatinin clearance < 50 ml/minutt skal ikke behandles med rebetol (se 4.3 Kontraindikasjoner). Hvis serumkreatininet stiger til > 2 mg/ml (se tabell 1) skal behandlingen med rebetol og interferon alfa-2b avbrytes.

Nedsatt leverfunksjon: Farmakokinetikken er ikke endret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se 5.2 Farmakokinetikk). Det er derfor ikke nødvendig med noen dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Bruk hos eldre (≥ 65 år): Det synes ikke som det finnes noen signifikant aldersrelatert effekt på faramakokinetikken for ribavirin. Nyrefunksjonen må forøvrig, som hos yngre pasienter, undersøkes før administrering av Rebetol (se 5.2 Farmakokinetikk).

Bruk hos pasienter under 18 år: Sikkerhet og effekt hos disse pasientene er ikke undersøkt. Behandling med rebetol anbefales ikke til barn og voksne under 18 år (se 4.1 Indikasjon).

3.3 Kontraindikasjoner

Se preparatomtale for interferon alfa-2b for ytterligere kontra-indikasjoner.

· Overfølsomhet for aktiv substans eller noen av hjelpestoffene.

· Gravide kvinner. Behandling med rebetol må ikke påbegynnes

før det foreligger en negativ graviditetstest like før start av behandling.
· Ammende kvinner.
· Tidligere alvorlig hjertesykdom, inkludert ustabil eller ukontrollerbar hjertesykdom i perioden 6 måneder før behandling (se 4.4 Forsiktighetsregler).
· Hemoglobinopatier (f.eks. talassemi, sigdcelleanemi).
· Alvorlig svekket medisinsk tilstand, inkludert kronisk nyresykdom eller kreatininclearance < 50 ml/min.
· Pågående eller tidligere alvorlige psykiatriske tilstander, spesielt alvorlig depresjon, selvmordstanker eller selvmordsforsøk.
· Alvorlig nedsatt leverfunksjon eller dekompensert levercirrhose.
· Autoimmun hepatitt, eller tidligere autoimmune sykdommer.
· Thyroid sykdom som ikke kan kontrolleres medikamentelt.

3.3 Forsiktighetsregler

Se preparatomtale for intreferon alfa-2b for ytterligere forsiktighetsregler. Resultater fra kliniske studier viser at bruken av ribavirin som monoterapi ikke er effektiv og rebetol skal derfor ikke brukes alene. Sikkerheten og effekten ved kombinasjonsterapi er bare etablert når rebetol brukes sammen med interferon alfa-2b injeksjonsvæske.

Hemolyse: En reduksjon av hemoglobinnivået til < 10 g/dl er observert i kliniske studier hos inntil 14 % av pasientene behandlet med rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b. Selv om ribavirin ikke har noen direkte kardiovaskulære effekter kan utviklingen av anemi etter bruk av rebetol føre til svekket hjertefunksjon og/eller forverring av symptomer på koronar sykdom. Rebetol skal derfor gis med forsiktighet til pasienter med hjertesykdom (se 4.3 Kontraindikasjoner). Hjertestatus skal både vurderes før innledende behandling og underveis. Dersom forverring oppstår, skal behandlingen avbrytes (se 4.2 Dosering).

Kardiovaskulært: Pasienter med kronisk hjertesvikt, myokardinfarkt og/eller tidligere eller nåværende arytmisykdom i anamnesen skal overvåkes nøye. EKG bør utføres før og under behandling hos pasienter med tidligere hjerteabnormaliteter. Hjertearytmier (primært supraventrikulære) vil vanligvis respondere på konvensjonell behandling, men kan kreve at Rebetolbehandlingen må avbrytes.

Akutt overfølsomhet: Ved akutt overfølsomhet (f.eks. urtikaria, angioødem, bronkokonstriksjon, anafylaksi) må behandlingen avbrytes umiddelbart og nødvendig medisinsk behandling gis. Forbigående utslett behøver ikke resultere i at behandlingen avbrytes.

Leverfunksjon: Enhver pasient som utvikler signifikant unormal leverfunksjon i løpet av behandlingen skal nøye overvåkes. Behandlingen skal avbrytes dersom tegn og symptomer forverres.

Feber: Selv om feber kan være assosiert med influensalignende symptomer som ofte rapporteres som bivirkning under interferonhehandling, bør andre årsaker til feber utelukkes.

Psykiatri og sentralnervesystemet (CNS): Hvis pasienter utvikler symptomer fra sentralnervesystemet anbefales det at den behandlende lege monitorer pasientene nøye. Hvis slike symptomer oppstår må den potensielle alvorlighetsgraden av disse bivirkningene vektlegges. Hvis symptomene vedvarer eller forverres skal behandlingen av både rebetol og interferon alfa-2b avbrytes. Rebetol og interferon alfa-2b skal avbrytes dersom pasienten utvikler thyroidabnormaliteter under behandlingen og dersom thyroidfunksjonen ikke kan kontrolleres med medisiner.

Laboratorietester: Hematologiske og blodkjemiske standardtester (blodstatus og differensialtelling, trombocyttall, elektrolytter, serumkreatinin, leverfunksjonstester, urinsyre) må utføres på alle pasienter før initiering av behandlingen. Akseptable grunnverdier som kan betraktes som retningslinjer innen innledning av behandling er: hemoglobin ≥ 12 g/dl (kvinner), ≥ 13 g/dl (menn), trombocytter ≥ 100 000/med mer, nøytrofile ≥ 1500/mm^3, TSH nivåer må ligge innenfor normalgrensene.

Laboratorieundersøkelsene skal utføres i uke 2 og 4 og deretter periodevis ifølge klinisk vurdering. Urinsyre kan øke på grunn av hemolyse. Muligheten for å utvikle urinsyregikt må derfor nøye overvåkes hos predisponerte pasienter.

3.4 Interaksjoner

Resultater fra in vitro studier der en mikrosomtilberdning av både humanlever og rottelever ble anvendt tyder ikke på noen cytokrom P450-enzymmediert metabolisme av ribavirin. Ribavirin inhiberer ikke cytokrom P450-enzymer. Ut fra toksisitetsstudier finnes det ingen tegn på at ribavirin induserer leverenzymer. Den potesielle risikoen for P450 enzymbaserte interaksjoner er derfor minimal. Ingen interaksjonsstudier med rebetol og andre legemidler er utført, bortsett fra interferon alfa-2b og anticider.

Antacida: Biotilgjengeligheten av ribavirin 600 mg ble redusert ved administrering av et antacidum inneholdende magnesium, aluminium og simetikon. AUC_{tf} minsket med 14 %. Det er mulig den reduserte biotilgjengeligheten i denne studien var forårsaket av en forsinket passasje av ribavirin eller modifisert pH. Denne interaksjonen regnes ikke som klinisk signifikant.

Nukleosidanaloger: Ribavirin har vist i in vitro-forsøk å hemme fosforylering av zidovudin og stavudin. Den kliniske betydningen av disse funn er ukjent. Disse in vitro-funnene reiser imidlertid muligheten for at samtidig bruk av rebetol med enten zidovudin eller stavudin kan føre til økt HIV-RNA i plasma. Det anbefales derfor at nivåer av HIV-RNA i plasma overvåkes nøye hos pasienter som behandles med rebetol samtidig med ett av disse to midlene. Hvis HIV-RNA nivåene øker bør bruken av rebetol sammen med reversibel transkriptasehemmere vurderes. På grunn av den lange halveringstiden kan muligheten for interaksjoner vedvare inntil to måneder (5 halveringstider for ribavirin) etter avsluttet rebetolbehandling (se 5.2 Farmakokinetikk). Det finnes ingen tegn på at ribavirin interagerer med ikke-nukleoside reversible transkriptasehemmere eller proteasehemmere. Rebetol kan derfor gis samtidig med disse midlene hos pasienter med samtidig infeksjon av HIV og hepatitt C virus (HCV).

4.6 Graviditet og amming

Kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.4 Kontraindikasjoner). Ribavirin må ikke brukes ved graviditet. Fertile kvinner og deres partnere må bruke effektiv prevensjonsmetode under behandlingen og i fire måneder etter at behandlingen er avsluttet; rutinemessige månedlige graviditetstester må utføres i denne perioden. Dersom graviditet oppstår under behandlingen eller innen fire måneder etter avbrudd, skal pasienten opplyses om ribavirinets teratogene risiko for fosteret.

Menn og deres kvinnelige partnere: Ekstrem forsiktighet må utvises for å unngå graviditet hos partnere av mannlige pasienter som bruker ribavirin. Det er ikke kjent om ribavirin vil utøve teratogeneffekt på spermier ved befruktning av egget. Mannlige pasienter og deres kvinnelige partnere i fertil alder skal derfor rådes til å bruke effektive prevensjonsmidler under behandling med ribavirin og I7 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Menn med gravide partnere må instrueres til å bruke kondom for å

minimalisere risikoen for overføring av ribavirin til vagina. Det er ukjent hvor mye av ribavirin som går over i morsmelk. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan få skadelige effekter. Preparatet skal derfor ikke brukes under amming.

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Rebetol har ingen innvirkning på evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Kombinasjon med interferon alfa-2b kan imidlertid ha effekt. Pasienter som blir trøtte, søvninge eller forvirret under behandlingen bør ikke kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Se preparatomtale for interferon alfa-2b for ytteligere bivirkninger. Sikkerheten ved behandling med rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b ble vurdert ut fra en integrert sikkerhetsdatabase med 1183 pasienter. I denne inngikk 173 pasienter som fikk tilbakefall etter en initiell respons på alfa interferon (pasienter med residiv) og 1010 pasienter uten tidligere behandling med alfa-interferon (interferon-naive pasienter). Hoveddelen av bivirkningene var milde til moderate i alvorlighetsgrad og ikke handlingsbegrensende. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 16 % av pasientene. Type og frekvens av bivirkninger med kombinasjonsbehandling samsvarer med den kjente sikkerhetsprofilen for interferon alfa-2b samt de bivirkninger som er assosiert med ribavirin Tabell 2). Bivirkninger ble oftere rapportert hos interferonnaive pasienter sammelignet med pasienter som tidligere hadde respondert på interferon (pasienter med residiv). Bivirkningene vist i Tabell 2 beskriver bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet enten med rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b eller kun inteferon alfa-2b i 48 uker, som representerer behandlingsgruppene hvor disse bivirkningene oftest har vært rapportert. En kortere behandlingsperiode eller behandling av pasienter med residiv vil sannsynligvis resultere i en lavere insidens av rapporterte bivirkninger. Hemolyse er den vanligste toksisiteten ved ribavirinbehandling. I kliniske studier trengte imidlertid ingen pasienter å avbryte behandlingen på grunn av reduserte hemoglo-binnivåer. Reduksjonen i hemoglobinkonsentrasjoner på ≥ 2 g/dl, > 3 g/dl og > 4 g/dl ble observert hos henholdsvis 31 %, 27 % og 16 % av pasientene behandlet med kombinasjonen av rebetol og interferon alfa-2b i 48 uker. Liknende reduksjon i hemoglobinmengde ble funnet hos pasienter behandlet i 24 uker. I de fleste tilfellene oppsto reduksjon i hemoglobin tidlig i behandlingsperioden og stabiliserte seg med en samtidig kompensatorisk økning av retikulocytter. Hemoglobinnivåene sank til under 10 g/dl hos inntil 14 % av pasientene behandlet med kombinasjonen, noe som tyder på at hemolysen minimaliseres når retningslinjene for dosejustering følges (se 4.2 Dosering). Dosereduksjon eller avbrytelse av behandlingen kun på grunn av bivirkninger inntraff hos 12 % av pasientene i interferon-residivgruppen som ble behandlet i 24 uker og hos 21 % av pasientene i den interferon-naive gruppen behandlet med kombinasjonen i 48 uker. Anemi var den primære årsak til dosereduksjon. Behandlingen ble avbrutt på grunn av bivirkninger hos 6 % av pasientene i interferonresidiv-gruppen behandlet i 24 uker og hos 20 % av pasientene i den interferon-naive gruppen behandlet i 48 uker. Insidensen av alvorlige og livstruende psykiatriske bivirkninger var lav i de kliniske studiene uavhengig av behandlingsgruppe. Hos pasienter behandlet med kombinasjonen av rebetol og interferon alfa-2b (vs. interferon alfa-2b alene) oppsto alvorlige bivirkninger hos 3,6 % henholdsvis 2,2 %, og livstruende bivirkninger oppstod hos 1 % vs < 1 % av pasientene. Disse bivirkningene inkluderer tre pasi-enter behandlet med kombinasjonen som utførte selvmordsforsøk og ni andre som hadde selvmordstanker. Til sammenligning hadde tre pasienter som kun ble behandlet med interferon alfa-2b selvmordstanker. Sjeldne tilfeller av aggressiv adferd er rapportert. Pankreatitt er også rapportert i sjeldne tilfeller ved kombinasjon av Rebetol og interferon alfa-2b.

Behandlingsrelaterte bivirkninger (³ 5 % insidens i noen av behandlingsgruppene).

Kroppssystem	Rebetol + interefron alfa-2b – 48 uker (N = 505)	Kun interferon alfa-2b – 48 uker (N = 503)
Forandringer på injeksjonsstedet	8 %	12 %
Betennelse på injeksjonsstedet	5 %	7 %
Reaksjon på injeksjonsstedet		
Autonome nervesystem	7 %	6 %
Munntørrhet	7 %	6 %
Økt svetting	8 %	6 %
Kroppen som helhet		
Asteni	21 %	20 %
Brystsmerter	7 %	4 %
Tretthet	54 %	55 %
Feber	34 %	35 %
Hodepine	55 %	57 %
Influensalignende symptomer	24 %	29 %
Uvelhet	7 %	5 %
Stivhet	29 %	26 %
Smerte i øvre høyre kvadrant	7 %	8 %
Vekttap	14 %	7 %
Det sentrale/perifere nervesystem	15 %	12 %
Svimmelhet	5 %	5 %
Parestesi		
Mage-tarm-systemet		
Magesmerter	13 %	15 %
Anoreksi	22 %	16 %
Diaré	16 %	18 %
Dyspepsi	11 %	6 %
Kvalme	34 %	23 %
Oppkast	7 %	7 %
Muskel-skjelett-systemet		
Artralgi	25 %	28 %
Muskel-skjelett smerter	18 %	20 %
Myalgi	44 %	50 %
Psykiske forandringer		
Agitasjon	5 %	5 %
Angst	12 %	10 %
Nedsatt konsentrasjon	11 %	11 %
Depresjon	29 %	25 %
Nedstemthet	8 %	6 %
Søvnløshet	35 %	24 %
Irritabilitet	25 %	19 %
Nervøsitet	4 %	5 %
Søvnighet	4 %	5 %
Blod		
Anemi	15 %	< 1%
Neutropeni	9 %	6 %

Immunsystemet		
Virusinfeksjon	6 %	5 %
Respiratoriske system		
Hoste	9 %	7 %
Dyspné	13 %	8 %
Faryngitt	11 %	6 %
Rhinitt	6 %	4 %
Hud		
Alopeci	29 %	30 %
Pruritus	21 %	9 %
Utslett	19 %	6 %
Hudtørrhet	12 %	6 %
Spesielle sanser, andre forandringer		
Smaksendringer	5 %	3 %
Tåkesyn	2 %	5 %

Laboratorieverdier: I kliniske studier med rebetol pluss interferon lfa-2b håndterte man de fleste tilfellene med avvikende laboratorieverdier med dosejusteringer (se 4.2 Dosering, Retningslinjer for dosejustering). De fleste tilfeller av anemi, leukopeni, nøytropeni, granulocytopeni og trombocytopeni var milde (WHO kriterier). Funksjonsabnormaliteter av thyreoidea (endringer i TSH verdiene) som krevde klinisk behandling oppsto hos 3 % av pasientene uten tidligere thyreoidsykdom. Forhøyning av urinsyre og indirekte bilirubinnivåer ble observert hos noen pasienter behandlet med kombinasjonen ribavirin/interferon alfa-2b, men verdiene gikk tilbake til utgangsnivået fire uker etter avsluttet behandling. Hos pasienter med forhøyede urinsyrenivåer utviklet kun to pasienter behandlet med kombinasjonen klinisk urinsyregikt. Dette krevde ikke modifisering eller avslutning av behandlingen.

4.9 Overdosering

I kliniske studier med rebetol brukt i kombinasjon med interferon alfa-2b er det rapportert om maksimal overdose på 10 g rebetol (50 x 200 mg kapsler) og 39 millioner IE interferon alfa-2b (13 subkutane injeksjoner på 3 millioner IE hver) tatt på en dag av pasient i et selvmordsforsøk. Pasienten lå til observasjon i to dager på mottagelsen, og i løpet av denne tiden ble det ikke observert bivirkninger.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode: J05A B04

5.1 Farmakodynamikk

Farmakoterapeutisk gruppe: Virushemmende middel for systemisk bruk. Ribavirin er en syntetisk nukleosidanalog som har vist aktivitet in vitro mot visse RNA- og DNA virus. Mekanismen for hvordan ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b utøver sin effekt mot HCV er ukjent. Orale formuleringer av ribavirin monoterapi har blitt undersøkt som terapi ved kronisk hepatitt C i flere kliniske studier. Resultatet av disse undersøkelsene viste at ribavirin monoterapi ikke hadde noen effekt på eliminasjonen av serumhepatitt (HCV RNA) eller på forbedring av leverhistologi etter 6 til 12 måneders behandling og seks måneders oppfølging.

Rebetol brukt i kombinasjon med interferon alfa-2b: Effekt og sikkerhet for ribavirin er kun etablert i kombinasjon med interferon alfa-2b. Fire randomiserte fase III kliniske studier med kombinasjonen av Rebetol kapsler (1000 eller 1200 mg oppdelt på to daglige doser) og interferon alfa-2b injeksjonsvæske (3 millioner IE tre ganger i uken) viste synergetiske terapeutiske gevinster hos menneske. Mekanismen for forsterkning av effekten av ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b er ukjent. Disse studiene med 2089 pasienter med kronisk hepatitt C sammlignet effekten av rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b med den av interferon alfa-2b alene. Effekten ble definert som vedvarende respons (inkludert både virologisk og histologisk forbedring) seks måneder etter avsluttet behandling. Pasientene i disse studiene hadde kronisk hepatitt C bekreftet ved positiv HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) test, en leverbiopsi som stemte overens med en histologisk diagnose av kronisk hepatitt uten noen annen kjent årsak til kronisk hepatitt og et forhøyet ALAT i serum. Totalt ble 345 pasienter med residiv behandlet i 24 uker i disse studiene, hvorav 173 pasienter ble behandlet med Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b og 172 pasienter ble behandlet kun med interferon alfa-2b (tabell 3). Totalt ble 1744 intereferon-naive pasienter behandlet i 24 eller 48 uker i disse studiene, hvorav 505 pasienter ble behandlet med Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b i 48 uker og 503 pasienter kun ble behandlet med interferon alfa-2b i 48 uker (tabell 4). Kombinasjonsterapi med rebetol og interferon alfa-2b ved behandling av kronisk hepatitt C viste ca. 10 ganger høyere effekt hos pasienter med residiv og ca. tre ganger høyere effekt hos naive pasienter enn behandling med interferon alfa-2b alene. Denne effektøkningen inkluderte et vedvarende tap av serum HCV (< 100 kopier/ml gjennom PCR), forbedring i hepatisk inflammasjon, og normalisering av ALAT og vedvarte seks måneder etter behandling.

Tabell 3 Vedvarende respons på behandling (pasienter med residiv 24 uker etter avsluttet behandling)

	Rebetol + Interferon alfa-2B 24 uker N = 173	Interferon alfa-2b 24 uker N = 172	p-verdi
Virologisk respons	48,6 %	4,7 %	< 0,0001
Histologisk respons [c)]	- 2,6	- 0,7	< 0,001

[c)] (Middelverdi av endring før behandling i Knodell Histology Activity Index Score, I+II+III)

Den økte responsraten av kombinasjonen rebetol og interferon alfa-2b sammelignet med inteferon alfa-2b gitt alene finnes hos alle subgruppene. De subgrupper av pasienter som mest sannsynlig responderer på kombinasjoen av rebetol og interferon alfa-2b er de med HCV genotype to eller tre. Den relative fordelen med rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b er særlig signifikant i subgruppen som er vanskeligst å behandle (genotype 1).

Tabell 4 **Vedvarende respons på behandling (relapspasienter 24 uker etter avsluttet behandling)**

	A	B	C		p-verdi	
	Interferon alfa-2b+ Ribavirin 24 uker (N = 505)	Interferon alfa-2b+ Ribavirin 48 uker (N = 505)	Interferon alfa-2b 48 uker (N = 503)	B sammen-lignet med C	A sammen-lignet med C	A sammen-lignet med B
Virologisk respons	33 %	41 %	16 %	< 0,001	< 0,001	0,008
Histologisk Respons [c)]	- 1,9	- 2,6	- 1,0	< 0,001	< 0,001	0,013

[c)] (Middelverdi av endring før behandling i Knodell Histology Activity Index Score, I+II+III)

Tabell 5 **Vedvarende virologiskrespons på behandling inndelt etter HCV-genotype og virusnivå (relapspasienter 24 uker etter avsluttet behandling)**

	Rebetol+ interferon alfa-2b 24 uker	Interferon alfa-2b 24 uker	Rebetol Interferon alfa-2b 48 uker	Interferon alfa-2b 48 uker
HCV genotype 1 og < 2 millioner kopier/ml	32 %	4 %	33 &	25 %
HCV genotype 1 og > 2 millioner kopier/ml	10 %	0,9 %	27 %	3 %
HCV genotype 2/3 og < 2 millioner kopier/ml	67 %	22 %	68%	38 %
HCV genotype 2/3 og > 2 millioner kopier/ml	67 %	11 %	63 %	27 %

Alle pasienter med fibroseutvikling eller cirrose har fordel av å forlenge behandlingen fra 24 til 48 uker.

Tabell 6 **Vedvarende respons på behandling inndelt etter graden av leverfibrose (Metavir) (naive pasienter 24 uker etter avsluttet behandling)**

Metavirfibrose (F)	Rebetol+ interferon 24 uker	Interferon alfa-2b 48 uker	Rebetol interferon 48 uker	Interferon alfa-2b 48 uker
HCV genotype 1				
F 0/1/2	18 %	2 %	31 %	10 %
F ¾	6 %	0 %	13 %	2 %
HCV genotype 2/3				
F 0/1/2	71 %	9 %	66 %	34 %
F ¾	31 %	17 %	68 %	24 %

5.2 Farmakokinetikk

Ribavirin absorberes raskt etter oral administrering av enkeltdose (gjennomsnittlig T_{max} = 1,5 timer), etterfulgt av en rask distribusjon og lang eliminasjonsfase (halveringstid for absorpsjon, distribusjon og eliminasjon er henholdsvis 0,05, 3,73 og 79 timer). Absorpsjonen er omfattende, ca. 10 % av en radiomerket dose utskilles via fæces. Den absolutte biotilgjengeligheten er imidlertid ca. 45-65 %, trolig pga. first pass metabolisme. Det er et lineært forhold mellom dose og AUC_{tf} etter inntak av enkeltdoser på 200-1200 mg ribavirin. Distribusjonsvolumet er ca. 5000 liter. Ribavirin bindes ikke til plasmaproteiner. Ribavirin har vist seg å gi høy inter- og intraindividuell farmakokinetisk variabilitet etter orale enkeltdoser (intraindividuell variabilitet på ca. 30 % for både AUC og C_{max}). Dette kan skyldes den høye førstepassasje metabolismen og overføring innen og mellom blodkompartment. Transport av ribavirin i non-plasma kompartment er grundig undersøkt i røde blodceller og er påvist primært å skje via en e_s-lignende ekvilibrativ nukleosidtransportør. Denne typen transportører finnes på så å si alle celletyper og kan forklare det høye distribusjonsvolumet for ribavirin. Forholdet mellom ribavirinkonsentrasjonene i helblod:plasma er ca 60:1. Overskuddet av ribavirin i helblod foreligger som ribavirinnukleotider inne i de røde blodlegemene. Ribavirin har to ruter for metabolisme: 1) en reversibel fosforyleringsvei og 2) en nedbrytende vei som involverer deribosylering og amidhydrolyse som gir en triazolkarboksylsyremetabolitt. Både ribavirin og dens triazolkarboksamid- og triazolkarboksylsyremetabolitt utskilles via nyrene. Ved gjentatt dosering akkumuleres ribavirin i stor grad i plasma med seks ganger så stort $AUC_{12\ timer}$ i forhold til etter enkelt dose. Etter oralt inntak av 600 mg to ganger daglig ble steady state oppnådd etter ca. fire uker, med gjennomsnittlig plasmakonsentrasjoner på 2200 ng/ml. Etter avsluttet dosering var halveringstiden ca. 298 timer, noe som trolig avspeiler langsom eliminering fra non-plasma kompartment.

Effekt av matinntak: Biotilgjengeligheten av en oral enkeltdose ribavirin økte ved samtidig matinntak med høyt fettinnhold (AUC_{tf} og C_{max} økte begge med 70 %). Det er mulig at den økte biotilgjengeligheten i denne studien var forårsaket av forsinket passasje av ribavirin eller modifisert pH. Den kliniske relevansen av resultatene fra denne endosestudien er ukjent. Pasientene ble i effektstudiene ikke informert om doseringstidspunkt i relasjon til matinntak. For å oppnå optimal plasmakonsentrasjon av ribavirin anbefales imidlertid Rebetol og tas samtidig med måltider.

Nedsatt nyrefunksjon: Farmakokinetikken ved enkeltdoser av ribavirin var endret (økt AUC_{tf} og C_{max}) hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med kontrollpersoner (kreatininclearance > 90 ml/min). Dette ser ut til å være forårsaket av en redusert clearance hos disse pasientene. Ribavirinkonsentrasjonene er stort sett uforandret ved hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon: Farmakokinetikken ved enkeltdoser av ribavirin hos pasienter med mild, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klassifisering A, B eller C) er uforandret.

Eldre (³ 65 år): Farmakokinetiske vurderinger av eldre er ikke utført. I en populasjonsfarmakokinetisk studie var imidlertid ikke

alder noen nøkkelfaktor for ribavirins kinetikk. Nyrefunksjonen var den bestemmende faktoren.

Pasienter under 18 år: Farmakokinetiske vurderinger av pasienter under 18 år er ikke utført. Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b er kun indisert hos pasienter fra 18 år og oppover. Populasjonsfarmakokinetisk analyse ble utført med konsentrasjonsverdier fra spredte uttak av serumprøver fra fire kontrollerte kliniske studier. Den derfra utledete clearancemodellen viste at kroppsvekt, kjønn, alder og serumkreatinin var de viktigste variablene. Clearance var ca. 20 % høyere for menn enn for kvinner. Clearance økte som funksjon av kroppsvekt og sank f.o.m. 40-årsalderen. Variablenes effekt på ribavirinclearance ser ut til å være av begrenset klinisk signifikans på grunn av den betydelige residualvariabiliteten som ikke forklares av modellen.

5.3 Preklinikk

Ribavirin: Ribavirin er vist å være embryotoksisk og/eller teratogent hos alle dyrearter ved doser vesentlig lavere enn den terapeutiske. Misdannelser i skallen, ganen, øye, kjeven, ekstremitetene, skjelettet og magetarmkanalen er observert. Forekomsten og alvorlighetsgraden av de teratogene effektene økte med opptrapping av ribavirin dosen. Overlevelsen hos fostre og avkom ble redusert. I tre- og seksmånedersstudier med mus for å undersøke ribavirins induserte testikulære effekter og spermieeffekter, oppsto spermieabnormaliteter ved doser på 15 mg/kg og høyere. Disse dosene hos dyr gir systemiske eksponeringer vesentlig under dem man oppnår hos mennesker ved terapeutiske doser. Etter at behandlingen ble avbrutt, inntraff fullstendig gjenoppretting av ribavirinindusert testikulær toksisitet i de fleste tilfeller i løpet av en eller to spermatogenesesykluser. Erytrocytter er et primært mål for toksisitet av ribavirin i dyrestudier. Anemi oppsto kort tid etter innledning av doseringen, men reverserte raskt etter at behandlingen ble avbrutt. Ribavirin kan ha en viss mutagen aktivitet. Ribavirin anses å være aktivt i Balb/3T3 in vitro transformasjonstester. Mutagen aktivitet ble observert i muselymfomtester, og ved doser på 20-200 mg/kg i en mikronukleus test på mus. En dominant letal test på rotter var negativ, noe som tyder på at dersom mutasjoner oppsto hos rotter, ble de ikke overført via mannlige gameter. Studier indikerte at ribavirin ikke var onkogent hos mus ved perorale doser via magesonde i doser opptil 75 mg/kg/dag eller i rotter ved perorale doser vis magesonde i doser opptil 40 mg/kg/dag. Disse dosene resulterte i lave systemiske eksponeringsnivåer sammenlignet med systemisk terapeutisk eksponering hos menneske (ca. 1 x hos mus, 0,1 x hos rotte). I en karsinogenstudie hos rotte var insidensen av thyroideaadenom økt hos hunner ved den høye dosen (40 mg/kg/dag), men denne forskjellen skyldes deres økte overlevelsesfrekvens. Det er derfor ikke mulig å avgjøre den potensielle karsinogene risikoen for mennesker ut fra disse studiene. Ribavirin pluss interferon alfa-2b: Administrasjon av ribavirin og interferon alfa-2b i kombinasjon ga ingen uventet toksisitet hos aper. Den fremste behandlingsrelaterte forandringen var en reversibel mild til moderat anemi hvor alvorlighetsgraden var større enn den som ble sett med en av de aktive substansene alene.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Hjelpestoffer

Kapsel: mikrokrystallinsk cellulose, laktosemonohydrat, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat. Kapselskjell: gelatin, titandioksyd (E171). Kapseltrykk: shellac, propylenglykol, ammoniumhydroksid, indigotin (E132).

6.2 Uforlikelighet/må ikke blandes med

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

To år.

6.4 Oppbevaring

Oppbevares i romtemperatur, men ikke over 30 °C.

6.5 Pakning

Ribavirin kapsler er pakket i blister som består av ployvinylklorid (PVC)/polyetylen (PE)/polyvinylidenklorid (PVdC) Ribavirin kapsler finnes i følgende pakninger: 7 blisterbrett med 12 kapsler (totalt 84 kapsler), 14 blisterbrett med 10 kapsler (totalt 140 kapsler) og 14 blisterbertt med 12 kapsler (totalt 168 kapsler).

6.6 Tilberedning

Ingen spesielle anvisninger.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

Schering-Plough Europe, Rue de Stalle 73 , B-1180 Brussel, Belgia. Norsk representant: Schering-Plough A/S, Ankervn. 209, 1359 Eiksmarka.

8. MT-nr.

98-6384

9. MT-dato første gang/siste fornyelse

2000-02-15

10.Oppdateringsdato

2000-05-16

REMICADE «Centocor», infliksimab (rDNA)

Nytt immunmodulerande middel. Marknadsført 2000-06-01.

Remicade inneheld som aktiv substans infliksimab, som er eit kimært (humant/murint) antistoff (IgG1) mot tumornekrosefaktor alfa (TNF-alfa). Remicade er indisert ved visse kompliserte former av Crohns sjukdom. I ein randomisert, dobbelblind, placebokontrollert dose-responsstudie har effekt og tryggleik med infliksimab vore undersøk hos 108 pasientar med middels til komplisert aktiv Crohns sjukdom. Etter ein eingongsdose av studielegemiddelet, i veke 4, oppnådde 81 % av pasientane som var behandla med 5 mg/kg. ei minsking av CDAI med > 70 poeng frå utgangspunktet jamfør 17 % av pasientane som blei behandla med placebo. 48 % av pasientane oppnådde klinisk remisjon 4 % av dei som blei behandla med placebo. Ved den siste observasjonen ved tolv veker hadde framleis 48 % av dei pasientane som blei behandla med infliksimab terapeutiskt svar. Høgare doser av infliksimab ga ikkje betre klinisk effekt. I ein randomisert, dobbelblind, placebokontrollert studie har tryggleik og effekt blitt vurdert hos 94 pasientar med fistulerande Crohns sjukdom (fistlar minst tre månader gamle). 68 % av dei pasientane som blei behandla med infliksimab 5 mg/kg oppnådde > 50 % minking av talet på fistlar ved minst to etterfølgjande besøk med fire vekers mellomrom jamfør 26 % av pasientane som blei behandla med placebo. Mediantida til ein kunne sjå resultat hos den infliksimabbehandlande gruppa var to veker. Mediandurasjonen for svar var tolv veker. Alvorlege biverknader som blei notert særskild var infeksjonar, infusjonsreaksjoner, allergiske reaksjoner, antikroppsbygging mot infliksimab med nøytralisering av effekten samt utvikling av antinukleære antikroppar. I ein studie der pasientane tidlegare blei behandla med infliksimab og etterbehandla etter to–fire år utvikla 25% av pasientane alvorlege seinallergiske reaksjonar. Ettersom det ikkje finnst noko klinisk erfaring av etterbehandling med infliksimab etter 15 vekers opphald, rådast ein ikkje til dette. Per i dag finnst det ikkje noko underlag for å døme langtidstrykkleik og effekt av infliksimab ved behandling av Crohns sjukdom.

Vurdering

Infliksimab er eit verdifullt tilskot til behandlinga av pasientar med alvorleg aktiv Crohns sjukdom som ikkje har reagert på kortikosteroider og/eller anna immunsupprimerande behandling. Infliksimab er óg eit verdifullt tilskot til behandlinga av pasientar med terapiresistente fistlar. Fordi kunnskapen om TNF-alfa-suppressjon er avgrensa, bør denne behandlinga i dag avgrensast til pasientkategoriar nemnt ovanfor.

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

1. Preparatets navn

Remicade 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. Virkestoff og styrke

Hvert hetteglass Remicade inneholder 100 mg infliksimab, et kimært IgG1 monoklonalt antistoff tilvirket fra en rekombinant cellelinje dyrket ved kontinuerlig perfusjon. Etter oppløsning inneholder hver ml konsentrat 10 mg infliksimab. Fortynnes videre med natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml. For hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. Legemiddelform

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

4. Kliniske egenskaper

4.1 Indikasjoner

Remicade er indisert for:

- behandling av alvorlig, aktiv Crohns sykdom hos pasienter som ikke har respondert på en fullstendig og adekvat behandling med et kortikosteroid og/eller et immunosuppressivt legemiddel,
- behandling av fistulerende Crohns sykdom hos pasienter som ikke har respondert på en fullstendig og adekvat konvensjonell behandling.

4.2 Dosering

Remicade er beregnet til intravenøs infusjon hos voksne. Det er ikke gjort undersøkelser av virkninger hos barn (0–17 år). Remicade skal administreres under oppsyn av en lege med erfaring i å diagnostisere og behandle inflammatoriske tarmsykdommer. Alle pasienter som har fått Remicade må observeres i minst 1–2 timer etter infusjon med hensyn på bivirkninger. Utstyr for akuttbehandling må være tilgjengelig.

Alvorlig, aktiv Crohns sykdom: 5 mg/kg gitt som intravenøs infusjon over en 2-timers periode.

Fistulerende Crohns sykdom: Initialt gis en infusjon på 5 mg/kg over en 2-timers periode som etterfølges av ytterligere infusjoner med doser på 5 mg/kg 2 og seks uker etter den første infusjonen.

Gjentatt behandling: Dersom tegn eller symptomer kommer tilbake kan en ny administrering av Remicade gis innen 14 uker etter den initiale behandlingen. Langtidseffekten av gjentatt behandling er imidlertid ikke etablert. Gjentatt administrering av Remicade etter et legemiddelopphold på to til fire år etter siste infusjon, har vært forbundet med en forsinket hyperensitivitetsreaksjon hos et betydelig antall pasienter (se avsnitt 4.4 og avsnitt 4.8 «Forsinket hypersensitivitet»). Risikoen for forsinket hypersensitivitet etter gjentatt administrering etter et legemiddelopphold på 15 uker til to år er ikke kjent. Gjentatt administrering etter et legemiddelopphold på 15 uker kan derfor ikke anbefales. For informasjon om tilberedning og infusjon, se avsnitt 6.6.

3.3 Kontraindikasjoner

Remicade er kontraindisert hos pasienter med sepsis eller med klinisk manifeste infeksjoner og/eller abscesser. Remicade må ikke gis til pasienter som har en kjent hypersensitivitet for innholdsstoffene i produktet (se avsnitt 4.8) eller for murine proteiner.

3.4 Forsiktighetsregler

Infliksimab har vært forbundet med akutte infusjonsreaksjoner og forsinket hypersensitivitetsreaksjon. Tidspunktene disse to reaksjonene oppstår på er forskjellige. Akutte infusjonsreaksjoner kan utvikles under eller innen to timer etter infusjon og inntreffer mest sannsynlig under den første eller andre infusjonen. Disse reaksjonene kan være relatert til infusjonshastigheten av Remicade. Dersom akutte infusjonsreaksjoner inntreffer kan infusjonshastigheten reduseres eller midlertidig avbrytes til symptomene avtar og senere gjenopptas med en lavere hastighet. Milde eller

forbigående reaksjoner krever ikke noen medisinsk behandling eller at infusjonen avbrytes. Visse reaksjoner kan være moderate til alvorlige og kan kreve symptomatisk behandling, og man bør overveie å avbryte infusjonen med Remicade. Utstyr for akuttbehandling og legemidler for behandling av disse reaksjonene (f. eks paracetamol, antihistaminer, kortikosteroider og/eller adrenalin) må være tilgjengelige for umiddelbar bruk. Pasientene kan behandles på forhånd med f. eks. antihistaminer og/eller paracetamol for å motvirke milde og forbigående reaksjoner. Antistoffer rettet mot infliksimab (humane antikimære antistoffer – HACA) kan utvikles hos noen pasienter og kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner. Disse antistoffene kan ikke alltid detekteres i serumprøver. Dersom alvorlige reaksjoner oppstår, må symptomatisk behandling gis og behandlingen med Remicade avbrytes. En forsinket hypersensitivitetsreaksjon er blitt observert hos et betydelig antall pasienter (25 %) som på nytt ble behandlet med infliksimab etter en 2–4-års periode uten behandling med infliksimab. Tegn og symptomer inkluderte myalgi og/eller artralgi samt feber og/eller utslett. Noen pasienter opplevde også kløe, ansikts-hånd- eller leppeødem, dysfagi, urtikaria, sår hals og/eller hodepine. Pasienter må rådes til umiddelbart å søke medisinsk hjelp dersom de opplever noen forsinkede bivirkninger (se avsnitt 4.8 «Forsinket hypersensitivitet»). Dersom pasienter behandles på nytt etter en lengre periode må de nøye overvåkes for tegn og symptomer på forsinket hypersensitivitetsreaksjon. Infliksimab forårsaker ikke generell suppresjon av immunsystemets funksjon hos pasienter med Crohns sykdom. Tumornekrosefaktor alfa (TNFa) kan imidlertid medvirke til betennelse, og kan endre cellenes immunreaksjon. Det er derfor en mulighet for at infliksi-mab kan påvirke en normal immunreaksjon og gjøre pasienten mer mottakelig for opportunistiske infeksjoner gjennom hemming av endogent TNFa. Pasienter som har klinisk manifeste infeksjoner og/eller abscesser må behandles for disse tilstandene før behandling med infliksimab. Hemming av TNFa kan også maskere symptomer på infeksjoner slik som f. eks. feber. Fordi eliminasjon av infliksimab kan ta opptil seks måneder, er det viktig at pasienten overvåkes nøye under hele denne perioden. Det relative underskuddet av TNFa som forårsakes av anti-TNF-behandling, kan forårsake en autoimmuniseringsprosess hos en undergruppe av genetisk mottakelige pasienter. Hvis en pasient utvikler symptomer som indikerer et lupuslignende syndrom, etter behandling med Remicade, og utvikler antistoffer mot dobbelttrådet DNA, må behandlingen avbrytes (se avsnitt 4.8 Antinukleære antistoffer (ANA)/antistoffer mot dobbelttrådet DNA (dsDNA). Behandling med infliksimab hos barn 0–17 år med Crohns sykdom er ikke studert. Inntil data på sikkerhet og effekt hos barn er tilgjengelige, bør slik behandling unngås. Farmakokinetikken for infliksimab hos eldre pasienter og pasienter med lever- eller nyresykdommer er ikke studert.

4.5 Interaksjoner

Ingen spesifikke studier på interaksjoner med andre legemidler er utført.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: TNFa er involvert i embryo-føtal utvikling. Administrasjon av infliksimab kan da ha uheldig påvirkning på denne utviklingen. Det er mulig at infliksimab passerer placenta, og siden infliksimab elimineres svært sakte (se pkt. 5.2 Farmakokinetikk), er det mulig at det nyfødte barnets immunsystem kan påvirkes. Hemming av TNFa i mus ga ingen teratogene eller embryotoksiske effekter (se pkt. 5.3 Preklinikk). Infliksimab skal ikke brukes under graviditet. Fertile kvinner børe bruke sikker prevensjon i minst seks måneder etter siste behandling.

Amming: Det er ukjent hvor mye infliksimab som går over i morsmelk, men immunoglobuliner skilles ut i melk. Infliksimab skal derfor ikke brukes under amming.

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier med Remicade ble bivirkninger (som trolig kan skyldes behandlingen) observert hos 31 % av pasientene behandlet med placebo og 53 % av pasientene behandlet med infliksimab. Trolig relaterte bivirkninger er oppført i tabell 1 etter organsystem og frekvens (hyppig > 1/100, < 1/10; mindre hyppig > 1/1000, < 1/100). Frekvensen er basert på overstigende insidens av bivirkninger sammenlignet med placebo i sammenlagte data fra kliniske studier, som involverer 192 pasienter som fikk placebo og 771 pasienter som fikk infliksimab (Crohns sykdom og revmatoid artritt). De fleste bivirkningene var milde til moderate i alvorlighetsgrad og organsystemene som ble mest berørt var luftveiene og huden. Den vanligste årsaken til at behandlingen ble avbrutt var dyspné og urtikaria.

Tabell 1 Bivirkninger i kliniske studier

Immunsystemet	Hyppige:	Virusinfeksjon (f. eks. influensa, herpes-infeksjoner), feber
	Mindre hyppige:	Abscesser, cellulitter,moniliasis, sepsis, vanskeligere sårtilheling,bakteriell infeksjon
Bindevev	Mindre hyppige:	Autoantistoffer, LE syndrom, komplementfaktorsabnormalitet
Blod	Mindre hyppige:	Anemi, leukopeni, lymfeadenopati, lymfocytose, lymfopeni, nøytropeni
Psyke	Mindre hyppige:	Depresjon, forvirring, agitasjon, amnesi, apati, nervøsitet, somnolens
Sentrale- og perifere nervesystem	Hyppige:	Hodepine, vertigo/svimmelhet
Syn og hørsel	Mindre hyppige:	Konjunktivitt, endoftalmitt, keratokonjunktivitt
Hjerte/kar	Hyppige:	Hypertensjon, rødming
	Mindre hyppige:	Ekkymoser/hematom, hypotensjon, synkope petekkier, tromboflebitt, bradykardi, palpitasjon, vasospasmer
Luftveier	Hyppige:	Infeksjon i øvre luftveier, infeksjon i nedre luftveier (f. eks. bronkitt, pneumoni), dyspné, sinusitt
	Mindre hyppige:	Epistaxis, bronkospasmer, plevritt, allergisk luftveisreaksjon
Gastro-intestinale	Hyppige:	Kvalme, diaré, magesmerter, dyspepsi
	Mindre hyppige:	Forstoppelse
Lever- og gallesystem	Mindre hyppige:	Cholecystitt
Hud	Hyppige:	Utslett, kløe, urtikaria, økt svetting, tørr hud
	Mindre hyppige:	Soppdermatitt/onykomykose, eksem/seborré, hordeolum, bulløst utslag, furunkulose, periorbital ødem, hyperkeratose, fotosensitivitetsreaksjon, rosacea, vorter
Muskelo- skjelett	Mindre hyppige:	Myalgi, artralgi
Urinveiene	Hyppige:	Urinveisinfeksjon
	Mindre hyppige:	Pyelonefritt, pyuri
Reproduksjon	Mindre hyppige:	Vaginitt
Øvrige	Hyppige:	Tretthet, brystsmerter
	Mindre hyppige:	Ødem, hetetokter, infusjonssyndrom
Injeksjonsstedet	Mindre hyppige	Reaksjoner ved injeksjonsstedet

Infusjonsrelaterte reaksjoner: I kliniske forsøk opplevde 17 % av de Remicadebehandlede pasientene en infusjonsreaksjon under infusjonen eller innen to timer etter infusjonen, sammenlignet med 7 % av pasientene som ble gitt placebo. Ca. 4 % av infusjonene ble etterfulgt av ikke-spesifikke symptomer som feber og frysninger, 1 % ble etterfulgt av kløe og urtikaria, 1 % ble etterfulgt av kardiopulmonære reaksjoner (primært brystsmerter, hypotensjon eller dyspné), og 0,1 % ble medfulgt av blandede symptomer av kløe/urtikaria og kardiopulmonære reaksjoner. Tolv (0,4 %) resulterte i avbrudd av behandlingen og gikk over med eller uten medisinsk behandling. Infusjonsrelaterte reaksjoner hos pasienter intraff oftere under den første (8 %) og mindre ofte under de følgende infusjonene (andre 7 %, tredje 6 % og fjerde 4 % etc.).

Forsinket hypersensitivitet: I en klinisk studie med 40 pasienter som fikk gjentatt behandling med infliksimab etter en 2–4-års periode uten behandling med infliksimab, opplevde 10 pasienter bivirkninger som oppsto 3 til 12 dager etter infusjon. Hos seks av disse pasientene ble reaksjonene betraktet som alvorlige. Tegn og symptomer inkluderte myalgi og/eller artralgi med feber og/eller utslett. Noen pasienter opplevde også kløe, ansikts- hånd- eller leppeødem, dysfagi, urtikaria, sår hals og/eller hodepine.

HACA: Pasienter som utviklet HACA hadde større sannsynlighet for å utvikle infusjonsrelaterte reaksjoner. Bruken av ikke-kortikosteroid immunosuppresive midler minsket forekomsten av infusjonsrelaterte reaksjoner. HACA ble funnet hos 47 av 199 (24 %) pasienter som hadde fått noen form for immunosuppresiv behandling og hos 33 av 90 (37 %) pasienter som ikke hadde fått noen form for immunosuppresiv behandling. På grunn av metodesvakheter kunne en negativ HACA-test ikke utelukke tilstedeværelse av HACA. Pasienter som utviklet høye titre hadde tegn på redusert effekt.

Infeksjoner: I kliniske forsøk opplevde 26 % av de Remicadebehandlede pasientene infeksjoner, sammenlignet med 16 % av pasientene som fikk placebo. Alvorlige infeksjoner, slik som pneumoni, ble rapportert hos 4 % av både pasienter behandlet med infliksimab og pasienter behandlet med placebo (se avsnitt 4.4 Forsiktighetsregler).

Lymfoproliferative sykdommer: Tilfeller av lymfom og myelom har forekommet hos pasienter med Crohns sykdom og revmatoid artritt som er behandlet med Remicade, men var innenfor forventede hyppighetsområder som er rapportert i medisinsk litteratur for disse sykdommene. Det er ukjent om kronisk eksponering for infliksimab kan forårsake utvikling av disse tilstandene.

Antinukleære antistoffer (ANA)/antistoffer mot dobbelttrådet DNA (dsDNA): I kliniske forsøk økte andelen Remicadebehandlede pasienter som var ANA-positive, fra 43 % før behandling til 54 % ved den siste evalueringen. Anti-dsDNA-antistoffer ble utviklet hos gjennomsnittlig 12 % av pasientene som ble behandlet med Remicade. Kliniske tegn samsvarende med et lupuslignende syndrom har utviklet seg i sjeldne tilfeller. Anti-dsDNA-nivået normaliserte seg etter at Remicadebehandlingen ble avsluttet.

4.9 Overdosering

Det har vært gitt enkeltdoser på opptil 20 mg/kg uten at dette har medført toksiske effekter. Det finnes ingen klinisk erfaring med overdosering.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

L04A A12

5.1 Farmakodynamikk

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive immunsuppressive midler L04A A12. *Farmakodynamiske egenskaper:* Infliksimab er et kimært humant-murint monoklonalt antistoff som binder seg med høy affinitet til både løselige og transmembrane former av TNFa, men ikke til lymfotoksin a (TNFb). Infliksimab hemmer den

funksjonelle aktiviteten av TNFa i ulike in vitro bioassay. In vivo danner infliksimab komplekser med humant TNFa, en prosess som skjer parallelt med tap av bioaktiviteten til TNFa. Histologisk evaluering av biopsier fra tykktarmen, foretatt henholdsvis før og fire uker etter at pasienten er gitt infliksimab, viste en betydelig reduksjon av påviselig TNFa. Infliksimab-behandling av pasienter med Crohns sykdom viste også sammenheng med en betydelig reduksjon i det vanligvis forhøyede nivået av serumbetennelsesmarkøren C-reaktivt protein (CRP). Det totale antallet perifere hvite blodceller ble minimalt påvirket hos infliksimabbehandlede pasienter, selv om endringer i lymfocytter, monocytter og nøytrofiler viste endringer mot normale verdier. Perifere mononukleære blodceller (PBMC) fra infliksimabbehandlede pasienter viste uforminsket proliferativ respons på stimuli sammenlignet med ubehandlede pasienter, og ingen betydelige endringer i cytokinproduksjon av stimulert PBMC ble observert etter behandling med infliksimab. Analyse av prøver av mononukleære celler i lamina propria, tatt ved biopsi i intestinal mucosa, viste at infliksimabbehandling gav en reduksjon i antall celler som var i stand til å utskille TNFa og interferon-g. Ytterligere histologiske undersøkelser viser at behandling med infliksimab reduserer infiltrasjonen av inflammatoriske celler i det angrepne området av tarmen samt tilstedeværelsen av inflammasjonsmarkører på disse stedene.

Klinisk effekt: Sikkerhet og effekt av infliksimab ble undersøkt hos 108 pasienter med moderat til alvorlig, aktiv Crohns sykdom (aktivitetsindex for Crohns sykdom (CDAI) ³ 220 £ 400) i en randomisert, dobbelblind, placebokontrollert, doseresponsstudie. Av disse 108 pasientene ble 27 behandlet med den anbefalte dosen infliksimab på 5mg/kg. Alle pasientene hadde tidligere opplevd en utilfredsstillende respons på konvensjonelle behandlinger. Samtidig bruk av konvensjonell behandling i stabile doser var tillatt og 92 % av pasientene fortsatte å motta disse legemidlene. Det primære endepunktet var den andelen av pasienter som opplevde en klinisk respons, definert som en minskning i CDAI med ³ 70 poeng fra utgangsverdien ved fireukerskontrollen og uten en økning i bruk av legemidler for Crohns sykdom eller utført kirurgi for Crohns sykdom. Pasienter som responderte etter uke 4 ble fulgt opp fram til uke 12. Sekundære endepunkt inkluderte andelen av pasienter i klinisk remisjon ved uke 4 (CDAI < 150) og klinisk respons over tid. Ved uke 4, etter en engangsdose av studielegemidlet, oppnådde 22/27 (81 %) av pasientene behandlet med infliksimab 5 mg/kg en klinisk respons sammenlignet med 4/25 (17 %) av pasientene behandlet med placebo (p < 0.001). Også ved uke 4 oppnådde 13/27 (48 %) av pasientene behandlet med infliksimab en klinisk remisjon (CDAI < 150) sammelignet med 1/25 (4 %) av pasientene behandlet med placebo. En respons ble observert innen to uker med en maksimumsrespons etter fire uker. Ved den siste observasjonen etter 12 uker hadde fortsatt 13/27 (48 %) av pasientene behandlet med infliksimab respons. Sikkerheten og effekten ble også undersøkt i en randomisert, dobbelblind, placebokontrollert studie med 94 pasienter med fistulerende Crohns sykdom som hadde fistler som var minst tre måneder gamle. 31 av disse pasientene ble behandlet med infliksimab 5 mg/kg. Ca. 93 % av pasientene hadde tidligere mottatt antibiotika eller immunosuppressiv behandling. Samtidig bruk av konvensjonell behandling var tillatt i stabile doser, og 83 % av pasientene fortsatte å motta minst ett av disse legemidlene. Pasientene fikk tre doser av enten placebo eller infliksimab i ukene 0, 2 og 6. Pasientene ble fulgt i opptil 26 uker. Det primære endepunktet var andelen pasienter som fikk klinisk respons, definert som ³ 50 % reduksjon fra utgangspunktet i antall fistler drenerte ved lett trykk på minst to etterfølgende besøk (med fire ukers mellomrom) uten økt medisinering for Crohns sykdom eller utført kirurgi for Crohns sykdom. 68 % (21/31) av pasientene behandlet med infliksimab 5 mg/kg oppnådde en klinisk respons sammenlignet med 26 % (8/31) av pasientene behandlet med placebo (p = 0,002). Mediantiden til respons hos den infliksimab-behandlede gruppen, var to uker. Den mediane varigheten av responsen var 12 uker. I tillegg ble lukking av alle fistler oppnådd hos 55 % av infliksimab-behandlede pasienter sammenlignet med 13 % av placebo-behandlede pasienter (p = 0,001).

5.2 Farmakokinetikk

Intravenøse enkeltinfusjoner av infliksimab på 1, 5, 10 eller 20 mg/kg gav lineære, doseavhengige økninger av den maksimale serumkonsentrasjonen (C_{max}) og arealet under kurven for konsentrasjon/tid (AUC). Distribusjonsvolumet ved likevekt (V_d) var uavhengig av dosen som ble gitt, og indikerer at infliksimab hovedsakelig distribueres innenfor blodkarene. Ingen tidsavhengig farmakokinetikk ble vist. Elimineringen for infliksimab er ikke karakterisert. Ved den anbefalte dosen på 5 mg/kg omfattet de gjennomsnittlige farmakokinetiske parametrene for infliksimab en C_{max} på 118 mg/ml, V_d på 3,0 liter og en terminal halveringstid på 9,5 dager. Hos de fleste pasientene kunne infliksimab detekteres i serum i åtte uker ved denne dosen. Det ble ikke observert farmakokinetiske forskjeller av betydning mellom demografiske grupper av pasientene (etter kjønn, alder og vekt) eller med forskjellige indekser for lever- og nyrefunksjon. Trippelinfusjonsregimet som ble brukt ved fistulerende Crohns sykdom (5 mg/kg ved 0, 2 og 6 uker) resulterte i en lett akkumulering av infliksimab i serum. Hos de fleste pasientene ble infliksimab detektert i serum i 12 uker (variasjonsbredde 4–28 uker).

5.3 Preklinikk

Infliksimab kryssreagerer ikke med TNFa fra andre arter enn menneske og sjimpanse. Konvensjonelle prekliniske sikkerhetsdata for infliksimab er derfor begrenset. Toksisitetsstudier på utvikling utført på mus, ved bruk av analoge antistoffer som selektivt hemmer den funksjonelle aktiviteten av muse-TNFa, viste ingen nedsatt reproduksjonsfunksjon, embryotoksisitet eller teratogenisitet. Studier med TNFa «knockout» mus, og med anti-muse-TNF-antistoffer viste ingen sammenheng mellom hemming av TNFa og tumorutvikling i mus.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Hjelpestoffer

Sakkarose, polysorbat 80, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat og dinatriumfosfatdihydrat.

6.2 Uforlikelighet

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende eventuelle uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

18 måneder. Den rekonstituerte oppløsningen har vist kjemisk og fysisk stabilitet i 24 timer ved romtemperatur (25 °C). Fordi Remicade ikke inneholder konserveringsmiddel, anbefales det å administrere infusjonsvæsken så snart som mulig og innen tre timer etter blanding og fortynning.

6.4 Oppbevaring

Oppbevares ved 2 °C–8 °C. Preparatet må ikke fryses.

6.5 Pakning

Remicade leveres som et lyofilisert pulver (infliksimab 100 mg) i separate engangs hetteglass med gummikork, dekket av aluminiumsfolie og beskyttet av et plastlokk.

6.6 Tilberedning

- Beregn dosen og antall Remicade hetteglass som behøves. Hvert hetteglass inneholder 100 mg infliksimab. Beregn det totale volumet av tilberedt konsentrat som behøves.
- Beregn riktig dose og bland ut hvert hetteglass med 10 ml vann til injeksjonsvæsker ved hjelp av en sprøyte med en 21 gauge (0,8 mm) eller tynnere nål. Ta av lokket på hetteglasset og tørk av toppen med en 70 % spritserviett. Før injeksjonsnålen inn i hetteglasset gjennom midten av gummiproppen og rett strålen med det sterile vannet ned langs siden av hetteglasset. Hetteglasset må ikke brukes hvis vakuumet ikke er opprettholdt. Sving hetteglasset forsiktig frem og tilbake til det lyofiliserte pulveret er fullstendig oppløst. Unngå å rotere hetteglasset kraftig og for lenge. Hetteglasset skal ikke ristes. Skumdannelse ved blanding er ikke uvanlig. La konsentratet hvile i 5 minutter. Kontrollér at oppløsningen er fargeløs til lys gul, og opaliserende. Fordi infliksimab er et protein kan oppløsningen danne enkelte fine, gjennomsiktige partikler, men disse har ingen betydning for virkningen. Hvis det kan observeres synlige, ugjennomsiktige partikler, misfarging eller fremmedlegemer, må oppløsningen ikke brukes. Konsentratet har en styrke på 10 mg/ml.
- Fortynn det totale volumet av dette konsentratet som inneholder den tilberedte dosen til 250 ml med natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %). Dra først opp et volum natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml som tilsvarer volumet av det tilberedte konsentratet fra en 250 ml glassflaske eller pose. Tilsett langsomt det totale volumet med tilberedt konsentrat til 250 ml infusjonsflasken eller infusjonsposen. Bland forsiktig.
- Infusjonsvæsken må gis over et tidsrom på minst to timer (og ikke mer enn 2 ml/min) ved hjelp av et infusjonssett med et innbygd, sterilt, ikke-pyrogent filter (maksimal porestørrelse 1,2 mm eller mindre) med lav proteinbinding. Fordi oppløsningen ikke inneholder konserveringsmidler, må infusjon av oppløsningen begynne innen tre timer etter tilberedningen, og oppløsningen må ikke brukes etter dette. Eventuell oppløsning som er til overs skal ikke oppbevares for gjenbruk.
- Det er ikke utført kompatibilitetsundersøkelser for å vurdere samtidig infusjon av Remicade og andre stoffer. Det anbefales at Remicade ikke infuseres samtidig og i samme intravenøse slange som andre stoffer.
- Parenterale produkter må inspiseres visuelt for partikler eller misfarging før bruk. Hvis det kan observeres synlige, ugjennomsiktige partikler, misfarging eller fremmedlegemer, må oppløsningen ikke brukes.
- Kasser eventuell oppløsning som blir til overs.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

Innehaver av lisens for markedsføring og produksjon: Centocor B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB LEIDEN, Nederland.

8. MT-nr.

98-8115

9. MT-dato første gang/siste fornyelse

2000-03-17

10. Oppdateringsdato

2000-03-10

STOCRIN «MSD», efavirenz

Nytt antiviralt middel. Marknadsført 2000-04-01.

Efavirenz er det andre legemiddelet i klassen reverstranskriptasehemmarar av ikkje-nukleosid type som er godkjend for behandling av HIV-1-infeksjon. Midlet, som administrerast i ein dose dagleg, skal på grunn av risiko for resistensutvikling berre bli gitt i kombinasjon med andre antiretrovirale middel. Efavirenz i kombinasjon med to nukleosidanalogar (NRTI) viste signifikant meir effekt enn den etablerte standardbehandlinga med ein proteasehemmar og to NRTI. I den største studien, inkludert totalt 450 behandlingsnaive pasientar, hadde 58 % av efavirenzbehandla pasientar virus under detekterbart nivå (mindre enn 50 kopior/ml) etter 24 veker jamfør 43 % av standardbehandla pasientar. Ein saknar effektdokumentasjon på lang sikt, men preliminære 48-vekersdata viste at terapisvaret var varig. Efavirenz i kombinasjon med to NRTI og ein proteas-hemmar i to studier viste seg å vera den beste standardtrippelbehandlinga hos tidlegare behandla pasientar. Erfaring frå behandling av barn er avgrensa, og råd for dosering blir basert på ekstrapolering frå resultata i vaksenstudiene. Ein saknar klinisk erfaring for behandling av pasientar med avansert HIV-infeksjon og etter svikt på proteasehemmarar og ikkje-nukleosid terapi. Farmakokinetisk er efavirenz velkarakterisert. Fordi midlet påverkar P-450-systemet viser efavirenz klinisk signifikante interaksjonar med fleirtalet av legemiddel, mellom andre anti-HIV-legemiddel. Biverknadsprofilen dominerast av hudutslag, CNS-symtom og leverenzymaukingar. Særleg CNS-biverknadene er vanskelege, slik at dosering ved sengetid blir tilrådd dei første vekene. Alvorlege CNS-symtom med psykoseliknande reaksjonar, vrangførestellingar og akutt depressjon er sjeldne, men gjer at ein må vere varsam ved behandling av pasientar med psykiatrisk anamnese.

Vurdering

Efavirenz er eit verdifullt tilskot til behandlinga av HIV-1-infekterte vaksne og barn, og er i kombinasjon med to nukleosidanalogar eit effektivt terapeutisk alternativ til den etablerte proteasehemmarbaserte primærbehandlinga. Ein saknar dokumentasjon for middelet sin plass i behandlinga av avansert HIV-infeksjon eller etter svikt på terapiregimer som inneheld proteasehemmarar. Eingongsdoseringa er ei føremon slik at pasienten betre kan følgje opp behandlinga. Ein bør vere særskild merksam på biverknadsprofilen med CNS-symtom, som av og til er alvorleg.

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/ielakeindex.html. Nedanfor finn du den godkjende preparatomtalen.

1. Preparatets navn

Stocrin 50 mg, 100 mg og 200 mg harde kapsler.

2. Virkestoff og styrke

Hver kapsel inneholder henholdsvis efavirenz 50 mg, 100 mg og 200 g. For hjelpestoffer se 6.1 Hjelpestoffer.

3. Legemiddelform

Hard kapsel. Stocrin 50 mg hard kapsel er mørkegul og hvit, merket «3805». Stocrin 100 mg hard kapsel er hvit, merket «3807». Stocrin 50 mg hard kapsel er mørkegul, merket «3809» med purpurfarget blekk. Reseptgruppe: C.

4. Kliniske egenskaper

4.1 Indikasjon

HIV1-infeksjon hos voksne, ungdommer og barn over tre år, i kombinasjon med andre antiretrovirale midler.

4.2 Dosering

Forskrivningsregel: Behandlingen bør institueres i samråd med regionsykehus.

Utleveringsbestemmelse: Etter resept fra spesialist i infeksjonsmedisin eller pediatri.

Samtidig antiretroviral behandling: Stocrin må brukes i kombinasjon med andre antivirale legemidler (se 4.5 Interaksjoner). Stocrin kan tas med eller uten mat (se 5.2 Farmakokinetikk: Effekten av mat). For å forbedre toleransen for bivirkninger i nervesystemet, anbefales det at dosen tas ved sengetid de første to til fire ukene av behandlingen og hos pasienter hvor disse symptomene er vedvarende (4.8 Bivirkninger). Behandlingen bør institueres av en lege som har erfaring med behandling av HIV-infeksjonen.

Voksne: Anbefalt dose for Stocrin er 600 mg en gang daglig i kombinasjon med en proteasehemmer og/eller nukleosid analog reverstranskriptasehemmer (NRTI).

Ungdom og barn (3 til 17 år): Anbefalt dose for Stocrin i kombinasjon med en proteasehemmer og/eller NRTI for pasienter mellom 3 og 17 år er beskrevet i tabell 1. Stocrin harde kapsler skal bare gis til barn som kan svelge kapslene hele. Efavirenz har ikke blitt undersøkt hos barn under tre år eller barn som veier mindre enn 13 kg.

Tabell 1: Barnedosering som skal administreres en gang daglig

Kroppvekt (kg)	Stocrindose (mg)
13 til < 15	200
15 til < 20	250
20 til < 25	300
25 til < 32.5	350
32.5 til < 40	400
=³40	600

Nyresvikt: Farmakokinetikken til efavirenz har ikke vært undersøkt hos pasienter med nyresvikt, men siden mindre enn 1 % av en efavirenzdose utskilles uforandret i urinen, så antas det at innvirkningen av svekkede nyrer på eliminasjonen av efavirenz vil være minimal (se 4.4 Forsiktighetsregler).

Leversykdom: Pasienter med mild til moderat leversykdom kan med forsiktighet behandles med efavirenz 600 mg en gang daglig. Pasientene bør følges nøye opp med tanke på doserelarterte bivirkninger, spesielt nervesystemsymptomer (se 4.3 Kontraindikasjoner og 4.4 Forsiktighetsregler).

4.3 Kontraindikasjoner

Stocrin er kontraindisert hos pasienter med klinisk signifikant hypersensitivitet overfor den aktive substansen eller noen av de andre innholdsstoffene. Efavirenz må ikke brukes av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh Grade C) (se

5.2 Farmakokinetikk). Efavirenz skal ikke gis samtidig med terfenadin, astemizole, cisaprid, midazolam eller triazolam fordi konkurransen med efavirenz om CYP3A4 kan resultere i en hemming av metabolismen av disse medikamentene, og skape et potensiale for alvorlige og/eller livstruende hendelser (f.eks. arytmier, forlenget sedasjon eller respiratorisk depresjon) (se 4.5 Interaksjoner).

4.4 Forsiktighetsregler

Efavirenz må ikke brukes alene i behandlingen av HIV eller legges til som eneste nye medikament i et behandlingsregime som svikter. Som for alle andre ikke-nukleosid revers-transkriptasehemmere, oppstår det raskt resistente virus når efavirenz administreres som monoterapi. Når nytt antiretroviralt medikament til bruk i kombinasjon med efavirenz skal velges, må potensialet for viral kryssresistens overveies (se 5.1 Farmakodynamikk, Resistens). Ved samtidig forskrivning av andre medikamenter bør de respektive preparatomtalene konsulteres. Pasientene bør informeres om at nåværende antiretroviral behandling, inkludert efavirenz, ikke reduserer risikoen for overføring av HIV til andre via seksuell kontakt eller infisert blod. Hensiktsmessige forholdsregler skal fortsatt benyttes. Hvis et antiretroviralt medikament i et kombinasjonsregime må seponeres pga. mistanke om intoleranse, bør en overveie om ikke all antiretroviral medisinering bør seponeres samtidig. Den antiretrovirale medisineringen skal startes samtidig når intoleransesymptomene er forsvunnet. Periodevis monoterapi med påfølgende reintroduksjon av antiretrovirale medikamenter er ikke anbefalt fordi det øker muligheten for seleksjon av medikamentresistente virusmutasjoner.

Utslett: Mildt til moderat utslett har blitt rapportert i kliniske studier med efavirenz og forsvinner vanligvis ved fortsatt behandling. Antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forbedre tolerabiliteten og fremskynde resolusjonen av utslettet. Kraftige utslett med blemmedannelse, fuktig avskalling eller sårdannelse har blitt rapportert hos mindre enn en av pasientene behandlet med efavirenz. Insidensen av erythema multiforme eller Stevens-Johnson-syndrom var ca. 0,14. Efavirenz må seponeres hos pasienter som utvikler kraftige utslett med blemmedannelse, avskalling, slimhinnepåvirkning, eller feber. Hvis efavirenz behandlingen seponeres bør en overveie om ikke all antiretroviral medisinering bør seponeres samtidig for å unngå dannelse av medikamentresistente virus (se 4.8 Bivirkninger). Frekvensen og alvorlighetsgrad av utslett hos barn var større enn hos voksne. Utslett ble rapportert hos 23 av 57 barn (40 %) behandlet med efavirenz og var alvorlig hos fire pasienter. Profylaktisk behandling med antihistaminer kan overveies før behandlingen av barn med efavirenz begynner. Pasienter som seponerte behandlingen med andre ikke-nukleosid reverse-transkriptasehemmere (NNRTIs) pga. utslett kan ha høyere risiko for å utvikle utslett i løpet av behandlingen med efavirenz. Pasienter med depresjon i anamnesen samt pasienter med sinnslidelse eller medikamentmisbruk.

Nervesystemsymptomer: Nervesystemsymptomer har blitt rapportert i kliniske studier med efavirenz (se 4.8 Bivirkninger). I tillegg, har det blitt rapportert (ca. 1-2 per tusen pasienter behandlet med efavirenz) psykoseliknende reaksjoner som illusjoner og upassende oppførsel (inkludert aggressive reaksjoner), hovedsakelig hos pasienter med kjent sinnslidelse eller medikamentmisbruk. Sjeldne tilfeller av alvorlig akutt depresjon (inkludert selvmordstanker/forsøk) har også blitt rapportert, særlig hos pasienter med depresjon i anamnesen. Pasientene bør rådes til umiddelbart å kontakte lege hvis slike symptomer oppstår, fordi det kan være nødvendig å seponere efavirenz.

Spesielle pasientgrupper: Fordi efavirenz hovedsakelig metaboliseres av cytochrome P450 og det er begrenset klinisk erfaring fra pasienter som har kronisk leversykdom, må forsiktighet utvises når efavirenz administreres til pasienter med mild til moderat leversykdom. Anbefalt dose er 600 mg daglig. Pasientene bør få nøye oppfølgning med hensyn på doseavhengige bivirkninger, særlig nervesystemsymptomer. Laboratorieprøver bør utføres periodisk for å evaluere leversykdommen (se 4.2 Dosering). Det anbefales å følge opp leverenzymverdier i pasienter med kjent eller mistenkt hepatitt B eller C og i pasienter behandlet med andre medikamenter forbundet med levertoksisitet. For pasienter med vedvarende økning i serum transaminase mer enn fem ganger øvre normal verdi, bør fordelen med fortsatt behandling med efavirenz vurderes opp mot den ukjente risikoen for signifikant levertoksisitet (se 4.8 Bivirkninger). Farmakokinetikken til efavirenz har ikke blitt undersøkt hos pasienter med renal insuffiens, men siden mindre enn 1 % av efavirenzdosen utskilles uforandret i urinen burde svekket nyrefunksjon påvirke utskillelsen av efavirenz minimalt (se 4.2 Dosering). Det er ingen erfaring med pasienter med alvorlig nyresvikt og tett oppfølging er anbefalt i denne populasjonen. Det er ikke gjort tilstrekkelige kliniske studier for å avgjøre om eldre pasienter responderer annerledes enn yngre pasienter. Efavirenz har ikke blitt evaluert i barn som er under tre år eller veier under 13 kg.

Kolesterol: Oppfølging av kolesterolnivået bør vurderes hos pasienter som behandles med efavirenz (se 4.8 Bivirkninger).

4.5 Interaksjoner

Efavirenz induserer CYP3A4 og hemmer noen CYP isoenzymer inkludert CYP3A4 (se 5.2 Farmakokinetikk: Biotransformasjon). Andre preparater som er substrater av CYP3A4 kan ha redusert plasmakonsentrasjon når de administreres samtidig med efavirenz. Efavirenzeksponering kan også endres når det gis sammen med medikamenter eller mat (f.eks. grapefruktjuice) som påvirker CYP3A4-aktiviteten. Efavirenz må ikke gis sammen med terfenadin, atemizol, cisaprid, midazolam eller trizolam (se 4.3 Kontraindikasjoner).

Samtidige antiretrovirale medikamenter

Nelfinavir: AUC og C_{max} for nelfinavir øker med henholdsvis 20 % og 21 %, når det gis sammen med efavirenz. Kombinasjonen ble generelt godt tolerert og dosejustering var ikke nødvendig når nelfinavir blir administrert i kombinasjon med efavirenz.

Indinavir: Når indinavir (800 mg hver åttende time) ble gitt sammen med efavirenz (200 mg hver 24. time), minsket AUC og C_{max} for indinavir med henholdsvis tilnærmet 31 % og 16 % på grunn av enzyminduksjon. Graden av reduksjon i indinavirnivåene kan bli større når man gir 600 mg efavirenz hver 24. time. Høye doser med indinavir utlikner den metabolske induksjonen til efavirenz. Nåværende anbefaling er å øke dosen med indinavir fra 800 mg hver åttende time til 1000 mg hver åttende time når efavirenz og indinavir gis i kombinasjon. Indinavir 1200 mg hver 12. time har blitt gitt til noen få pasienter i kombinasjon med efavirenz. Dosejustering av efavirenz er ikke nødvendig når preparatet gis i kombinasjon med indinavir.

Ritonavir: Når efavirenz 600 mg (gitt en gang daglig ved sengetid) og ritonavir 500 mg (gitt hver 12. time) ble undersøkt i friske frivillige, ble denne kombinasjonen dårlig tolerert pga.

høyere frekvens av kliniske hendelser (f.eks. svimmelhet, kvalme, parestesier) og unormale labverdier (forhøyede leverenzymer). Oppfølging av lever enzymene er anbefalt ved kombinasjonsterapi med efavirenz og ritonavir.

Sakvinavir: Når sakvinavir (1200 mg gitt tre ganger daglig, myk kapsel formulering) ble gitt i kombinasjon med efavirenz, ble AUC og C_{max} for sakvinavir redusert med henholdsvis 62 % og 50 %. Bruk av efavirenz i kombinasjon med sakvinavir som eneste protease hemmer er ikke anbefalt.

Sakvinavir/ritonavir: Ingen data er tilgjengelige angående interaksjoner for kombinasjonen efavirenz, sakvinavir og ritonavir.

Nukleosid analog revers-transkriptasehemmer (NRTI): Interaksjonsstudier mellom efavirenz og kombinasjonen zidovudin og lamivudin ble foretatt hos HIV-infiserte pasienter. Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner ble sett. Spesifikke interaksjonsstudier har ikke blitt gjort med efavirenz og andre NRTI. Klinisk signifikante interaksjoner er ikke forventet siden NRTI blir metabolisert via en annen rute enn efavirenz og det er usannsynlig at de konkurrerer om de samme metabolske enzymene og eliminasjonsveiene.

Non-nukleosid revers-transkriptasehemmerer: Ingen studier har blitt gjort med efavirenz i kombinasjon med andre ikke-nukleosid revers-transkriptasehemmere og potensialet for farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner er ukjent.

Antimikrobiale medikamenter

Rifamyciner: Rifampicin reduserte efavirenz AUC med 26 % og C_{max} med 20 % i friske frivillige. Dosen med efavirenz må økes til 800 mg/dag ved samtidig bruk med rifampicin. Dosejustering av rifampicin er unødvendig når den gis sammen med efavirenz. Tilgjengelige data er utilstrekkelige for å avgjøre om det er nødvendig med dosejustering når rifabutin brukes i kombinasjon med efavirenz. I en liten studie induserte efavirenz en reduksjon i C_{max} og AUC med henholdsvis 32 % og 38 % for rifabutin og økte rafabutin clearance. Rifabutin har ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til efavirenz.

Makrolide antibiotika

Azitromycin: Samtidig administrering av enkle doser med azitromycin og flere doser med efavirenz i friske frivillige, ga ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner. Ingen dosejusteringer er nødvendig når azitromycin gis i kombinasjon med efavirenz.

Klaritromycin: Samtidig administrering av 400 mg efavirenz en gang daglig og klaritromycin 500 mg hver 12. time i syv dager viste at efavirenz hadde en signifikant påvirkning av klaritromycins farmakokinetikk. AUC og C_{max} for klaritromycin gikk ned henholdsvis 39 % og 26 %, mens AUC og C_{max} for den aktive klaritromycin hydroksymetabolitten økte med henholdsvis 34 % og 49 %, brukt i kombinasjon med efavirenz. Den kliniske betydningen av disse endringene i klaritromycinplasmanivåer er ikke kjent. 46 % av friske frivillige fikk utslett når de fikk efavirenz og klaritromycin. Ingen dosejustering av efavirenz er anbefalt når det gis med klaritromycin. Alternativer til klaritromycin bør vurderes. Andre makrolide antibiotika, som erytromycin, har ikke blitt undersøkt i kombinasjon med efavirenz.

Antifungale medikamenter

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner ble sett når flukonazol og efavirenz ble gitt samtidig til friske frivillige. Potensialet for medikamentinteraksjoner mellom efavirenz og andre imidazol og triazol antifungale medikamenter, som itraconazol og ketokonazol, har ikke blitt undersøkt.

Andre interaksjoner

Antacider/famotidin: Hverken aluminium/magnesium hydroksidantacider eller famotidin endret absorpsjonen av efavirenz hos friske frivillige. Disse dataene indikerer at endringer i gastrisk pH ved bruk av andre medikamenter ikke vil påvirke absorpsjonen av efavirenz.

Perorale antikonsepsjonsmidler: Bare tinyløstradiolkomponenten av de perorale antikonsepsjonsmidlene har blitt undersøkt. AUC etter en enkel dose med etinyløstradiol ble økt med 37 % av efavirenz. Ingen signifikante forandringer ble sett for C_{max} for etinyløstradiol. Den kliniske betydningen av disse effektene er ikke kjent. Det var ingen effekt av en enkelt dose med etinyløstradiol på AUC eller C_{max} for efavirenz. Siden de mulige interaksjonene mellom efavirenz og perorale antikonsepsjonsmidler ikke har blitt fullstendig undersøkt, bør en pålitelig barrieremetode benyttes i tillegg til perorale antikonsepsjonsmidler.

Fenytoin og fenobarbital: Ingen data er tilgjengelige for potensielle interaksjoner mellom efavirenz og fenytoin eller fenobarbital. Når efavirenz gis samtidig med fenytoin eller fenobarbital er det et potensiale for reduksjon i plasmakonsentrasjonen for hvert middel.

4.6 Graviditet og amming

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter, inkludert markerte teratogene effekter (se 5.3 Preklinikk), som indikerer en mulig risiko for humane fosterskader. Efavirenz skal ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelen oppveier en mulig risiko. Efavirenz går over i melk hos rotter. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan påvirkes. Preparatet skal ikke brukes under amming. Noen eks-perter anbefaler at HIV-smittede kvinner ikke ammer sine barn under noen omstendighet for å unngå risikoen for postnatal over-føring av HIV til barnet.

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Efavirenz har ikke blitt spesielt evaluert angående mulige effekter på evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Efavirenz kan forårsake svimmelhet, svekket konsentrasjonsevne, og/eller søvnighet. Pasientene bør bli fortalt at hvis disse symptomene oppstår skal de unngå potensielt farlige aktiviteter som bilkjøring og betjening av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Efavirenz har blitt undersøkt i over 9000 pasienter. Minst 5 % av de pasientene som fikk 600 mg efavirenz daglig (1008) i kombinasjon med proteasehemmere og/eller en NRTI i kontrollerte kliniske studier har fått behandlingsrelaterte bivirkninger av moderat til alvorlig grad. De mest merkbare bivirkningene var utslett og sentralnervesystemsymptomer (se 4.4 Forsiktighetsregler): Utslett (11,6 %), svimmelhet (8,5 %), kvalme (8,0 %), hodepine (5,7 %) og tretthet (5,5 %). Mindre vanlige, klinisk signifikante bivirkninger rapportert i alle kliniske studier inkluderer: allergiske reaksjoner, unormal koordinasjon, ataxi, forvirring, stupor, vertigo, oppkast, diare, hepatitt, svekket konsentrasjonsevne, søvnløshet, engstelse, unormale drømmer, søvnighet, depresjon, unormale tanker, opphisselse, hukommelsestap, delirium, emosjonell labil, eufori, hallusinasjoner og psykoser. Ved postmarketing overvåkning

er det i tillegg rapportert nevroser og paranoide reaksjoner. Noen få tilfeller av pankreatitt har blitt beskrevet selv om sammenheng med efavirenz ikke har blitt stadfestet. Asymptomatisk økning i serumamylase ble sett hos signifikant flere pasienter behandlet med efavirenz 600 mg enn hos kontrollpasientene. Typen og frekvensen av bivirkninger hos barn var generelt sammenlignbar med den hos voksne pasienter, med unntak av utslett som ble rapportert oftere hos barn og var ofte mer alvorlig enn hos voksne.

Utslett: I kliniske studier fikk 26 % av pasientene behandlet med 600 mg efavirenz hudutslett sammenlignet med 17 % av pasientene i kontrollgruppene. Hudutslett ble ansett som behandlingsrelatert hos 18 % av pasientene behandlet med efavirenz. Alvorlig utslett forekom hos mindre enn 1 % av pasientene behandlet med efavirenz, og 1,7 % har seponert behandlingen pga. utslett. Insidensen for erythema multiforme eller Stevens-Johnson-syndrom var ca. 0,14 %. Utslett ble rapportert hos 23 av 57 barn (40 %) behandlet med efavirenz og var alvorlig hos fire pasienter (7 %). Profylakse med passende antihistaminer før behandlingsstart hos barn kan overveies. Utslettene er vanligvis milde til moderate maculopapular huderupsjoner som oppstår innen de to første ukene etter behandlingsstart med efavirenz. Hos de fleste pasientene forsvinner utslettet ved fortsatt behandling med efavirenz innen en måned. Efavirenz kan startes igjen hos pasienter som har avbrutt behandlingen pga. utslett. Bruk av passende antihistaminer og/eller kortikosteroider er anbefalt når efavirenz startes igjen. Erfaring med efavirenz hos pasienter som seponerte andre antiretrovirale medikamenter i NNRTI klassen er begrenset. 19 pasienter som seponerte nevirapin pga. utslett har vært behandlet med efavirenz. Ni av disse pasientene utviklet mildt til moderat utslett mens de ble behandlet med efavirenz, og to seponerte behandlingen pga. utslett.

Nervesystemsymptomer: Mest vanlige symptomer hos pasienter som får efavirenz 600 mg daglig i kliniske studier: svimmelhet, søvnløshet, døsighet, svekket konsentrasjonsevne, unormale drømmer. I kontrollerte kliniske studier hvor 600 mg efavirenz ble administrert sammen med andre antiretrovirale medikamenter, fikk 19,4 % av pasientene nervesystemsymptomer av moderat til alvorlig intensitet sammenlignet med 9,0 % av pasientene på kontrollbehandling. Disse symptomene var alvorlige hos 2,0 % av pasientene som fikk efavirenz 600 mg daglig og i 1,3 % av pasientene på kontrollbehandlingen. I tillegg har psykoseliknende reaksjoner blitt sett hos ca. 1-2 per 1000 pasienter behandlet med efavirenz. I kliniske studier har 2,1 % av pasientene behandlet med 600 mg efavirenz seponert behandlingen pga. nervesystemsymptomer. Nervesystemsymptomene begynner vanligvis første eller andre dag av behandlingen og gir seg generelt etter 2-4 uker. I en studie med friske frivillige, hadde et representativt nervesystemsymptom en mediantid til start på en time etter dosering og en varighet på tre timer. Dosering ved sengetid forbedrer tolerabiliteten av disse symptomene og kan anbefales de første ukene av behandlingen og for pasienter som forsetter å ha disse symptomene (se 4.2 Dosering). Dosereduksjon eller deling av den daglige dosen har ikke vist seg å være fordelaktig.

Laboratorieverdier

Leverenzymer: Økning i ASAT og ALAT til mer enn fem ganger øvre normalverdi ble sett hos 3 % av de 1008 pasienter som ble behandlet med 600 mg efavirenz. Tilsvarende økning av ASAT (7 % av pasientene) og ALAT (8 % av pasientene) ble sett hos pasienter som var seropositive for hepatitt B og/eller C (156 pasienter). Økning av GGT til mer enn fem ganger øvre normalverdi ble sett hos 4 % av alle pasientene behandlet med 600 mg efavirenz og 10 % av pasientene som var seropositive for hepatitt B eller C. Isolerte økninger i GGT i pasienter på efavirenz kan reflektere enzyminduksjon som ikke er assosiert med levertoksisitet (se 4.4 Forsiktighetsregler).

Lipider: Økning i total kolesterol på 10-20 % har blitt sett hos noen friske frivillige som fikk efavirenz. Økninger i ikke-fastende total kolesterol og HDL henholdsvis på ca. 20 % og 25 % ble sett hos pasienter behandlet med efavirenz + zidovudin + lamivudin og hos ca. 40 % og 35 % hos pasienter behandlet med efavirenz + indinavir. Den kliniske betydningen av disse funnene er ukjent (se 4.4 Forsiktighetsregler).

Cannabinoid testinteraksjoner: Efavirenz binder seg ikke til cannabinoidreseptorene. Falske positive cannabinoidresultater i urin har blitt rapportert for friske frivillige som fikk efavirenz. Falske positive resultater har bare forekommet med CEDIA DAU Multi-Level TCH assay, som er brukt til screening, og har ikke blitt sett med andre metoder inkludert testene brukt for å bekrefte positive resultater.

4.9 Overdosering

Noen pasienter som ved et uhell har tatt 600 mg to ganger daglig har rapportert økning i nervesystemsymptomer. En pasient opplevde ukontrollerte muskelkontraksjoner. Behandling av overdose med efavirenz skal bestå av generelt støttende behandling, inkludert overvåkning av vitale parametere og observasjon av pasientens kliniske status. Administrering av aktivt kull kan brukes som hjelpemiddel til å binde uabsorbert medikament. Det er ingen spesifikk motgift for overdose med efavirenz. Siden efavirenz er sterkt proteinbundet, er det usannsynlig at dialyse kan fjerne medikamentet fra blodet i store nok mengder.

5. Farmakologiske egenskaper

5.1 Farmakodynamikk

Farmakoterapeutisk gruppe: HIV-1 spesifikk non-nukleosid revers-transkriptasehemmer (NNRTI). ATC kode: J05A G03

Virkningsmekanisme: Efavirenz er en ikke-nukleosid revers-transkriptasehemmer (NNRTI) av HIV-1. Efavirenz er en ikke-kompetitiv hemmer av HIV-1 revers transcriptase (RT) og hemmer ikke signifikant HIV-2 RT eller cellulær DNA polymerase (a, b, g eller d).

Antiviral aktivitet: Den frie konsentrasjonen av efavirenz som kreves for å inhibere 90-95 % av vill type eller zidovudin-resistente laboratorie og kliniske isolater in vitro varierte fra 0,46–6,8 nM i lymfoblastoid cellelinjer, mononucleære celler i perifert blod (PBMC) og makrofag/monocytt kulturer.

Resistens: Effekten av efavirenz i cellekulturer overfor virale varianter med aminosyresubstitusjoner i posisjon 48, 108, 179, 181 eller 236 i RT eller varianter med aminosyre substitusjoner i proteasen, er lik den som ble sett overfor villtypestammer. De enkeltsubstitusjoner som ga høyest resistens overfor efavirenz i cellekulturer motsvarer en leucin-til-isoleucin endring i posisjon 100 (L100I, 17 til 22-ganger resistens) og en lysin-til-aspargin endring i posisjon 103 (K103N, 18 til 33-ganger resistens). Mer enn 100-ganger tap av følsomhet ble sett for HIV varianter som uttrykker K103N i tillegg til andre aminosyre substitusjoner i RT. K103N var den hyppigste observerte RT substitusjonen i virale isolater fra pasienter som fikk en signifikant rebound effekt i virusmengde i kliniske studier med efavirenz i kombinasjon med indinavir eller zidovudin + lamivudin. Denne mutasjonen ble

observert hos 90 % av pasientene behandlet med efavirenz med virologisk svikt under behandlingen med efavirenz. Substitusjoner i RT posisjonene 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225 ble også sett, men med lavere frekvens , og ofte bare i kombinasjon med K103N. Mønsteret i aminosyresubstitusjonene i RT assosiert med resistensen for efavirenz var uavhengig av andre antiviral medikamenter brukt i kombinasjon med efavirenz.

Kryssresistens: Kryssresistensprofiler for efavirenz, nevirapin og delavirdin i cellekulturer viste at K103N substitusjonen gir tap av følsomhet for alle 3 NNRTIs. To av tre undersøkte delavirdin-resistente kliniske isolater var kryssresistente for efavirenz og inneholdt K103N substitusjonen. Et tredje isolat som hadde en substitusjon i posisjon 236 av RT var ikke kryssresistent for efavirenz. Virale isolater fra PBMCs hos pasienter inkludert i kliniske studier med efavirenz som viste tegn på behandlingssvikt av virusmengde ble vurdert med hensyn på følsomhet for NNRTIs. Tretten isolater, tidligere karakterisert som efavirenzresistente, var også resistente overfor nevirapin og delavirdin. Fem av disse NNRTI-resistent isolatene hadde K103N eller en valin-til-isoleucin substitusjon i posisjon 108 (V108I) i RT. Tre av de undersøkte isolatene fra pasienter som ikke reagerte på behandlingen med efavirenz forble følsomme overfor efivarenz i cellekulturer og var også følsomme overfor nevirapin og delavirdin. Potensialet for kryssresistens mellom efavirenz og proteasehemmere er lavt på grunn av de forskjellige enzymene som er involvert. Potensialet for kryssresistens mellom efavirenz og NRTIs er lav på grunn av forskjell i bindingssteder og forskjellig virkningsmekanismen.

Farmakodynamiske effekter: Efavirenz har ikke blitt undersøkt i kontrollerte studier med pasienter med fremskredet HIV-sykdom, det vil si med CD4 tall < 50 celler/mm^3, eller hos pasienter tidligere behandlet med proteasehemmere eller NNRTI. Selv om det ikke har blitt dokumentert kryssresistens mellom efavirenz og proteasehemmere, er det i dag bare ufullstendige data på effekten av proteasehemmer basert kombinasjon etter at regimer som inneholder stocrin har mislykkes. Klinisk erfaring med kombinasjoner som inneholder didanosin eller zalcitabin, er begrenset i kontrollerte studier. To kontrollerte studier (006 og ACTG364) med ca. ett års varighet hvor efavirenz ble gitt i kombinasjon med NRTIs og/eller proteasehemmere, har vist en reduksjon i virusmengden til under deteksjonsgrensen for assayet og økning i CD4 lymfocytter hos antiretroviral terapinaive pasienter og NRTI-erfarne HIV-infiserte pasienter. Studie 020 viste lignende effekt hos NRTI-erfarne pasienter i løpet av 24 uker. I disse studiene var efavirenz dosen 600 mg en gang daglig; indinavirdoseringen var 1000 mg hver åttende time brukt sammen med efavirenz og 800 mg hver åttende time brukt uten efavirenz. Nelfinavirdosen var 750 mg gitt tre ganger daglig. Standard doser for NRTI gitt hver 12 time ble brukt i alle disse studiene. Effektresultatene er gjengitt i Tabell 2. I analysene av responderhyppigheten (the non-completer equals failure analysis [NC = F]) ble pasienter som gikk ut av studien tidlig av en eller annen grunn, eller som hadde en manglende HIV-RNA-måling som enten ble gjort før eller etter en måling over assayets kvantifiseringsgrense, vurdert som HIV-RNA over 50 eller over 400 kopier/ml ved det manglende tidspunktet. Responsens varighet (se figurene) ble målt som antall dager fra datoen den første av to påfølgende plasma HIV-1 RNA nivåer var under deteksjonsgrensen (< 400 kopier/ml i 006, < 500 kopier/ml i ACTG362) til første dag en av de følgende hendelsene inntraff: den første av to påfølgende HIV-RNA-nivåer over grensen for kvantifikasjon, avbrutt behandling eller AIDS-definert hendelse.

Tabell 2: Effekt resultater for studiene 006, ACTG 364 og 020

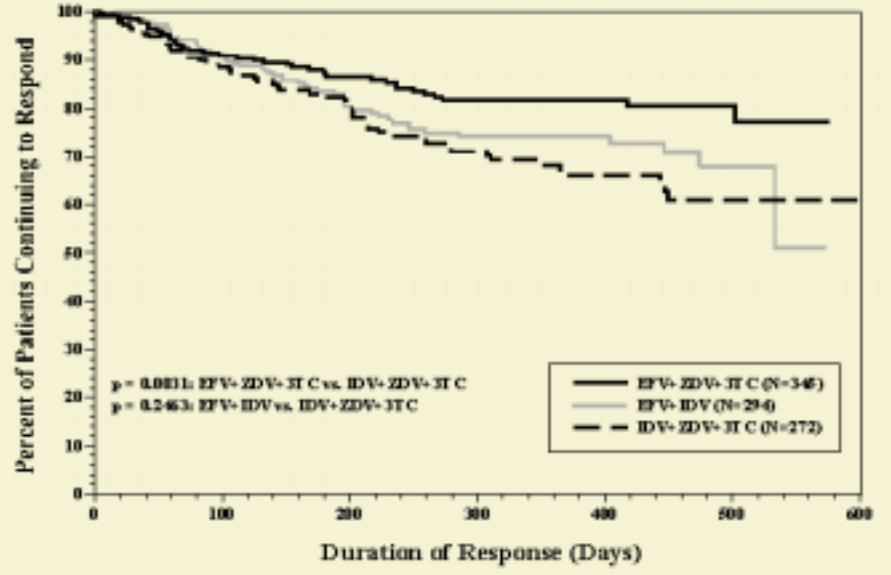
	Responder rates (NC = F**) Plasma HIV RNA					Gj.snitt. endring frabaseline-CD4 celletelling	
	< 400 kopier/ml*			< 50 kopier/ml			
Studie nummer/ Behandlings regimene**	N	%	(95 % C.I.**)	%	(95 % C.I.)	cells/m m^3	(S.E.M.**)
Studie 006 48 uker							
EFV+ZDV+3TC	202	67	(67, 73)	62	(55, 69)	187	(11,8)
EFV+IDV	206	54	(47, 61)	48	(41, 55)	177	(11,3)
IDV+ZDV+3TC	206	45	(38, 52)	40	(34, 47)	153	(12,3)
Studie ACTG 364 48 uker							
EFV+NFV+NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV+NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV+NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Studie 020 24 uker							
EFV+IDV+NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV+NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

* < 500 kopier/ml for ACTG 364

** EFV, efavirenz; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NFV, nelfinavir; ---, not performed; S.E.M., standard error of the mean; NC = F, noncompleter =f ailure; C.I., confidence interval

Studie 006 inkluderte 1266 pasienter som ikke tidligere har vært behandlet med proteasehemmere, NNRTI eller lamivudin, 614 var inkludert minst 48 uker før analysen. Den høyere prosentandelen av pasienter med HIV-RNA mindre enn 400 kopier/ml ved 48 uker i efavirenz + lamivudin + zidovudin armen enn i indinavir + zidovudin + lamivudin armen var uavhengig av mengden virus ved baseline og antall CD4 celler. Responsens varighet hos de 911 pasientene som oppnådde bekreftet resultat på HIV-RNA < 400 kopier/ml er vist nedenfor.

Studie ACTG 364 inkluderte 196 pasienter som hadde blitt behandlet med NRTI, men ikke proteasehemmere eller NNRTI. Responsens varighet for 151 pasienter bekreftet ved HIV-RNA < 500 kopier/ml er vist nedenfor.



Studie 020 inkluderte 327 pasienter som hadde blitt behandlet med NRTI, men ikke med proteasehemmere eller NNRTI. Pasientenes NRTI regime kunne forandres på inklusjonstidspunktet. Responsen var størst hos pasientene som byttet NRTI.

5.2 Farmakokinetikk

Absorpsjon: Høyeste plasmakonsentrasjoner for efavirenz på 1,6-9,1 mM ble oppnådd etter fem timer med en enkel peroral dose på 100 mg til 1600 mg gitt til friske frivillige. Doserelaterte økninger i C_{max} og AUC ble sett ved doser opp til 1600 mg. Økningene var mindre enn proporsjonalt, noe som tyder på minsket absorpsjon ved høyere doser. Tid til peak-plasmakonsentrajoner (tre-fem timer) forandret seg ikke etter flere doser og steady-state plasma konsentrasjoner ble nådd etter seks-syv dager. I HIV-infiserte pasienter ved steady-state, var gjennomsnittlig C_{max}, gjennomsnittlig C_{min}, og gjennomsnittlig AUC lineær ved daglige doser på 200 mg, 400 mg, og 600 mg. Hos pasienter som fikk efavirenz 600 mg en gang daglig, var gjennomsnittlig steady-state C_{max} 12,9 mM, steady state C_{min} var 5,6 mM, og AUC var 184 mM·h.

Effekt av matinntak: I friske frivillige hadde normale måltider ingen vesentlig effekt på biotilgjengelighet for 100 mg efavirenz gitt to ganger daglig i 10 dager sammen med måltider. Den relative biotilgjengeligheten etter en enkelt 1200 mg dose efavirenz hos friske frivillige økte med 50 % etter et måltid med høyt fett innhold.

Distribusjon: Efivarenz er sterkt bundet (ca. 99,5-99,75 %) til plasma proteiner, hovedsakelig albumin. I HIV-1-infiserte pasienter (N = 9) som fikk efavirenz 200 - 600 mg en gang daglig i minst en måned, var konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken fra 0,26 til 1,19 % (gjennomsnittlig 0,69 %) av tilsvarende plasmakonsentrasjon. Disse proporsjonene er ca. tre ganger høyere enn ikke-proteinbundet (fri) fraksjon av efavirenz i plasma.

Biotransformasjon: Studier i mennesker og in vitro-studier med humane levermikrosomer har vist at efavirenz hovedsakelig metaboliseres av cytochrome P450 til hydroksylerte metabolitter med påfølgende glucuronisering av de hydrok-sylyserte metabolittene. Disse metabo-littene er stort sett inaktive overfor HIV-1. In vitro-studiene antydet at CYP3A4 og CYP2B6 er hovedisozymer ansvarlige for metabolismen av efavirenz, og at det hemmet P450 isosymene 2C9, 2C19, og 3A4. I in vitro-studier ble ikke CYP2E1 hemmet av efavirenz, og CYP2D6 og CYP1A2 ble hemmet bare ved konsentrasjoner godt over konsentrasjoner oppnådd i klinikken. Efavirenz induserer P450 enzymer, som fører til induksjon av dets egen metabolisme. I friske frivillige ga gjentatte doser på 200–400 mg/dag i 10 dager en lavere en antatt akkumulasjon (22–42 % lavere) og kortere terminal halveringstid på 40-55 timer (enkelt dose halveringstid 52-76 timer).

Eliminasjon: Efavirenz har en relativt lang terminal halveringstid på 52 til 76 timer etter en enkelt dose og 40–55 timer etter gjentatt dosering. Ca. 14-34 % av en radiomerket dose av efavirenz ble gjenfunnet i urinen og mindre enn 1 % av dosen ble utskilt i urinen som uforandret efavirenz. Hos en enkelt pasient med alvorlig redusert leverfunksjon (Child Pugh Grade C), var halveringstiden fordoblet noe som indikerer et potensial for større akkumulasjon.

Pediatrisk farmakokinetikk: Hos 48 pediatriske pasienter som fikk ekvivalent dose av 600 mg efavirenz (dosen ble justert i forhold til kroppsstørrelsen utregnet på grunnlag av vekt), var steady-state C_{max} 14,2 mM, steady state C_{min} 5,6 mM, og AUC var 218 mM·h. Farmakokinetikken hos barn var svært lik den hos voksne.

Kjønn, rase, eldre: Farmakokinetikken til efavirenz hos pasienter ser ut til å være lik for menn og kvinner og for de rasene som er studert. Selv om materialet er begrenset ser det ut til at asiater og pasienter fra Stillehavsøyene kan ha en høyere eksponering av efavirenz, de ser ikke ut til å ha lavere toleranse for efavirenz. Farmakokinetiske studier har ikke blitt gjort hos eldre.

5.3 Preklinikk

Efavirenz ble vist å ikke være mutagen eller klastogen i konvensjonelle gentoksisitetstester. Efavirenz induserte føtale resorpsjoner hos rotter. Misdannelser (anencephali, unilateral anoftalmi, mikrooftalmi, splittet gane) ble sett i tre av 20 fostere/nyfødte fra cynomolgus-aper behandlet med efavirenz i klinisk relevante doser.

Ingen misdannelser ble observert hos fostere fra efavirenz-behandlete rotter og kaniner. Økninger i ALAT-aktivitet ble sett hos cynomolgus-aper behandlet med efavirenz i klinisk relevante doser. Minimal gallehyperplasi ble sett hos fire av åtte cynomolgus-aper som ble gitt efavirenz i et år i en dose som gir gjennomsnittlige AUC-verdier ca. fem ganger større enn hos mennesker gitt anbefalt dose. Gallefibrose har blitt sett hos rotter. Efavirenz skilles ut i melk hos rotter og når mye høyere konsentrasjoner enn i morens plasma.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Hjelpestoffer

Natriumlaurylsulfat, laktose monohydrat, magnesiumstearat, natriumstivelseglykolat. Kapselen: gelatin, natriumlaurylsulfat, titandioksid (E171) (i 50 og 100 mg kapslene), og gult jernoksid (E172) (i 50 og 200 mg kapslene). Kapselen kan inneholde silikondioksid. Trykkfargen på kapselen: karmin(E120), indigotin(E132) og titandioksid (E171).

6.2 Uforlikelighet/må ikke blandes med

Ikke aktuell.

6.3 Holdbarhet

18 måneder.

6.4 Oppbevaring

Oppbevares ved romtemperatur, men ikke over 25 °C.

6.5 Pakning

Blisterpakning: 200 mg á 42 stk. HDPE bokser med barnesikker polypropylen kork: 50 mg á 30 stk, 100 mg á 30 stk., 200 mg á 90 stk.

6.6 Tilberedning

Ingen spesielle krav.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

Merck Sharp & Dohme B.V., P.B. 581, 2003 P.C. Haarlem, Nederland. Norsk representant: MSD (Norge) A/S, Postboks 458 Brakerøya, 3002 Drammen.

8. MT-nr.

50 mg: 98-6875, 100 mg: 98-6876, 200 mg: 98-6877

9. MT-dato første gang/siste fornyelse

1999-12-16

10. Oppdateringsdato

1999-12-14

Temodal «Schering-Plough», temozolomid

Nytt cytostatikum. Marknadsført 2000-04-01.

Temodal inneheld temozolomid, som etter spontan konvertering till MTIC utøver cytotokisk effekt gjennom alkylering. I ein tilsvarande studie av pasientar med residiv/progress av høgmalignt gliom av typen glioblastoma multiforme etter standardbehandling var temodal signifikant om lag 1–2 månader betre enn den tilsvarande substansen prokarbazin i mediantid til tumorprogress og forverring i nevrologisk funksjon og allmenntilstand. Biverknadsprofilen for temodal er nokolunde gunstig med gastrointestinal biverknad som dominerande symtom. Dose-avgrensa biverknader er hematologis toksisitet.

Vurdering

Temodal ser ut til å kunne gje ein liten, men klinisk relevant oppbremsing av sjukdomsprogressen ved residiv/progress av glioblastoma multiforme. Nokolunde gunstig biverknadssprofil og peroral administrering fører til at legemidlet vurderast til å kunna vere brukbart i ei pasientgruppe der ein til no har sakna ei etablert behandling.

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

Temodal.

2. Virkestoff og styrke

Temozolomid 5 mg eller 20 mg eller 100 mg eller 250 mg.

3. Legemiddelform

Kapsel, hard.

4. Kliniske egenskaper

4.1 Indikasjon

Temozolomidkapsler er beregnet til behandling av pasienter med maligne gliomer, slik som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom som har residiv eller progresjon etter standardbehandling.

4.2 Dosering

Forskrivningsregel:Temodal skal kun forskrives av leger med erfaring i behandling av hjernetumorer.

Voksne: Pasienter som tidligere ikke har blitt behandlet med kjemoterapi, gis temozolomid 200 mg/m^2 én gang daglig i fem dager per 28-dagers syklus. For pasienter som tidligere har gjennomgått kjemoterapi, er den initiale dosen 150 mg/m^2 én gang daglig som deretter økes til 200 mg/m^2 i den andre syklusen, forutsatt at antall neutrofile granulocytter er ³ 1,5 x 10^9/l og at trombocytt-tallet er ³ 100 x 10^9/l på dag 1 i neste syklus.

Barn: Pasienter som er tre år eller eldre, gis temozolomid 200 mg/m^2 én gang daglig i fem dager per 28-dagers syklus. Til barn som tidligere har gjennomgått kjemoterapi, er den initiale dosen 150 mg/m^2 én gang daglig i fem dager som økes til 200 mg/m^2 én gang daglig i neste syklus hvis hematologisk toksisitet ikke foreligger. Temodal skal gis på fastende mage. Temozolomidkapsler må

ikke åpnes eller tygges, men må svelges hele med et glass vann. Dosen bør gis ved å bruke så få kapsler som mulig. Antiemetisk terapi kan gis før eller rett etter administrasjon av temozolomid. Dersom oppkast oppstår etter at dosen er gitt, skal det ikke gis en ny dose denne dagen.

4.3 Kontraindikasjoner

Temozolomid er kontraindisert hos pasienter med kjent overfølsomhet mot noen av komponentene eller dakarbazin (DTIC). Temodal er kontraindisert hos pasienter med alvorlig myelosuppresjon (se seksjon 4.4 Forsiktighetsregler). Temozolomid er kontraindisert under graviditet eller ved amming (se seksjon 4.6 Graviditet og amming).

4.4 Forsiktighetsregler

Hos pasienter med residiverende maligne gliomer med dårlig allmenntilstand eller med andre alvorlige svekkende sykdommer eller infeksjon, må beslutningen om å gi temodal tas etter å ha vurdert potensielle fordeler mot risiko for pasienten, inkludert risiko relatert til den medfølgende tilstanden.

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon: Farmakokinetikken for temozolomid er sammenlignbar hos pasienter med normal leverfunksjon og pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Ingen data er tilgjengelige for administrering av temodal til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Childs klasse III) eller med nedsatt nyrefunksjon. Basert på de farmakokinetiske egenskapene til temozolomid er det usannsynlig at dosereduksjoner kreves hos pasienter med alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Forsiktighet bør likevel utvises når temodal gis til disse pasientene. Pasienter som kastet opp mye (grad 3 eller 4) i tidligere sykluser, kan trenge antiemetisk terapi.

Laboratorieprøver: Før administrering må følgende oppfylles: antall neutrofile granulocytter ³ 1,5 x 10^9/l og trombocytt-tall ³ 100 x 10^9/l. En fullstendig blodanalyse skal utføres dag 22 (21 dager etter første dose) eller innen 48 timer fra denne dag, og deretter hver uke, til antall neutrofile granulocyter er over 1,5 x 10^9/l og trombocytt-tallet overskrider 100 x 10^9/l. Hvis granulocytttallet faller under 1 x 10^9/l eller hvis trombocytt-tallet er lavere enn 50 x 10^9/l i en syklus, skal dosen reduseres med ett dosenivå i neste syklus. Dosenivåene er 100 mg/m², 150 mg/m² eller 200 mg/m². Den laveste anbefalte dosen er 100 mg/m².

Pediatrisk bruk: Det finnes ingen kliniske erfaringer fra behandling med temozolomid til pasienter som er yngre enn tre år. Erfaringer fra behandling av eldre barn er veldig begrenset.

Behandling av eldre pasienter: Basert på farmakokinetiske analyser påvirkes ikke clearance av temozolomid av alder. Eldre pasienter (> 70 år) synes å ha en høyere risiko for neutropeni og trombocytopeni sammenlignet med yngre pasienter. Temodal må derfor administreres med forsiktighet til eldre pasienter.

Menn: Temozolomid er toksisk for reproduksjonsorganer i hanndyr og det er gentoksisk (se pkt. 5.3 Preklinikk). Menn som behandles med temozolomid rådes derfor til å ikke besvangre en kvinne under og i de første seks månedene etter behandlingen. Sikker prevensjon må brukes. På grunn av risiko for irreversibel infertilitet bør menn som skal behandles temozolomid gis råd om kryokonservering av spermier før behandlingen starter.

4.5 Interaksjoner

Samtidig administrasjon av temozolomid med ranitidin ga ingen klinisk signifikante forandringer av absorpsjonen av temozolomid. Administrering av temodal sammen med mat ga en minsking av C_{max} med 33 % og en minsking av AUC med 9 %. Fordi det ikke kan utelukkes at endringen i C_{max} er klinisk signifikant, skal temodal gis uten mat. Samtidig administrasjon av deksametason, proklorfenazin, fenytoin, karbamazepin, odansetron, H_2-reseptorantagonister eller fenobarbital, endret ikke clearance av temozolomid. Samtidig administrasjon av valproinsyre var assosiert med en liten, men statistisk signifikant reduksjon i clearance av temozolomid. Ingen studier er utført for å undersøke effekten av temozolomid på metabolismen eller på elimineringen av andre legemidler. Siden temozolomid ikke gjennomgår noen metabolisme i leveren og har en lav proteinbinding, er det usannsynlig at den påvirker farmakokinetikken til andre legemidler. Bruk av temozolomid i kombinasjon med andre myelosuppressive stoffer kan øke risikoen for benmargssuppresjon.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Risiko ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig (se pkt. 5.3 Preklinikk). Temozolomid er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3 Kontraindikajsoner). Kvinner i fertil alder bør anbefales å unngå graviditet under behandling med temozolomid.

Amming: Det er ukjent om temozolomid går over i morsmelk. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan få skadelige effekter. Temozolomid er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner).

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Evnen til å kjøre eller bruke maskiner kan være svekket hos pasienter som behandles med temodal på grunn av tretthet og søvnighet.

4.8 Bivirkninger

I kliniske utprøvninger var de mest frekvente bivirkningene gastrointestinale forstyrrelser, spesielt kvalme (43 %) og oppkast (36 %). Disse bivirkningene var vanligvis Grad 1 eller 2 (0-5 oppkastepisoder i løpet av 24 timer) og viste spontan tilbakegang eller kunne behandles med standard antiemitisk terapi. Forekomsten av alvorlig kvalme og oppkast var 4 %. Grad 3 og 4 trombocytopeni og neutropeni inntraff hos henholdsvis 19 % og 17 % av pasientene. Dette førte til sykehusinnleggelse og/eller utsettelse av behandling med temodal hos henholdsvis 8 % og 4 % av pasientene. Benmargssuppresjon var forutsigbar (vanligvis i løpet av de første syklusene, med nadir mellom dag 21 og 28), og med rask bedring, vanligvis innen en-to uker. Ingen tegn på kumulativ benmargssuppresjon ble observert. Andre frekvente bivirkninger var tretthet (22 %), forstoppelse (17 %) og hodepine (14 %). Anoreksi (11 %), diaré (8 %), utslett, feber og søvnighet (6 % hver) ble også rapportert. Mindre vanlige (2 % til 5 %) og angitt i synkende hyppighetsgrad var asteni, magesmerter, smerter, svimmelhet, vekttap, åndenød, dyspepsi, håravfall, stivhet, kløe, sykdomsfølelse, smaksforstyrrelser og parestesi.

4.9 Overdosering

Opp til 1000 mg/m² har blitt gitt i én enkel dose og resulterte kun i forventet neutropeni og trombocytopeni. I tilfeller av overdosering anbefales en hematologisk kontroll og allmenn understøttende behandling ved behov.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

L01A X03

5.1 Farmakodynamikk

Temozolomid er et triazen som gjennomgår en rask kjemisk omdannelse ved fysiologisk pH til den aktive komponenten MTIC (monometyl triazenoimidazol karboksamid). Cytotoksisiteten av MTIC mener man avhenger av en alkylering av O^6 posisjonen av guanin og ytterligere alkylering også i N^7 posisjonen. Cytotoksiske lesjoner som deretter utvikles mener man involverer abnormal reparasjon av metyl-addukten.

Glioblastoma multiforme: Dataene for klinisk effekt hos pasienter med glioblastoma multiforme (Karnofskys performance status [KPS] ³ 70) med progressiv eller residiverende sykdom etter kirurgi og strålebehandling er basert på to kliniske studier. En av disse var en ikke-sammelignende studie med 138 pasienter (29 % hadde tidligere mottatt kjemoterapi) og den andre var en randomisert kontrollert studie med temozolomid og prokarbazin med totalt 225 pasienter (67 % hadde tidligere fått behandling med nitrosureabasert kjemoterapi). I begge studiene var det primære endepunkt progresjonsfri overlevelse (PFS) som ble bestemt ved hjelp av magnettomografi eller nevrologisk forverring. I den ikke-sammenlignende studien var PFS ved seks måneder 19 %, mediantiden for progresjonsfri overlevelse var 2,1 måneder og mediantiden for generell overlevelse var 5,4 måneder. Den objektive responsraten basert på magnettomografi var 8 %. I den randomiserte studien var PFS ved seks måneder signifikant høyere for temozolomid sammelignet med prokarbazin (21 % resp. 8 %, chi-square p = 0,008) med en mediantid for PFS på henholdsvis 2,89 og 1,88 måneder (log rank p = 0,0063). Mediantiden for overlevelse var 7,34 for temozolomid og 5,66 måneder for dakarbazin (log rank p = 0,33). Etter seks måneder var andelen overlevende pasienter signifikant høyere i temozolomidarmen (60 %) sammenlignet med dakarbazinarmen (44 %) (chi-square p = 0,019). Hos pasienter som tidligere var behandlet med kjemoterapi, ble det sett en fordel av behandlingen hos de med en KPS på 80 eller bedre. Tiden til forverring av nevrologisk status tenderte til å bli lengre for temozolomidbehandlede sammenlignet med prokarbazin-behandlede, likeså tiden til forverring av almenntilstanden (KPS forble over 60 eller minsket med minst 30 poeng). Mediantiden til progresjon med disse endepunktene var fra 0,7 til 2,1 måneder lengre for temozolomid sammenlignet med prokarbazin (log rank p= < 0,01 til 0,03).

Anaplastisk astrocytom: I en global, prospektiv, multisenter fase II-studie som evaluerte sikkerhet og effekt av temozolomid gitt oralt ved behandling av pasienter med anaplastisk astrocytom ved første residiv, var seks måneders progresjonsfri overlevelse 46 %. Medianen for progresjonsfri overlevelse var 5,4 måneder. Medianen for generell overlevelse var 14,6 måneder. Responsen, basert på den sentrale undersøkers utredning var 35 % (13 CR og 43 PR) for «intent-to-treat» (ITT)-populasjonen. Hos 43 pasienter ble stabil sykdom rapportert. Seks måneders symptomfri overlevelse for ITT-populasjonen var 44 % med en median for symptomfri overlevelse på 4,6 måneder. Dette lignet resultatene man fikk for progresjonsfri overlevelse. For den selekterte histologiske populasjonen var resultatene for effekt liknende. Å oppnå radiologisk objektiv respons eller å beholde progresjonsfri status var sterkt forbundet med vedvarende eller forbedret livskvalitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Prekliniske data gir støtte til at temozolomid raskt passerer blod-hjerne-barrieren og er tilstede i cerebrospinalvæsken. CSF-penetrering ble bekrefetet hos én pasient; basert på AUC for temozolomid var CSF-eksponering ca. 30 % av plasmakonsentrasjonen. Tilsvarende verdier er observert i dyreforsøk. Etter oral administrering til voksne, absorberes temozolomid raskt med peak-konsentrasjoner allerede etter 20 minutter (middelverdier mellom 0,5 til 1,5 time). Plasmakonsentrasjonene øker på en doserelatert måte. Halveringstid i plasma er ca. 1,8 timer. Plasmaclearance, distribusjonsvolum og halveringstid er uavhengige av dose. Temozolomid har en lav proteinbindingsgrad (10 % til 20 %) og forventes derfor ikke å interagere med stoffer som har høy proteinbindingsgrad. Etter oral administrasjon av ^{14}C-merket temozolomid ble 0,80 % av ^{14}C gjenfunnet i faeces etter syv dager, noe som indikerer fullstendig absorpsjon. Elimineringen foregår hovedsaklig via nyrene. Etter oral administrering gjenfinnes ca. 5 % til 10 % av dosen uforandret i urinen i løpet av 24 timer, og det resterende utskilles som 5-aminoimidazol-4-karboksamid (AIC) eller uidentifiserte polare metabolitter. Analyse av populasjonsbasert farmakokinetikk viste at temozolomidclearance i plasma var uavhengig av alder, nyrefunksjon eller tobakksforbruk. I en separat farmakokinetikkstudie var den farmakokinetiske plasmaprofilen hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignbar med den som ble observert hos pasienter med normal leverfunksjon. Barn hadde en større AUC enn voksne; dog var den maksimalt tolererte dosen (MTD) 1000 mg/m² per syklus både for barn og voksne.

5.3 Preklinikk

Toksisitet: I studier over en, tre eller seks sykluser (en syklus består av fem dager med behandling og 23 dager uten behandling) i rotter og hunder ble toksisitet sett i beinmarg, lymforetikulære system, testikler og magetarmkanal. I rotter forekom også toksisitet i melkekjertler, thyroidkjertel og det okulære system. Retinadegradering skjedde ved letale doser. Med unntak av effektene på testikler vistes tegn på reversiblitet i de andre organene.

- Temozolomid synes å være mer toksisk for rotter og hunder enn for mennesker, da den terapeutiske dosen (200 mg/m²) tolereres i mennesker, men tilsvarer den lavest letale dosen i rotter og hunder.
- Ved letale doser opptrådte symptomer på CNS effekter, som skjelving og prostrasjon (mus), hypoaktivitet, sammenkrøpet positur og sammenknepne øyne (mus og rotter) og forhøyet kroppstemperatur (hund).

Genotoksistet: Temozolomid er gentoksisk, det var positivt mikrosom reversmutasjonsassay i mammalske celler, og ga også kromosomavvik i humane lymfocytter i kultur.

Karsinogenitet: Det har ikke vært utført karsinogenitetsstudier med temozolomid. Imidlertid, forekom det behandlingsrelaterte neoplasmer og tumorer i rotter under flersyklustoksisitetsstudiene. Palpable masser forekom i løpet av tredje syklus. De neoplastiske forandringene som ble observert i sekssyklusstudien på rotter inkluderte brystkreft, keratoacantoma av huden, basalcellekreft og diverse mesenkymale neoplasmer. Ingen tumorer eller preneoplastiske forandringer ble sett i studiene på hunder.

Reproduksjonstoksisitet: Behandling av drektige rotter med temozolomid ga føtal død og veksthemming. I kaniner førte behandling av drektige dyr, med temozolomid til misdannelser.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Hjelpestoffer

Temodal 5 mg: Laktose, vannfri, silika, kolloidal vannfri, natriumstivelseglykolat, vinsyre, stearinsyre. Kapselskallet inneholder gelatin, titandioksid, natriumlaurylsulfat og er merket med Pharmaceutical Ink: grønt trykk inneholder «pharmaceutical grade» skjellakk, vannfri etylalkohol, isopropylalkohol, n-butylalkohol, propylenglykol, ammoniumhydroksid, titandioksid, gult jernoksid og FD&C blå nr. 2.

Temodal 20 mg: Laktose, vannfri, silika, kolloidal vannfri, natriumstivelseglykolat, vinsyre, stearinsyre. Kapselskallet inneholder gelatin, titandioksid, natriumlaurylsulfat og er merket med Pharmaceutical Ink: brunt trykk inneholder «pharmaceutical grade» skjellakk, vannfri etylalkohol, isopropylalkohol, n-butylalkohol, propylenglykol, renset vann, ammoniumhydroksid, kaliumhydroksid, titandioksid, svart jernoksid, gult jernoksid, brunt jernoksid og rødt jernoksid.

Temodal 100 mg: Laktose, vannfri, silika, kolloidal vannfri, natriumstivelseglykolat, vinsyre, stearinsyre. Kapselskallet inneholder gelatin, titandioksid, natriumlaurylsulfat og er merket med Pharmaceutical Ink: blått trykk inneholder farmasøytisk lakk i etanol/skjellakk blanding, isopropylalkohol, n-butylalkohol, propylenglykol, titandioksid og FD&C blå nr. 2.

Temodal 250 mg: Laktose, vannfri, silika, kolloidal vannfri, natriumstivelseglykolat, vinsyre, stearinsyre. Kapselskallet inneholder gelatin, titandioksid, natriumlaurylsulfat og er merket med Pharmaceutical Ink: svart trykk inneholder «pharmaceutical grade» shellac, vannfri etylalkohol, isopropylalkohol, n-butylalkohol, propylenglykol, renset vann, ammoniumhydroksid, kaliumhydroksid og svart jernoksid.

6.2 Uforlikelighet/må ikke blandes med

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

24 måneder.

6.4 Oppbevaring

Oppbevares ved romtemperatur, men ikke over 30 °C.

6.5 Pakning

Brune glass med barnesikkert polypropylenlokk inneholdende fem eller 20 kapsler.

6.6 Tilberedning

Kapslene skal ikke åpnes. Unngå å få inneholdet på hud eller slimhinner dersom kapslene skades. Vask det affiserte området dersom slik kontakt skulle finne sted. Oppbevar kapslene utilgjengelig for barn.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

Schering Plough Europe, 73 Rue de Stalle, 1180 Brüssel, Belgia.

8. MT-nr.

5 mg: 98-4779, 20 mg: 98-4780, 100 mg: 98-4781, 250 mg: 98-4782

9. MT-dato første gang/siste fornyelse

1999-09-16

10. Oppdateringsdato

2000-05-30

VEXOL «Alcon», rimeksolon

Nytt kortikosteroid. Markedsført 2000-04-01.

1. Preparatets navn

Vexol.

2. Virkestoff og styrke

Rimeksolon 10 mg/ml.

3. Legemiddelform

Øyedråper, suspensjon. Reseptstatus: Reseptpliktig i gruppe C.

4. Kliniske egenskaper

4.1 Indikasjon

Postoperativ inflammasjon etter intraokulær kirurgi, uveitt, steroidfølsom inflammasjon i conjunctiva, cornea og øyets fremre segment.

4.2 Dosering

Postoperativ inflammasjon: Appliser en dråpe i konjunktivalsekken i det infiserte øyet 4 ganger daglig med start 24 timer etter operasjonen. Denne doseringen fortsettes de to første ukene av den postoperative perioden.

Steroidfølsom inflammasjon: Appliser en dråpe i konjunktivalsekken i det infiserte øyet 4 ganger daglig eller oftere avhengig av inflammasjonens alvorlighetsgrad. Behandlingstidens lengde avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad og bør bestemmes av den behandlende legen, men bør ikke overstige fire uker.

Uveitt: Appliser en dråpe i konjunktivalsekken i det infiserte øyet hver time om dagen i første uke, 1 dråpe hver andre time om dagen I andre uke, 4 ganger daglig i tredje uke, deretter 2 ganger daglig de fire første dagene av uke 4, og så 1 gang daglig de tre siste dagene av uke 4. Alternativ dosering kan være hensiktsmessig i visse tilfeller.

Bruk hos eldre og hos barn: Kliniske studier har vist at dosereduksjon ikke er nødvendig ved bruk hos eldre. Sikkerhet og effekt når det gjelder behandling av barn er ikke fastslått.

4.3 Kontraindikasjoner

Epitelial herpes simplex-keratitt (dendritisk keratitt), vaccinia, varicella og de fleste andre virusinfeksjoner i cornea og conjunctiva; mykobakterielle infeksjoner i øyet; soppsykdommer i øyet; akutte purulente ubehandlede infeksjoner som kan bli maskert eller forverret ved kortikosteroidbehandling, slik som andre sykdommer forårsaket av mikroorganismer. Overfølsomhet overfor ett eller flere av innholdsstoffene.

4.4 Forsiktighetsregler

Ikke til injeksjon. Langtidsbruk kan resultere i trykkøkning i øyet/glaukom, skader på den optiske nerven, feil i skarpsyn og synsfelt, og dannelse av posterior subkapsulær grå stær. Langtidsbruk kan også resultere i sekundære okulære infeksjoner pga. undertrykkelse av immunforsvaret. Akutte purulente infeksjoner i øyet kan bli maskert eller forverret ved kortikosteroidbehandling. Ved sykdommer som fører til tynnere cornea eller sclera har lokalt tilførte steroider forårsaket perforasjon. Det intraokulære trykket bør sjekkes hyppig. Soppinfeksjoner i cornea har en tilbøyelighet til å utvikle seg ved langtidsbruk av kortikosteroider. Mulighet for soppinfeksjon må overveies ved enhver vedvarende corneal sårdannelse hvor steroider brukes eller har vært brukt. Langvarig bruk av steroider kan føre til suppresjon av hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen hos spedbarn. Behandling av barn under 18 år skal pågå i kortest mulig tid i forhold til sykdommens alvorlighetsgrad. Pasienter bør ikke bruke myke kontaktlinser under behandlingen. Erfaring fra behandling av pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon mangler.

4.5 Interaksjoner

Spesifikke interaksjonsstudier med Vexol øyedråper 10 mg/ml er ikke utført. Ingen interaksjoner ble imidlertid notert i løpet av de kliniske utprøvingene av produktet.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Kortikosteroider er teratogene i dyreforsøk. Relevansen av dette for mennesker er usikker, da det hittil ikke er påvist økt forekomst av misdannelser etter bruk av kortikosteroider i svangerskapet. Etter systemisk langtidsbehandling av gravide med kortikosteroider har det blitt påvist redusert fødsels- og placentavekt. Det foreligger også en risiko for binyrebarksuppresjon hos det nyfødte barnet. Imidlertid anses den systemiske absorbsjonen av rimeksolon til å være minimal. Dette indikerer liten sannsynlighet for fosterskadelige effekter.

Amming: Det er ukjent hvor mye rimeksolon som går over i morsmelk. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan påvirkes. Preparatet bør derfor ikke brukes under amming.

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Forbigående uklart syn kan oppstå umiddelbart etter drypping.

4.8 Bivirkninger

Behandling med topikale kortikosteroider kan gi forhøyet intraokulært trykk hos visse personer. Dette kan resultere i skader på synsnerven med synsfeltsdefekter. Det intraokulære trykket bør kontrolleres ofte. Dannelse av subkapsulær katarakt i bakre segment er blitt rapportert etter intensiv eller langvarig behandling med topikale kortikosteroider for øyebruk. Lokale bivirkninger som ble rapportert hos 1 % eller mer av pasientene i kliniske studier med Vexol øyedråper 10 mg/ml inkluderer tåkesyn (2,6 %), økt utsondring av sekret (2,2 %), ubehag (1,6 %), smerte (1,2 %), forhøyet intraokulært trykk (1,0 %), samt følelse av fremmedlegeme på øyet (1,0%). Andre lokale bivirkninger var sjeldne og forekom hos mindre enn 1 % hos pasientene. Disse inkluderte hyperemi, kløe, klebrighetsfølelse, økt fibrinnivå, tørre øyne, konjunktivaødem, corneal misfarging, keratitt, økt tåreflom, lysfølsomhet, ødem, irritasjon, cornealsår, smerte i øyenbrynene, presipitat på øyelokkskantene, cornealødem, infiltrater samt corneaperforasjon. Ikke-okulære bivirkninger (hodepine, hypotensjon, rhinitt, faryngitt og smaksforstyrrelser) var sjeldne og ble rapportert hos mindre enn 1 % av pasientene.

4.9 Overdosering

For stor dose av øyedråpene kan skylles ut av øyet med lunkent vann.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

S01B A

5.1 Farmakodynamikk

Kortikosteroider undertrykker den inflammatoriske responsen hos forskjellige sykdomsfremkallende agens av mekanisk, kjemisk eller immunologisk natur. De forhindrer eller undertrykker rødhet, hevelse, ømhet, utsondring, cellulær infiltrasjon, kapillær dilatasjon, fibroblastisk spredning, avsettelse av kollagen og sen arrdannelse. Placebokontrollerte kliniske studier har demonstrert at Vexol øyedråper 10 mg/ml er effektivt i behandling av forkammerinflammasjon etter grå stær operasjon. I to kontrollerte studier demonstrerte Vexol øyedråper 10 mg/ml klinisk og statistisk ekvivalens til 1 % prednisolonacetat med hensyn til å kontrollere uveitt. Andre kliniske studier har bekreftet den antiinflammatoriske effekten av Vexol ved steroidfølsom øyeinflammasjon. Kortikosteroider kan medføre økt intraokulært trykk i disponerte individer.

5.2 Farmakokinetikk

Som andre øyedråper absorberes Vexol systemisk. Studier med friske frivillige som ble dosert i begge øyne en gang hver 2. time i den våkne delen av døgnet i en uke, har demonstrert maksimale serumkonsentrasjoner fra mindre enn 80 pg/ml til ca. 460 pg/ml. Gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon var ca. 150 pg/ml (n = 15). Serumkonsentrasjonene var i eller nær steady state på dag 1 av doseringsregimet. Etter å ha senket doseringsfrekvensen til en gang hver 2. time av våken tilstand i den andre administrasjonsuken, var gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon ca. 100 pg/ml. Halveringstiden kan ikke anslås pålitelig pga. det store antallet prøver som lå under kvantitasjonsgrensen for analysen (80 pg/ml). Men, basert på tiden som var nødvendig for å nå steady state, synes halveringstiden å være kort (1-2 timer). In vivo- og in vitro-prekliniske studier av metabolismen og in vitro-studier av humane leverpreparater har vist at rimeksolon gjennomgår omfattende metabolisering med primær utskillelse (> 80 %) via feces. Metabolittene har vist seg å være mindre aktive enn modersubstansen eller mangler glukokortikoid effekt.

5.3 Preklinikk

Rimeksolon har vist seg å være teratogen og embryotoksisk i kaniner etter subkutan injeksjon, men ikke teratogen eller embryotoksisk i rotter. Kortikosteroider er kjent for å forårsake fosterresorpsjon og deformering i dyr, men sammenhengen mellom fosterskader i mennesker og dyr er ikke fullstendig klarlagt. Rimeksolon har ikke vist mutagene egenskaper i en rekke in vivo og in vitro mutagenanalyser. Fertilitet og reproduksjonsevne ble ikke svekket i en studie på rotter med plasmanivå (42 ng/ml) ca. 200 ganger øyere enn aktuelt terapeutisk nivå (< 0,2 ng/ml). Karsiogenstudier er ikke blitt utført i dyr eller mennesker.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Hjelpestoffer

Benzalkonklorid 0,1 mg/ml, mannitol, karbomer 934P, polysorbat 80, natriumklorid, natriumedetat, natriumhydroksid og/eller saltsyre for å justere pH til 7,2, sterilt vann.

6.2 Uforlikelighet/må ikke blandes med

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

12 måneder for 3 ml-flasken. To år for 5 ml- og 10 ml-flasken. Åpnet flaske skal brukes innen en måned.

6.4 Oppbevaring

Oppbevares ved romtemperatur, ikke over 30 °C. Må ikke fryses.

6.5 Pakning

Plast drop-tainer flaske som inneholder 3 ml, 5 ml eller 10 ml.

6.6 Tilberedning

Bruksanvisningen for pasienter er følgende:

a. Rist flasken nøye før bruk.
b. Vask hendene før bruk.
c. Sitt ned foran et speil så du kan se hva du gjør.
d. Ta skrukorken av flasken.
e. Pass på så ikke spissen på flasken kommer i kontakt med andre overflater, da dette kan forurense innholdet.
f. Hold flasken opp og ned i den ene hånden mellom tomlen og langfingren.
g. Dra ut nedre øyelokk på det berørte øyet ved hjelp av den andre håndens pekefinger.
h. Plasser flaskens dryppanordning nær øyet, men ikke i kontakt med dette. Trykk lett i flaskens bunn med pekefingren slik at en eller to dråper faller ned i mellomrommet mellom øyet og øyelokket.
i. Slipp det nedre øyelokket og blunk noen ganger, slik at hele øyet dekkes av øyedråpene.
j. Gjenta fra trinn f–i ovenfor hvis også det andre øyet skal behandles. Sett korken på flasken og skru godt igjen.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

Alcon Laboratories (UK) Limited,Pentagon Park, Boundary Way, Hemel Hempstead, Hertfordshire, HP2 7UD England. Tilvirker: S.A. Alcon-Couvreur N.V., Rijksweg 14, B-2870 Puurs, Belgia. Norsk representant: Alcon Norge AS, Postboks 22, 1300 Sandvika.

8. MT-nr.

96-2106

9.MT-dato første gang/siste fornyelse

1999-12-17

10. Oppdateringsdato

2000-01-06

Vioxx «MSD», rofekosib

Ny cyklooksygenase-2 selektiv inhibitor (COX-2-hemmar).
Marknadsført 2000-03-17.

Rofekoksib er eit nytt NSAID-preparat som har selektivt COX-2-hemmande eigenskapar i klinisk dosering. Den godkjende indikasjonen er symtomlindrande behandling av artrose. Såvel effektmessig som tryggleikssmessig har rofekoksib blitt sidestilt med dei høgst tilrådde dosene av diklofenak, ibuprofen og nabumeton. Det har ikkje vore gjort samanlikningar med lågare doser av desse eller andre NSAID. Effekten ved artrose har i kliniske studier vist seg likeverdig med sidestilte NSAID. I studier med skjemalagde endoskopier for rofekosib i dosene 25-50 mg syner dagleg færre gastrointestinale ulcerasjoner (> 3 mm) ved 12 og 24 veker, jamfør høgste tilrådde dose av ibuprofen 2 400 mg/dag. Andre biverknadsprofiler liknar jamførte NSAID-preparat, og kontraindikasjoner og tryggingsreglar er derfor dei same som for tradisjonelle NSAID.

Vurdering

Ved behandling av artrose tilfører rofekoksib effektmessig ikkje noko nytt, men det kan vere av verdi for pasientar med auka risiko for mageblødningar, til dømes hos eldre.
Biverknadsprofilen er ellers likeverdig med andre NSAID og dei kontraindikasjoner og tryggingsreglar som gjeld for tradisjonella NSAID gjeld og for Vioxx.

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/ielakeindex.html. Nedanfor finn du den godkjende preparatomtalen.

1. Preparatets navn

Vioxx.

2. Virkestoff og styrke

Rofekoksib 2,5 mg/ml og 5 mg/ml. Rofekoksib 12,5 mg og 25 mg. For hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. Legemiddelform

Mikstur, suspensjon. Ugjennomskinnelig, hvit til svakt gul. 12,5 mg tabletten er kremfarget/off-white, rund, svakt konkav og preget med MSD74 på den ene siden og Vioxx på den andre. 25 mg tabletter er gul, rund og preget med MSD110 på den ene siden og Vioxx på den andre. Reseptpliktig i gruppe C.

4. Kliniske egenskaper

4.1 Indikasjon

Symptomatisk behandling av artrose.

4.2 Dosering

Vioxx administreres peroralt. Anbefalt startdose for voksen er 12,5 mg en gang daglig. Noen pasienter kan ha tilleggseffekt ved å øke dosen til 25 mg en gang daglig. Daglig dose bør ikke overskride 25 mg. 5 ml av henholdsvis 2,5 mg/ml eller 5 mg/ml mikstur tilsvarer henholdsvis 12,5 mg eller 25 mg. Vioxx kan tas med eller uten mat.

Eldre: Forsiktighet bør utvises når den daglige dosen økes fra 12,5 mg til 25 mg hos eldre.

Nyreinsuffisiens: Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med kreatininclearance 30-80 ml/min (se 4.4 Forsiktighetsregler og 5.2 Farmakokinetikk).

Leverinsuffisiens: Hos pasienter med mild leverinsuffisiens (Child-Pugh-score 5-6) bør ikke den lavest anbefalte dosen på 12,5 mg en gang daglig overskrides (se 4.4 Forsiktighetsregler og 5.2 Farmakokinetikk).

Barn: Vioxx er ikke indisert for bruk hos barn,

4.3 Kontraindikasjoner

Rofekoksib er kontraindisert hos:
- pasienter med kjent overømfintlighet overfor noen av innholdsstoffene i legemidlet
- pasienter med aktivt magesår eller gastrointestinal blødning.
- pasienter med moderat eller alvorlig leverdysfunksjon (Child-Pugh-score = 7)
- pasienter med beregnet kreatininclearance < 30 ml/min
- pasienter som tidligere har utviklet symptomer på astma, akutt rinitt, nasale polypper, angioneurotisk ødem eller urtikaria ved bruk av acetylsalisylsyre eller andre ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).
- pasienter med inflammatorisk tarmsykdom
- pasienter med alvorlig hjertesvikt

4.4 Forsiktighetsregler

Renale prostaglandiner kan spille en kompensatorisk rolle for å opprettholde renal perfusjon. Hos pasienter med nedsatt renal perfusjon kan derfor administrasjon av Vioxx føre til reduksjon i prostaglandingdannelsen og sekundært renal blodgjennomstrømning, og derved nedsatt nyrefunksjon. Mest utsatt for denne responsen er pasienter med tidligere signifikant nedsatt nyrefunksjon, ukontrollert hjertesvikt eller cirrhose. Oppfølging av nyrefunksjonen hos disse pasientene bør vurderes. Forsiktighet bør utvises når behandling startes hos betydelig dehydrerte pasienter. Det anbefales å dehydrere pasientene før behandlingen med rofekoksib startes. Da rofekoksib hemmer prostaglandinsyntesen, har væskeretensjon og ødem blitt observert hos pasienter som bruker rofekoksib. Derfor bør forsiktighet utvises hos pasienter med tidligere hjertesvikt, venstre ventrikkeldysfunksjon eller hypertensjon og hos pasienter som har ødem av annen årsak. Hensiktsmessig medisinsk tilsyn bør opprettholdes når rofekoksib brukes av eldre og pasienter med nedsatt nyre-, lever- eller hjertefunksjon. I kliniske studier, utviklet noen artrosepasienter behandlet med rofekoksib perforasjoner, ulcerasjoner eller blødninger (PUBs). Pasienter med PUB i anamnesen og pasienter eldre enn 65 år så ut til å ha høyere risiko for PUB. Ved daglige doser høyere enn 25 mg, øker risikoen for gastrointestinale symptomer, ødem eller hypertensjon. Økning i ALAT og/eller ASAT (ca. tre eller flere ganger høyere enn øvre normalverdi) har blitt rapportert hos ca. 1 % av pasientene i kliniske studier med rofekoksib. En pasient med symptomer og/eller tegn som tyder på leverdysfunksjon, eller som har en unormal leverfunksjonsprøve, bør vurderes med hensyn på vedvarende unormale verdier. Hvis det oppdages vedvarende unormale verdier (tre ganger øvre normal grense) bør rofekoksib seponeres. Rofekoksib kan maskere feber. Bruk av rofekoksib er ikke anbefalt hos kvinner som prøver å bli gravide (se 4.6 Graviditet og amming og 5.1 Farmakodynamikk).

Barn: Rofekoksib har ikke blitt undersøkt hos barn og bør bare brukes hos voksne pasienter.

4.5 Interaksjoner

Farmakodynamiske interaksjoner

Hos pasienter som var stabilisert på langvarig warfarinbehandling, resulterte administrering av 25 mg rofekoksib daglig i ca. 8 % økning i protrombintid (International Normalized Ratio). Derfor bør protrombintiden følges nøye opp når behandling med rofekoksib startes hos pasienter som bruker warfarin. Hos pasienter med mild til moderat hypertensjon, førte 25 mg rofekoksib daglig gitt sammen med en ACE-hemmer (benazepril, 10-40 mg daglig) i fire uker til en liten svekkelse av den blodtrykkssenkende effekten (gjennomsnittlig økning av gjennomsnittsarterietrykk på 2,8 mmHg) sammenlignet med ACE-hemmer alene. Da Rofekoksib hemmer cyclooksygenase, kan samtidig administrasjon av ACE-hemmere og rofekoksib hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon føre til videre forringelse av nyrefunksjonen som vanligvis er reversibel. Disse interaksjonene bør vurderes hos pasienter som behandles med både rofekoksib og ACE-hemmere. Det er ikke utført interaksjonsstudier mellom rofekoksib og betablokkere eller diuretika. Samtidig bruk med NSAIDs kan også redusere den blodtrykkssenkende effekten av betablokkere og diuretika samt andre virkninger av diuretika. Samtidig bruk av rofekoksib med høye doser av acetylsalisylsyre eller andre NSAIDs bør unngås. Samtidig bruk av ciklosporin eller takrolimus og NSAIDs kan gi økt nefrotoksisk effekt av ciklosporin eller takrolimus. Nyrefunksjonen bør følges opp når rofekoksib og noen av disse legemidlene brukes samtidig.

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekten av rofekoksib på andre legemidlers farmakokinetikk: Det er ikke utført interaksjonsstudier mellom rofekoksib og litium, men plasma konsentrasjonen til litium kan økes ved bruk av NSAIDs. Rofekoksib 75 mg (tre til seks ganger den anbefalte dosen for artrose) administrert en gang daglig i 10 dager økte plasmakonsentrasjonen av metotreksat ($AUC_{(0\text{-}24hr)}$) med 23 % hos pasienter med revmatoid artritt behandlet med metotreksat 7,5-15 mg/uke. Adekvat oppfølging av metotreksatrelaterte toksiske effekter bør vurderes når rofekoksib og metotreksat gis samtidig. In vivo-data fra en rofekoksib/warfarin interaksjonsstudie antyder at rofekoksib kan gi en beskjeden hemming av CYP1A2. Forsiktighet bør utvises når rofekoksib gis samtidig med legemidler som primært metaboliseres av CYP1A2 (f.eks. teofyllin, amitriptylin, takrin og zileuton). Rofekoksibs potensiale til å hemme eller indusere CYP3A4 ble undersøkt hos mennesker ved bruk av oral midazolamtest og intravenøs erytromycin pustetest. Rofekoksib (25 mg daglig i 12 dager) førte til en beskjeden induksjon av CYP3A4-katalysert metabolisme av midazolam, sett ved en reduksjon av midazolams AUC på 30 %. Denne reduksjonen skyldes høyst sannsynlig økt førstepassasjemetabolisme ved at intestinal CYP3A4- aktivitet ble indusert av Rofekoksib. Sammenlignet med placebo førte ikke rofekoksib (75 mg daglig i 14 dager) til noen signifikant effekt av erytromycin- demetylering, som indikerer at det ikke var noen induksjon av hepatisk CYP3A4-aktivitet. Selv om rofekoksib produserer en beskjeden induksjon av intestinal CYP3A4 aktivitet, forventes ikke en klinisk signifikant påvirkning av farmakokinetikken til legemidler som primært metaboliseres av CYP3A4. Allikevel bør forsiktighet utvises ved samtidig forskrivning av substrat for CYP3A4. Basert på in vitro studier så er det ikke forventet at rofekoksib vil hemme cytokrom P450 2C9, 2C19, 2D6, eller 2E1, selv om in vivo-data ikke er tilgjengelig.

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til Rofekoksib: Rofekoksib metaboliseres hovedsakelig ved reduksjon til cis- og trans-dihydro rofekoksib (som hydroksysyrer). Metabolismen av rofekoksib domineres ikke av cytokrom P450 (CYP) når stoffer som induserer CYP ikke er tilstede. Allikevel ble plasmakonsentrasjonen av rofekoksib redusert med ca. 50 % når rofekoksib ble gitt sammen med rifampicin, en potent induserer av CYP enzymene. Derfor bør bruk av 25 mg dosen av rofekoksib vurderes når den blir gitt sammen med substanser som induserer hepatisk metabolisme.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Følgende farmakodynamiske effekter sett ved bruk av prostaglandinsyntesehemmere i 3. trimester kan være skadelige for svangerskapsforløpet, fosteret og det nyfødte barnet: Prematur lukning av ductus arteriosus med primær pulmonær hypertensjon og degenerative forandringer i myokardiet, tricuspidalfeil, manglende lukning av ductus arteriosus postnatalt som er resistent mot medisinsk behandling, blødninger (f.eks. intrakraniale blødninger og gastrointestinale blødninger med perforasjon), nekrotiserende enterokolitt, nedsatt nyrefunksjon og nyresvikt. Forstyrrelser i svangerskapsforløpet er sett i form av oligohydramnion, forlengelse av svangerskapet samt nedsatt rieaktivitet. I dyreforsøk med rofekoksib er det sett reproduksjonstoksiske effekter (redusert implantasjon og embryoføtal overlevelse ved lave doser, se 5.3 Preklinikk), som indikerer en mulig risiko for fosteret ved bruk også i de øvrige periodene av svangerskapet. Preparatet skal ikke brukes ved graviditet.

Amming: Forholdet mellom melk og plasma hos rotte var fra 0,52-1,27, noe som indikerer en signifikant overgang av virkestoffet til melk. Det ble sett økt dødelighet av rotteunger som ble eksponert for rofekoksib gjennom laktasjonen. Preparatet bør derfor ikke brukes ved amming

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Pasienter som opplever svimmelhet eller søvnighet når de bruker Rofekoksib bør avstå fra bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten til rofekoksib har blitt evaluert hos ca. 5400 deltagere i kliniske studier, inkludert ca. 800 pasienter behandlet i et år eller lenger. De følgende legemiddelrelaterte hendelsene er rapportert med en hyppighet større enn placebo, hos pasienter behandlet med Rofekoksib 12,5 mg eller 25 mg i opp til 6 måneder.

Vanlige (>1/100, < 1/10): Almenne/uspesifiserte: ødem/væske retensjon, mage smerter, svimmelhet. Sirkulatoriske: hypertensjon. Gastrointestinale*:* halsbrann, epigastrisk ubehag, diaré, dyspepsi. Neurologiske: hodepine. *Hud:* pruritus.

Mindre vanlige (> 1/1000, < 1/100): Almenne/uspesifiserte: asteni/tretthet, oppblåst mage, brystsmerter. Gastrointestinale: forstoppelse, sår i munnhulen, brekninger, gassdannelse, syre reflux. Hørsel: tinnitus. Metabolske: vektøkning. Muskel-skjelettsystemet: muskelkramper. Nevrologiske: insomnia, søvnighet, vertigo. Psykiske: depresjon, nedsatt mental klarhet/årvåkenhet. Luftveier: dyspné. Hud: utslett, atopisk dermatitt. I tillegg har milde overfølsomhetsreaksjoner blitt rapportert som sjeldne i kliniske studier. Bivirkningsprofilen var lik for pasienter behandlet med rofekoksib i et år eller lenger.

Laboratoriebivirkninger

Vanlige (> 1/100, < 1/10): Økning i alanin aminotransferase og aspartat aminotransferase, senkning av hematokrit.

Mindre vanlige (> 1/1000, < 1/100): Økning i BUN, serum kreatinin og alkaliske fosfataser, nedgang i hemoglobin, erytrocytter og leukocytter, proteinuri. Følgende alvorlige bivirkninger har blitt rapportert i forbindelse med bruk av NSAIDs og kan ikke utelukkes for Rofekoksib: nefrotoksisitet inkludert interstitiell nefritt, nefrotisk syndrom og nyresvikt; levertoksisitet inkludert leversvikt og hepatitt; gastrointestinal toksisitet inkludert perforering, ulcerasjon og blødning; toksisitet relatert til hypervolumi inkludert hjertesvikt og venstre ventrikkel svikt; bivirkninger i slimhinnehud og alvorlige hudreaksjoner. Mer alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner kan forekomme, uten tidligere eksponering med Rofekoksib.

4.9 Overdosering

Ingen overdoser med rofekoksib ble rapportert i løpet av de kliniske studiene. I kliniske studier er det blitt gitt opp til 1000 mg rofekoksib som enkeltdose og opp til 250 mg/dag i 14 dager uten signifikante symptomer på overdosering. Ved overdose gis vanlige støttetiltak, f.eks. fjerne uabsorbert materiale fra mage/tarmkanalen, foreta klinisk overvåkning, og igangsetting av symptomatisk behandling, hvis nødvendig. Rofekoksib kan ikke dialyseres ved hemodialyse. Det er ukjent om rofekoksib kan dialyseres ved peritoneal dialyse.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

M01A H02

5.1 Farmakodynamikk

Farmakoterapeutisk gruppe: Rofekoksib er en oralt aktiv cyclooksygenase-2 (COX-2) selektiv inhibitor innenfor det kliniske doseringsområdet.

Virkningsmekanisme: Cyklooksygenase er ansvarlig for dannelsen av prostaglandiner. To isoformer, cox-1 og COX-2, har blitt identifisert. cox-1 finnes i mange vev, inkludert mage, tarm, nyrer og blodplater; mens COX-2 hovedsakelig finnes i et begrenset antall vev, inkludert hjernen og nyrene og forplantningssystemet. Data tyder på at COX-2 er involvert i eggløsning, implantasjon, lukking av ductus arteriosus og funksjoner i sentralnervesystem (feber induksjon, smerteoppfattelse, kognitiv funksjon). COX-2 kan spille en rolle i legingen av magesår hos forsøksdyr og selv om COX-2 har blitt identifisert i vev rundt magesår hos mennesker, er relevansen for leging av magesår hos mennesker ikke klarlagt. COX-2 er den isoformen av enzymet som lar seg indusere av proinflammatoriske stimuli og antas primært å være ansvarlig for syntesen av prostanoide mediatorer for smerte, inflammasjon og feber. Statistisk signifikant hemming av cox-1 har ikke blitt dokumentert hos mennesker ved noen dose av Rofekoksib. Basert på in vivo-data kan hemming av cox-1 oppstå ved kronisk administrasjon av Rofekoksib > 250 mg per dag. Den antiin-flammatoriske effekten av Rofekoksib ble vist i standard dyremodeller som brukes til å evaluere NSAIDs.

Farmakodynamiske effekter: Gjennomgående i alle kliniske farmakologistudier, ga Rofekoksib doseavhengig hemming av COX-2 sammenlignet med placebo. Ved daglige doser på 12,5 mg og 25 mg Rofekoksib ble COX-2 hemmet med ~ 70 %, mens Rofekoksib i daglige doser på 375 mg og en enkelt 1000 mg dose hemmet COX-2 med ~ 95 %. Det var ingen doseavhengig hemming av cox-1 sammenlignet med placebo. Rofekoksib hemmet ikke den gastriske prostaglandinsyntesen og hadde ingen effekt på blodplatefunksjonen. Rofekoksib ble undersøkt med hensyn på symptomatisk behandling av artrose. Den primære vurderingen av effekten ble bare gjort på enten hofte eller kneleddene; men i studiepopulasjonen hadde 33 % av pasientene også artrose i interfalangeale ledd, 21 % med artrose i tommelen og 35 % med artrose i ryggraden. Etter en ukes behandling (det første effektbestemmende tidspunktet), ga Rofekoksib en signifikant reduksjon i smerte hos artrosepasienter. Tidspunkt tidligere enn en uke ble ikke vurdert. Derfor bør det tas i betraktning at T_{max} for Rofekoksib er 2-4 timer når umiddelbar effekt er ønsket. I en predefinert, kombinert analyse av to 24-ukers endoskopistudier hos pasienter med artrose, var prosentandelen av pasienter med gastroduodenale sår oppdaget ved endoskopi, lik for placebo og rofekoksib 25 mg og rofekoksib 50 mg daglig etter 12 uker. I hver av disse studiene var den kumulative insidensen av gastroduodenal ulcus signifikant færre ved 12 og 24 uker hos pasienter behandlet med rofekoksib enn pasienter behandlet med ibuprofen 2400 mg daglig. I en predefinert, kombinert analyse av åtte kliniske studier, var den kumulative insidensen av bekreftet øvre GI PUBs hos pasienter behandlet med rofekoksib signifikant lavere enn den kombinerte kumulative insidensen sett hos pasienter behandlet med andre NSAIDs (sammenlignspreparatene var diklofenak 50 mg tre ganger daglig, ibuprofen 800 mg tre ganger daglig og nabumeton 1500 mg daglig. Disse resultatene var primært preget av erfaringen med ibuprofen 800 mg tre ganger daglig). Ved en dose på 50 mg var insidensen av PUBs større enn for 25 mg, men den forble lavere enn risikoen sett for de kombinerte dataene med NSAIDs i disse studiene. Antall pasienter som gikk ut av studiene pga. GI bivirkninger i løpet av 12 måneder var mindre for rofekoksib. Insidensen i et predefinert sett med legemiddelrelaterte GI bivirkninger var lavere med rofekoksib i løpet av 12 måneder. Effekten var størst i de seks første månedene.

5.2 Farmakokinetikk

Absorpsjon: Oralt administrert rofekoksib absorberes godt ved de anbefalte dosene på 12,5 og 25 mg. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet er ca. 93 %. Etter dosering av 25 mg en gang daglig til steady state, ble maksimal plasmakonsentrasjon (geometrisk gjennomsnitt C_{max} = 0,305 mg/ml) sett etter ca. 2-4 timer (T_{max}) gitt til fastende voksne. Geometrisk gjennomsnittsareal under kurven ($AUC_{24timer}$) var 3,87 mg·hr/ml. Vioxx tabletter og Vioxx mikstur er bioekvivalente. At rofekoksib gis samtidig med mat påvirker ikke farmakokinetikken.

Distribusjon: Ca. 85 % av rofekoksib bindes til humant plasmaprotein ved konsentrasjoner på 0,05 - 25 mg/ml. Distribusjonsvolumet (V_{dss}) er ca. 100 liter (ca. 1,55 l/kg) hos mennesker. Rofekoksib passerer placenta hos rotter og kaniner og blod-hjerne barrieren hos rotter.

Biotransformasjon: Rofekoksib blir metabolisert i stor grad og ca. 1 % av en dose gjenfinnes i urin som uforandret substans. Metaboliseres hovedsakelig i leveren ved reduksjon til cis- og trans-dihydro rofekoksib (som hydroksysyrer), og ikke ved oksidasjon via cytokrom P450 (CYP)-enzymer. Seks metabolitter er funnet hos mennesker. Hovedmetabolittene var cis- og trans-dihydro Rofekoksib (som hydroksysyrer), som utgjorde ca. 56 % av gjenfunnet radioaktivitet i urin, og 5-hydroksy glukuronid (9 %).

Disse hovedmetabolittene viste enten ingen målbar aktivitet som cyklooksygenase hemmere eller var bare svakt aktive som COX-2 hemmere.

Eliminasjon: Etter oral administrering av 125 mg radiomerket Rofekoksib til friske frivillige, ble 72 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urinen og 14 % i fæces. Eliminasjonen av Rofekoksib foregår hovedsakelig ved metabolisering fulgt av renal utskillelse. Steady state-konsentrasjoner av Rofekoksib ble nådd innen fire dager ved administrasjon av 25 mg en gang daglig, med en akkumulasjonsratio på ca. 1,7. Dette svarer til en akkumulert halveringstid på ca. 17 timer. Plasmaclearance er estimert til ca. 120 ml/min for en dose på 25 mg.

Pasientfaktorer

Eldre: Farmakokinetikken hos eldre (65 år eller eldre) ligner den hos yngre. Systemisk eksponering er ~ 30 % større hos eldre enn hos unge (se 2.3 Dosering).

Kjønn: Farmakokinetikken til Rofekoksib er sammenlignbar hos menn og kvinner.

Leverinsuffisiens: Pasienter med chirrose og mild leverinsuffisiens (Child-Pugh-score 5-6) som fikk en enkel dose på 25 mg Rofekoksib hadde gjennomsnittlig AUC sammenlignbar med friske frivillige gitt samme dose. Pasienter med moderat leverinsuffisiens (Child-Pugh-score 7-9) hadde ca. 69 % høyere AUC en friske frivillige gitt samme dose. Det finnes ingen kliniske eller farmakokinetiske data for pasienter med alvorlig leverinsuffisiens (Child-Pugh-score > 9) (se 4.2 Dosering og 4.4 Forsiktighetsregler).

Nyreinsuffisiens: Farmakokinetikken til en enkelt 50 mg dose Rofekoksib hos hemodialysepasienter med terminal nyresykdom var ikke signifikant forskjellig fra den hos friske frivillige. Hemodialysen sitt bidrag til eliminasjonen var ubetydelig (dialyseclearance ~ 40 ml/min) (se 4.3 Kontraindikasjoner og 4.4 Forsiktighetsregler).

Barn: farmakokinetikken til Rofekoksib har ikke blitt undersøkt hos barn.

5.3 Preklinikk

I prekliniske studier er det verken vist gentoksiske, mutagene eller karsinogene effekter med rofekoksib. I en kronisk toksisitetsstudie hos rotter forårsaket Rofekoksib intestinale ulcerasjoner ved doser sammenlignbare eller litt over terapeutisk dose for mennesker, basert på systemisk eksponering. Ved eksponering flere ganger høyere enn det terapeutiske nivået for mennesker ble det indusert renal tubulær basofili, og ved høyere eksponering renal papilær nekrose hos rotter. Ved høy eksponering ble det også sett renale og gastrointestinale abnormaliteter hos hunder. Det er i dyreforsøk sett effekter på ovulasjon, implantasjon og embryoføtal overlevelse hos rotte (syklisk induksjon av cyclo-oxygenase-2 (COX-2) har en viktig rolle i ovuleringen. Videre blir uterin COX-2 indusert på slutten av svangerskapet hvor den er viktig for igangsettingen av fødselen). Selv om tilsvarende effekter er kjent også for NSAIDs vurderes sikkerhetsmarginen for rofekoksib som liten (effekter sett ved to ganger terapeutisk dose). En behandlingsrelatert forminskning av diameteren til ductus arteriosus ble også sett, et kjent funn i forbindelse med NSAIDs. Reproduktive toksisitets studier hos rotter og kaniner har ikke vist økt forekomst av misdannelser ved doser opp til 50 mg/kg/daglig (hos rotter representerer dette ~ 29 ganger anbefalte daglige dosen hos mennesker basert på eksponering) (se 4.3 Kontraindikasjoner og 4.6 graviditet og amming). Hos kaniner ble ikke metabolitt profilen bestemt derfor er det vanskelig å vurdere den kliniske relevansen av kaninmodellen. Det ble sett økt dødelighet hos rotteunger som ble eksponert for rofekoksib gjennom laktasjonen.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Hjelpestoffer

Xantangummi, sorbitol 300 mg/ml, natriumsitrat, sitronsyremonohydrat, jordbærsmak, og renset vann, natriummetylparahydroksybenzoat (E 219) og natriumpropylparahydroksybenzoat (E 217).

6.2 Uforlikelighet/må ikke blandes med

Ikke aktuelt.

6.3 Holdbarhet

18 måneder.

6.4 Oppbevaring

Romtemperatur opptil 25 °C. I korte perioder opptil 40 °C.

6.5 Pakning

Mørkfarget glassflaske med barnesikker kork som inneholder 150 ml. Hver pakning er utstyrt med en 5 ml polystyren måleskje.

6.6 Tilberedning

Miksturen ristes godt før bruk.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

Merck Sharp & Dohme B.V., P.B. 581, 2003 P.C. Haarlem, Holland. Norsk representant: MSD (Norge) A/S, Postboks 458, Brakerøya, 3002 Drammen.

8. MT-nr.

2,5 mg/: 99-573, 5 mg/ml: 99-574

9. MT-dato første gang/siste fornyelse

2000-02-22

10. Oppdateringsdato

2000-02-22

XENICAL, «Roche», orlistat

Nytt antiadipositum. Marknadsført 2000-03-01.

Xenical inneheld som aktiv substans orlistat. Godkjend indikasjon er behandling av overvekt (BMI > 30 eller BMI > 28 samt andre risikofaktorar). Effekten skjer lokalt ved at lipaser i tarmen blir hemma slik at nedbrytninga av triglycerider minskar og absorpsjonen av fett minskar. Omfattande kliniske studier har vist at skilnaden i responsfrekvens (vektnedgang > 10 % av kroppsvekten) mellon placebobehandling og orlistatbehandling er 12 % etter eit års behandling. Gjennomsnittleg vektnedgang etter eit års behandling jamfør med placebo var 3,2 kg. Forstyrringar i avføringa forekjem hos omlag 20 % av pasientane under det første behandlingsåret og omlag 4 % under det andre. Behandling med orlistat bør ikkje brukast i meir enn to år før yttarlegare data finst tilgjengeleg.

Vurdering

Orlistat har generelt marginale effekter og kan føre til påtakelege gastrointestinale biverknader. Berre ein avgrensa del av overvektige personar svarar på behandlinga med klinisk relevant vektnedgang.

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/ielakeindex.html. Nedanfor finn du den godkjende preparatomtalen.

1. Preparatets navn

Xenical.

2. Virkestoff og styrke

Orlistat 120 mg.

3. Legemiddelform

Kapsler; harde. Reseptstatus: C.

4. Kliniske egenskaper

4.1 Indikasjon

I kombinasjon med kalorifattig diett til helseskadelig overvektige pasienter med BMI > 30 kg/m^2, eller overvektige pasienter med andre risikofaktorer i tillegg til BMI > 28 kg/m^2.

4.2 Dosering

Voksne: Anbefalt dosering er en kapsel (120 mg) til hvert hovedmåltid tre ganger daglig samtidig med eller innen en time etter måltid. Dosen bør sløyfes hvis pasienten hopper over et måltid eller hvis måltidet ikke inneholder noe fett. Kapslene bør svelges hele. Pasienten bør innta en næringsmessig balansert og kaloriredusert diett som er rik på frukt og grønnsaker, der maks. 30 % av kaloriene kommer fra fett. Det daglige inntak av fett, karbohydrater og protein bør fordeles på tre hovedmåltider. Hvis pasienten etter 12 ukers behandling ikke har hatt en vektnedgang på minst 5 % av opprinnelig vekt ved behandlingsstart, skal behandlingen med orlistat seponeres. Doser over 120 mg tre ganger daglig har ikke vist noen ytterligere fordeler. Allerede 24-48 timer etter dosering med orlistat vises en økning av fekalt fett. Ved seponering er mengde fekalt fett tilbake til normalnivå etter 48-72 timer. Da det ikke foreligger resultater på sikkerhet og effekt ved behandling med orlistat ut over to år bør pasienten ikke behandles mer enn to år.

Spesielle pasientgrupper: Det foreligger ikke data fra pasienter med lever-og/eller nyresvikt, eller barn og eldre. Orlistat skal ikke brukes til behandling av barn.

4.3 Kontraindikasjoner

Kjent malabsorpsjonssyndrom. Kolestasis. Amming. Kjent overfølsomhet for orlistat eller noen av innholdsstoffene.

4.4 Forsiktighetsregler

I kliniske studier er det vist en mindre nedgang i kroppsvekt hos diabetes II-pasienter enn hos pasienter uten diabetes, ved behandling med orlistat. Antidiabetesbehandling bør monitoreres nøye ved samtidig behandling med orlistat. Orlistat kan påvirke opptaket av fettløselige vitaminer, selv om de fleste pasienter som ble behandlet med orlistat over to år hadde normalverdier av vitamin A,D,E, K og betakaroten. For å sikre god ernæring bør pasienten som behandles for overvekt anbefales rikelig inntak av frukt og grønnsaker. Bruk av multivitamintilskudd kan også overveies. Ved eventuell bruk av multivitaminer bør inntak gjøres to timer etter inntak av orlistat eller ved sengetid. Pasienten bør informeres om viktigheten av å følge diettrådene (se 4.2 Dosering). Risiko for gastrointestinale bivirkninger (se 4.8 Bivirkninger) øker hvis orlistat inntas samtidig med et fettrikt måltid. Eksempelvis vil man ved et inntak av 2000 kalorier per dag hvor > 30 % av kaloriene kommer fra fett ha en daglig fettinntak på > 67 g. Det daglige inntak av fett bør fordeles på de tre hovedmåltidene. Hvis orlistat tas samtidig med et meget fettrikt måltid øker risikoen for gastrointestinale bivirkninger.

4.5 Interaksjoner

Da det ikke foreligger resultater på farmakokinetikkinteraksjoner bør orlistat ikke administreres samtidig med akarbose eller metformin. Ved samtidig behandling med orlistat og warfarin eller andre antikoagulentia (høye doser eller langtidsbehandling) bør verdier for internasjonal normalisert ratio (INR) kontrolleres. Det er vist at det ikke foreligger interaksjoner med digoksin, fenytoin, orale antikonsepsjonsmidler, nifedipin GITS-formulering, nifedipin slow release-formulering, eller alkohol. Nedsatt absorpsjon av vitamin D, E og betakaroten må vurderes (jfr. Forsiktighetsregler 4.4.) Det er observert en reduksjon av plasmanivået til ciklosporin ved samtidig behandling med orlistat. Hyppig monitorering av plasmanivå anbefales.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaringer fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier viser ikke reproduksjonstoksiske effekter. Negative resultater fra dyrestudier betyr nødvendigvis ikke fravær av skadelige effekter på humane foster. Preparatet bør derfor ikke brukes ved graviditet.

Amming: Det er ukjent hvor mye av preparatet som går over i morsmelk. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan påvirkes. Preparatet bør derfor ikke brukes under amming.

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Ingen opplysninger foreligger om eventuell påvirkning på bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er hovedsakelig av gastrointestinal karakter, og er relatert til den farmakologiske effekten av legemidlet via hemming

av fettabsorpsjonen. De vanligst observerte bivirkninger var oljelignende tarmlekkasje av ikke-absorbert fett (27 %), flatulens med tarmtømming (24 %), kraftig avføringstrang (22 %), oljeaktig avføring (20 %), oljeaktig utflod fra endetarmen (12 %), hyppigere avføring (11 %) og problemer med å holde på avføringen (8 %). Forekomsten av bivirkninger reduseres etter langtidsbruk av orlistat. Andre behandlingsrelaterte «uønskede hendelser» som har forekommet i kliniske studier med en frekvens på > 2 % og med en insidens på > 1 % i forhold til placebo:

Endokrine: uregelmessig menstruasjon. *Gastrointestinale:* magesmerter, ubehag, flatulens, flytende eller bløt avføring, rektale smerter og ubehag, tannsykdommer, gingivale problemer. *Luftveier:* infeksjon i øvre og nedre luftveier. *Psykiske:* angst. *Sentralnervesystemet:* hodepine. *Urogenitale:* urinveisinfeksjon. *Øvrige:* tretthetsfølelse, influensaliknende symptomer. Sjeldne tilfeller av hypersensitivitet er rapportert. Kliniske symptomer er kløe, utslett, urticaria, angioødem og anafylaktisk reaksjon.

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert tilfeller av overdoser med orlistat. Enkeltdoser på 800 mg og gjentatt dosering med doser på opptil 400 mg tre ganger daglig i 15 dager er studert hos normalvektige og adipøse pasienter uten at klinisk signifikante bivirkninger ble observert. I tillegg til dette er adipøse pasienter behandlet i seks måneder med 240 mg tre ganger daglig. Ved signifikant overdosering av orlistat bør pasienten overvåkes i 24 timer. Basert på kliniske studier og dyrestudier bør en eventuell systemisk effekt av orlistat være raskt reversibel ut i fra den lipasehemmende effekten.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

A08 AB01

5.1 Farmakodynamikk

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiadipositum.

Virkningsmekanisme: Orlistat er en potent, spesifikk og langtidsvirkende hemmer av lipase i tarm. Den terapeutiske effekten i tynntarmen skjer via dannelse av kovalente bindinger til det aktive serinbindingsstedet pankreaslipase. Det inaktiverte enzymet er dermed ikke i stand til å hydrolysere inntatt fett, i form av triglyserider, til absorberbare frie fettsyrer og monoglyserider.

Farmakodynamiske effekter: Sammenslåtte data på effekt fra fem to-års studier viser at et års behandling kombinert med kalorifattig diett førte til at 20 % av pasientene reduserte sin vekt med 10 % eller mer, i forhold til 8 % i placebogruppen. Gjennomsnittlig forskjell i vekttap var 3,2 kg i forhold til placebo. Hos pasienter med diabetes type II ble det vist at 9 % av pasientene responderte på orlistat (> 10 % av kroppsvekt), mens placebogruppen viste 4 % respons. Gjennomsnittlig forskjell i vekttap hos aktiv behandlet gruppe i forhold til placebo er 2,1 kg hos diabetes II-pasienter.

5.2 Farmakokinetikk

Absorpsjon: Hos både normalvektige og adipøse er det vist en minimal absorpsjon av orlistat. Åtte timer etter peroral dosering gjenfinnes ingen målbare konsentrasjoner (< 5 ng/ml) av orlistat. Ved terapeutiske doser måles sporadisk meget lave konsentrasjoner av orlistat i plasma (< 10 ng/ml eller 0,02 µmol) uten tegn til akkumulering, og dette tilsier en svært lav absorpsjon.

Distribusjon: Distribusjonsvolumet er ikke målbart pga. legemidlets ubetydelige absorpsjon. In vitro er orlistat > 99 % bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig lipoproteiner og albumin. Opptak i erytrocytter er meget lavt.

Biotransformasjon: Basert på dyrestudier er det sannsynlig at orlistat hovedsakelig metaboliseres i tarmveggen. Basert på studier hos adipøse pasienter er det analysert to metabolitter, M1 og M3 (M1; laktonringen hydrolysert og M3; M1 med formylleucin gruppen spaltet) som utgjorde ca. 42 % av plasmakonsentrasjonen. M1 og M3 har en åpen ß-laktonring og en meget svak lipasehemmende effekt, henholdsvis 1000 og 2500 ganger lavere enn orlistat. Pga. svak lipasehemmende effekt og lave plasmakonsentrasjoner ved terapeutiske doser (henholdsvis ca. 26 og 108 ng/ml) anses metabolittene å være uten farmakologisk betydning.

Eliminasjon: Studier hos normalvektige og adipøse forsøkspersoner har vist at det ikke-absorberte legemiddel i hovedsak utskilles via feces. Ca. 97 % av administrert dose utskilles i feces og 83 % av dette utskilles som uforandret orlistat. Den kumulative renale utskillelsen av orlistat og orlistatrelatert materiale var < 2 % av gitt dose. Tid til fullstendig utskillelse (fekal pluss renal) var tre til fem dager. Disposisjonen av orlistat var den samme hos normalvektige og adipøse forsøkspersoner. Både orlistat, M1 og M3 kan utskilles biliært.

5.3 Preklinikk

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold: Mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelsesglykolat, povidon, natriumlaurylsulfat og talkum.

Kapselskall: Gelatin, indigotin (E 132) og titandioksid (E 171).

6.1.a Egenskaper ved formuleringen

Kapselen har turkis over- og underdel, og er merket med «ORL 120» på hver del.

6.2 Uforlikelighet/må ikke blandes med

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Tre år.

6.4 Oppbevaring

Blisterpakning: Skal ikke oppbevares ved temperaturer over 25 °C. Beskyttes mot fuktighet.

6.5 Pakning

Blisterpakning med 84 kapsler.

6.6 Tilberedning

Ikke relevant.

6.7 Øvrige opplysninger

BMI = «Body Mass Index» = $\frac{\text{Vekt}}{\text{Høyde x Høyde}}$

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

F. Hoffman-La Roche AG, Basel, Sveits. Norsk fullmektig: Roche Norge AS, Postboks 41 Haugenstua, 0915 Oslo.

8. MT-nr.

97-1016

9. MT-dato første gang/siste fornyelse

2000-02-01

10.Oppdateringsdato

2000-01-31

Andre nye virkestoff

AROMASIN «Pharmacia & Upjohn», eksemestan

Cytostatikum, irreversibel steroidal aromatasehemmer. Tablett drasjert 25 mg. Markedsført 2000-08-01.

Indikasjon

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

CELEBRA «Searle», celekoksib

Cyklooksygenase-2 selektiv inhibitor (COX-2-hemmer). Kapsel, hard 100 mg og 200 mg. Markedsført 2000-07-01.

Indikasjon

Symptomlindring ved behandling av artrose eller reumatoid artritt.

SOLIAN «Synthelabo», amisulprid

Antipsykotikum med selektiv affinitet til humane dopaminerge reseptorer type D_2 og D_3 (ingen affinitet til typene D_1, D_4 og D_5). Tabletter 50 mg og 200 mg. Markedsført 2000-07-01.

Indikasjon

Akutt og kronisk schizofreni.

TAZOCIN «Wyeth Lederle», piperacillin, tazobaktam

Antibiotikum, kombinasjon av et semisyntetisk penicillin og en betalaktamasehemmer. Injeksjons-/infusjonssubstans. Piperacil linnatriummonohydrat tilsvarende piperacillin 2 g henholdsvis 4 g, tazobaktamnatrium tilsvarende tazobaktam 250 mg henholdsvis 500 mg. Markedsført 2000-08-01.

Indikasjon

Intraabdominale infeksjoner.

Nye generika

AEROBEC «3M Pharma», beklometasondipropionat

Kortikosteroid. Inhalasjonsaerosol, oppløsning 50 mikrog/dose og 100 mikrog/dose. Markedsført 2000-08-01.

Indikasjon

Voksne: Bronkialastma, når tilstanden ikke kan holdes under kontroll av korttidsvirkende bronkolytika brukt ved behov.

Merknad

Freonfri drivgass. Oppløsning som gir liten dråpestørrelse på aerosolen og derved høy deponering i lungene (sammenlignet med suspensjoner).

AEROBEC AUTOHALER «3M Pharma», beklometasondipropionat

Kortikosteroid. Inhalasjonsaerosol, oppløsning 50 mikrog/dose og 100 mikrog/dose. Markedsført 2000-08-01.

Indikasjon

Voksne: Bronkialastma, når tilstanden ikke kan holdes under kontroll av korttidsvirkende bronkolytika brukt ved behov.

Merknad

Freonfri drivgass. Autohaler er en inhalator hvor utløsning av dosen er innåndingsinitiert.

RANITIDIN «Scand Pharm», ranitidin

Histaminerg H_2-reseptorantagonist. Tablett filmdrasjert. Ranitidinhydroklorid tilsvarende ranitidin 75 mg. Markedsført 2000-08-01.

Indikasjon

Sure oppstøt og halsbrann.

Nye legemiddelformer, styrker mv.

APOLAR OILY «Alpharma», desonid

Kortikosteroid. Fet krem. Krem 1 %. Markedsført 2000-07-01.

Indikasjon

Inflammatoriske, f.eks. allergiske og kløende lidelser i huden. Eksem og eksematøse hudreaksjoner. Insektstikk. Lichen ruber planus. Lupus erythematosus. Prurigo. Intertrigo pga. kjemisk og/eller mekanisk irritasjon. Anogenitalkløe.

Tidligere på markedet

Apolar krem 0,1 % og salve 0,1 %, Apolar med dekvalon krem og salve.

EPAXAL «Berna»

Vaksine mot hepatitt A (inaktivert, virosomal). Injeksjonsvæske emulsjon. Hepatitt A virus inaktivert stamme RG-SB bundet til IRIV (influensavirushemagglutinin og fosfolipider) Markedsført 2000-07-04.

Indikasjon

Profylakse mot hepatitt A hos barn over 5 år og voksne.

Merknad

IRIV = immunpotenserende rekonstituert influensavirosomer

ETALPHA «Leo», alfakalsidol (1a (OH) D_3)

D_3-vitaminpreparat. Ny legemiddelform. Dråper 2 mikrog/ml (ca 0,1 mikrog/dråpe). Markedsført 2000-07-01.

Indikasjon

Sykdommer med forstyrrelse i kalsium/fosfat-omsetningen som skyldes en nedsatt renal produksjon av $1,25(OH)_2D_3$: Renal osteodystrofi. Postoperativ og idiopatisk hypoparathyreoidisme, samt pseudohypoparathyreoidisme. Osteomalasi. Barn: Renal rakitt. Familiær hypofosfatemisk D-vitaminresistent rakitt. Familiær D-vitaminavhengighet.

Tidligere på markedet

Etalpha kapsler 0,25 mikrog, 0,5 mikrog, 1 mikrog, mikstur 0,2 mikrog/ml og injeksjonsvæske 2 mikrog/ml.

INSUMAN BASAL «Hoechst Marion Roussel», humaninsulin isofan (rDNA)

Injeksjonsvæske suspensjon.

INSUMAN COMB 25 «Hoechst Marion Roussel», humaninsulin (rDNA) 25 IE og humaninsulin isofan (rDNA) 75 IE

Injeksjonsvæske suspensjon

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

Injeksjonsvæske oppløsning. Insulin rekombinant framstilt. Ny framstillingsmetode. Humaninsulin isofan (rDNA) og/eller humaninsulin(rDNA) 100 IE tilsvarende humaninsulin 3,571 mg per ml. Markedsført 2000-08-01.

Indikasjon

Diabetes mellitus.

Merknad

Erstatter de tidligere insulinpreparatene Insulin Basal, Insulin Comb 25/75 og Insulin Rapid som inneholdt semisyntetisk insulin.

NEORECORMON «Roche», epoetin beta (rhuEPOß)

Middel mot anemi. Ny styrke. Injeksjonsvæske oppløsning 4000 IE, 6 ferdigfylte sprøyter. Markedsført 2000-08-01.

Indikasjon

- Behandling av anemi ved kronisk (renal anemi) hos pasienter i dialyse
- Behandling av symptomatisk renal anemi hos pasienter som ennå ikke gjennomgår dialyse
- Forebygging av anemi hos premature barn med en fødselsvekt på 750 til 1500 g og en svangerskapsalder på mindre enn 34 uker
- Forebygging og behandling av anemi hos voksne pasienter med solide tumorer som er behandlet med platium-basert kjemoterapi som er tilbøyelig til å indusere anemi (cisplatin: 75 mg/m²/syklus, karboplatin: 350 mg/m²/syklus)
- Øke utbyttet av utologt blod for pasienter i et predonasjonsprogram.

Bruk ved denne indikasjon må avveies overfor en rapportert økt risiko for tromboemboli. Behandlingen bør kun gis til pasienter med moderat anemi (Hb 10-13 g/dl [6,21-8,07 mmol/l] og ingen jernmangel), hvis blodoppbevaringsprosedyrer ikke er tilgjengelige eller er utilstrekkelige, når de planlagte store kirurgiske inngrep krever en stor mengde blod (4 eller flere blodenheter for kvinner eller 5 eller flere blodenheter for menn).

Utleveringsbestemmelse

Etter resept fra sykehus eller spesialist i indremedisin.

Tidligere på markedet

Neorecormon injeksjonssubstans, injeksjonsvæske oppløsning 3333 IE/ml, 6666 IE/ml og 16666 IE/ml i engangssprøyter à 0,3 ml.

Merknad

Vedtak i EUs sentrale prosedyre etter at Norge ble deltagende land 2000-01-01. I EU angis styrken noe annerledes enn det som har vært vanlig i Norge. 4000 IE betyr totalinnholdet i den ferdigfylte sprøyten. Det tilsvarer 13333 mg/ml i ferdigfylte sprøyter à 0,3 ml.

NEUPOGEN «Roche», filgrastim (r-met-huG-CSF)

Hematopoetisk vekstfaktor. Injeksjonsvæske oppløsning 0,96 mg/ml i engangssprøyte à 0,5 ml. Markedsført 2000-07-01.

Indikasjon

Profylakse mot infeksjoner ved tilstander med alvorlig nøytropeni hos pasienter med stor risiko for å utvikle infeksjon ved standard cytostatikabehandling for cancersykdom (med unntak av kronisk myelogen leukemi og myelodysplastiske syndromer), og alvorlig kronisk nøytropeni hos barn og voksne. Ved autolog stamcellestøtte etter høydose kjemoterapi: mobilisering av stamceller til blod i forbindelse med perifer stamcellehøsting.

Tidligere på markedet:

Neupogen injeksjonsvæske 0,3 mg/ml i engangssprøyter à 1 ml og 1,6 ml.

TYPHERIX «SB»

Vaksine mot tyfoidfeber (polysakkarid). Injeksjonsvæske oppløsning. Salmonella typhi stamme Ty2 Vi polysakkarid 25 mikrog/0,5 ml. Markedsført 2000-08-14.

Indikasjon

Profylakse mot tyfoidfeber hos barn over 2 år og voksne.

Nye veterinærpreparater

ATRINORD DO VET «Intervet», protein dO

Vaksine mot atrofisk rhinitt hos svin (adsorbert). Injeksjonsvæske suspensjon. Protein dO (Pasteurella multocida toxinderivat) 10 mikrog/ml. Markedsført 2000-07-01.

Indikasjon

Passiv immunisering av smågris mot atrofisk rhinitt (nyresjuke), via kolostrum fra vaksinerte purker.

IDOFER VET «Boehringer Ingelheim Danmark», Fe

Jernpreparat. Ny styrke. Injeksjonsvæske oppløsning. Kolloidalt ferridekstrankompleks tilsvarende jern 200 mg Fe/ml. Markedsført 2000-07-01.

Indikasjon

Forebyggelse og behandling av jernmangel.

Tidligere på markedet

Idofer Vet injeksjonsvæske 120 mg Fe/ml.

Nye radiofarmaka

IFE-DTPA «Isopharma», pentetsyre ad Tc-99m pentetat

Pulver til injeksjonsvæske oppløsning kit for framstilling av Technetium [^{99m}Tc] pentetate injeksjonsvæske, inhalasjonsvæske og mikstur preparatkode TC.65S. Markedsført 2000-07-01.

Indikasjon

Diagnostic indications

a) After reconstitution with sodium pertechnetate (99mTc) solution the agent may be used for:

- dynamic renal scintigraphy for perfusion, function and urinary tract studies
- measurement of glomerular filtration rate-cerebral angiography and brain scanning. As an alternative method, when computed tomography and/or magnetic resonance imaging are not available.

b) After inhalation of the nebulized technetium (99mTc) labelled substance:

- lung ventilation imaging.

c) After oral administration of the technetium (99mTc) labelled substance:

- studies of gastro-oesophageal reflux and gastric emtying.

Merknad

DTPA = dietylentriaminpentaeddiksyre = pentetsyre 4 mg tilsettes natriumperteknetat [^{99m}Tc] oppløsning til 1,14-6,9 GBq.

Parallellimport

CLARITYNE «Farmagon», loratadin

Tabletter 10 mg. Markedsført 2000-07-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Clarityn «Schering-Plough» tabletter 10 mg.

LEPONEX «Sigma» klozapin

Tabletter 100 mg. Markedsført 2000-07-01. Parallellimport fra Hellas. Direkteimportert preparat: Leponex «Novartis» tabletter 100 mg.

LOSEC «Farmagon», omeprazol

Enterokapsler 20 mg. Markedsført 2000-08-01. Parallellimport fra Hellas. Direkterimportert preparat: Losec Mups «AstraZeneca» enterotabletter 20 mg.

PRIMPERAN «Farmagon», metoklopramid

Stikkpiller 20 mg. Markedsført 2000-07-01. Parallellimport fra Frankrike. Direkteimportert preparat: Afipran «AFI» stikkpiller 20 mg.

SINEMET 25/100 «Farmagon», karbidopa 25 mg, levodopa 100 mg

Tabletter. Markedsført 2000-07-01. Parallellimport fra England. Direkteimportert preparat: Sinemet 25/100 «MSD» tabletter.

Indikasjonsendringer

LANZO «Wyeth Lederle»

Enterokapsler 15 mg, 30 mg.

Nåværende indikasjon

Duodenal-, ventrikkelsår og refluksøsofagitt. Profylakse mot residiv av alvorlig refluksøsofagitt (grad 3-4). Zollinger-Ellisons syndrom.

Følgende indikasjonsutvidelse er godkjent

Behandling av NSAID-indusert ulcus ventriculi, ulcus duodeni eller gastro-duodenale erosjoner.

SOMAC «Byk Gulden»

Enterotabletter 40 mg.

Nåværende indikasjon

Korttidsbehandling av duodenalsår, ventrikkelsår og refluksøsofagitt.

Følgende indikasjonsutvidelse er godkjent

Tillegg til antimikrobiell behandling når eradikering av Helicobacter pylori hos voksne skal utføres ved ulcussykdom.

TRIATEC «Aventis»

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

Nåværende indikasjon

Hypertensjon. Hjertesvikt. Profylaktisk for å redusere mortalitet etter gjennomgått hjerteinfarkt komplisert med permanent eller forbigående hjertesvikt.

Følgende indikasjonsutvidelse er godkjent

Manifest glomerulær nefropati med eller uten diabetes. Begynnende diabetesnefropati hos pasienter med type 2 diabetes og hypertoni.

Unntak fra reseptplikt

LAMISIL «Novartis», krem 1 %

SLK har i henhold til Forskrifter om legemidler §8-6 bestemt at ovennevnte preparat kan unntas fra reseptplikt i pakninger til og med 30 g ved følgende bruksområde: Til behandling av fotsopp mellom tærne hos voksne (interdigital fotsopp).

Dosering, brukeropplysninger og advarsler som er angitt på pakningen

Påsmøres tynt 2 ganger daglig (morgen og kveld) i en uke. Hvis tilstanden ikke bedres innen to uker bør lege kontaktes. Kontakt lege før bruk ved andre soppinfeksjoner enn fotsopp mellom tærne. Til barn bare når fotsopp er påvist i samråd med lege. Markedsføringstidspunkt blir 2000-08-01 eller senere.

Endret forskrivningsregel

SOMAC «Byk Gulden»

Enterotabletter 40 mg. Følgende endrede forskrivningsregel er godkjent: Langtidsbehandling skal være instituert ved sykehus eller av spesialist i gastroenterologi.

Endret virkestoff

BOTOX «Allergan»

Pulver til injeksjonsvæske oppløsning 100 enheter per hetteglass. Framstillingen av virkestoffet er endret. Virkestoffet heter nå: Clostridium botulinum type A nevrotoksinkompleks (900 kD). Pakninger med gammel og ny sammensetning vil være på markedet i en kort overgangsperiode.

Preparater utgått fra markedet

CORTONE «MSD», kortisonacetat

Kortikosteroid. Tabletter 25 mg. Utgått dato 2000-08-01 etter produsentens ønske uten nærmere begrunnelse.

FULCIN «AstraZeneca», griseofulvin mikronisert

Antimykotikum. Tabletter 500 mg. Utgått dato 2000-07-01 etter produsentens ønske uten nærmere begrunnelse.

INVIRASE «Roche», sakinavir

Antiviral proteasehemmer. Kapsler 200 mg. Sakinavirmesilat tilsvarende sakinavir 200 mg. Utgått dato 2000-07-01 etter produsentens ønske fordi preparatet erstattes av Fortovase kapsler 200 mg som gir en bedre biotilgjengelighet av sakinavir.

ISOSORBID «Nycomed Pharma», isosorbidmonnitrat

Kardilaterende middel. Tabletter 20 mg, 40 mg. Utgått dato 2000-07-01 etter produsentens ønske uten nærmere begrunnelse.

OXELADIN «Nycomed Pharma», okseladinsitrat, ammoniumklorid, lakris m.m.

Hostedempende og ekspektorerende middel. Mikstur. Utgått dato 2000-08-01 etter produsentens ønske uten nærmere begrunnelse.

Publikasjoner fra SLK 2000

Tittel	Utgave
Norske legemiddelstandarder 2000	SLK-publikasjon 2000:01
Terapianbefaling: Behandling mot lakselus i oppdrettsanlegg	SLK-publikasjon 2000:02
Terapianbefaling: Gestagener som tillegg til østrogenbehandling i klimakteriet	SLK-publikasjon 2000:03
Terapianbefaling: Antitrombotisk og fibrinolytisk behandling	SLK-publikasjon 2000:04

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

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?

Du vil ikke lenger motta terapianbefalingene 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**