Statens legemiddelkontroll
Norwegian Medicines Control Authority

Nytt om legemidler

www.slk.no Årgang 23 Nummer 4 November 2000

Bivirkninger av Enbrel

Suspensjon av Tasmar

Bivirkninger og interaksjoner

03 • **Enbrel «Wyeth», etanercept**
Alvorlige hematologiske bivirkninger.

04 • **Fatale biverknader**
Førebels suspensjon av Tasmar (tolkapon).

04 • **Risiko for overføring av TSE**
Nye krav til dokumentasjon av legemidler.

Preparatnytt

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

19 • **Endringer**
Indikasjonsendringer
Endrede sammensetning av virkestoff
Endret legemiddelform og sammensetning

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

Nytt om legemidler
Utgitt av Statens legemiddelkontroll (SLK)
Sven Oftedals vei 6, 0950 Oslo
Telefon sentralbord: 22 89 77 00
Telefon redaksjon: 22 89 77 26
Telefaks: 22 89 77 99
E-post redaksjon: redaksjonen@slk.no.

Ansvarlig redaktør
direktør Gro Ramsten Wesenberg

Redaksjon
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.

Stikkordliste til artiklene i dette nummeret

B
Bivirkninger, alvorlige hematologiske side *3*

E
Enbrel (etanercept), alvorlige hematoligiske bivirkninger side *3*
etanercept (Enbrel), alvorlige hematoligiske bivirkniner side *3*

F
førebels suspensjon, Tasmar side *4*

H
hematologiske bivirkninger, alvorlige side *3*

L
leverbiverknader side *4*

T
Tasmar (tolkapon), førebels suspensjon side *4*
tolkapon (Tasmar), førebels suspensjon side *4*
TSE, nye krav til dokumentasjon side *4*

Enbrel «Wyeth», etanercept:

Alvorlige hematologiske bivirkninger

Enbrel (etanercept) er et fusjonsprotein mellom humant IgG og en reseptor for tumor nekrosefaktor (TNFR2/p75) som virker ved kompetitiv hemning av tumor nekrose faktor (TNF).

Indikasjonene for Enbrel er aktiv revmatoid artritt hos voksne som ikke responderer tilstrekkelig på sykdomsmodifiserende medikamenter inkludert metotreksat, og aktiv polyartikulær juvenil revmatoid artritt hos barn i alderen 4–17 år som ikke responderer tilstrekkelig på metotreksat eller som ikke tolererer metotreksat.

Enbrel blir foreløpig ikke markedsført i Norge, men det er økende bruk via godkjenningsfritak.

Klinisk erfaring med Enbrel er foreløpig noe begrenset (ca. 80 000 pasienter totalt, hvorav ca. 5 500 i Europa). Det har nå kommet signaler om alvorlige **hematologiske bivirkninger** med dette medikamentet. Det er rapportert tre fatale tilfeller av aplastisk anemi og syv tilfeller av pancytopeni, hvorav to pasienter døde av sepsis. Tilfellene oppstod etter to uker til fem måneders behandling. Noen av pasientene brukte metotreksat, cyklofosfamid eller azatioprin. Det kan foreligge en interaksjon mellom Enbrel og disse medikamentene, men dette er så langt ikke avklart. Preparatomtalen for Enbrel blir endret på grunn av disse bivirkningene. Vi gir følgende råd til leger som bruker Enbrel:

- Vær særlig oppmerksom på pasienter som tidligere har hatt bloddyskrasier slik som leukopeni eller trombocytopeni

- Pasienter som får Enbrel bør få beskjed om å oppsøke lege så snart som mulig hvis de får vedvarende feber, blåmerker, blødninger (f. eks. tannkjøtt eller urinveier) eller blir påfallende bleke eller andpustne

- Pasienter som får slike symptomer må undersøkes nøye. Det må gjøres en fullstendig undersøkelse av blodbildet (hemoglobin, hvite, differensialtelling/perifert blodutstryk, blodplater)

- Hvis det blir påvist patologiske endringer i blodbildet bør Enbrel seponeres umiddelbart og pasienten må følges med gjentatte blodprøver. Avhengig av den kliniske situasjonen kan sykehusinnleggelse være nødvendig.

Det er også kommet signaler om at Enbrel kan være assosiert med atypiske infeksjoner og aktivering av immunolgiske sykdommer (bl. a. vaskulitter og demyeliniserende tilstander).

Disse signalene følges opp av legemiddelmyndighetene i Europa. Det er av stor betydning for dette arbeidet at alle bivirkninger med Enbrel meldes til SLK. Wyeth – som produserer Enbrel – sender ut et «Kjære doktor»-brev som orienterer om de hematologiske bivirkningene knyttet til dette medikamentet.

Steinar Madsen
steinar.madsen@slk.no

Litteratur

Europeisk preparatomtale for Enbrel: http://www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/Enbrel/Enbrel.htm (2000-10-12)

Denne artikkelen er tidligere publisert på http://www.slk.no/bivirk/prepfok/Enbrel.htm (2000-10-03)

Førebels suspensjon av Tasmar (tolkapon)

SLK innfører førebels suspensjon av marknadsføringsgodkjenninga for **Tasmar (tolkapon)** i Noreg. Vedtaket blir sett i verk 2000-09-15.

Bakgrunnen for vedtaket er at norske styresmakter (ved EØS-komiteen si avgjerd nr. 74/1999 av 28. mai 1999) er plikta til å gjere same vedtak som EU-kommisjonen når det gjeld godkjenning av legemiddel.

Tasmar vart førebels suspendert i EU i 1999. Årsaka til suspensjonen var alvorlege, til dels, fatale **leverbiverknader.** Fleire land, mellom andre Noreg, USA og Sveits valgte å ikkje suspendere Tasmar. Styresmaktene i desse landa meinte at ein ved å skjerpa inn bruken ville sikre tryggleiken.

- Tilrådd dose vart redusert og 200 mg-tabletten vart trukke tilbake.

- Kontroll av leverfunksjonar vart skjerpa inn.

- Utskrivingsregelen vart skjerpa inn slik: Behandlinga skal startast og kontrollerast av ein spesialist i nevrologi. Behandlinga kan halde fram under kontroll av andre legar i tett samarbeid med nevrolog.

Samtidig skulle ein styrke rapportering og oppfølging av biverknadene. Vurderinga i Noreg var òg basert på at ein på dette tidspunktet ikkje hadde alternative preparat til denne pasientgruppa.

Det har ikkje vore fleire tilfelle av alvorlege leverreaksjonar ved bruk av Tasmar dei siste 18 månadene.

Vi presiserer at ingen pasientar må slutte med Tasmar på eiga hand. Alvorlege biverknader i form av eit nevroleptika malignt syndromliknande sjukdomsbilete kan melde seg dersom behandlinga brått blir avslutta (1).

Behandlande lege kan etter 2000-09-15 framleis skrive ut Tasmar ved søknad til SLK om særskild godkjenningsfritak. Utskrivingsregelen og refusjon på blåresept blir som før. Ein vil revurdere avgjerda om førebels suspensjon i EU i løpet av hausten 2000.

Ingebjørg Buajordet og Steinar Madsen

Litteratur

1. *Iwuagwu CU, Riley D, Bonoma RA. Neuroleptic malignant-like syndrome in an elderly patient caused by abrupt withdrawal of tolcapone, acatechol-o-methyl transferase inhibitor. Am J Med 2000; 108: 517-8.*

Denne artikkelen er tidlegare publisert på http://www.slk.no/bivirk/prepfok/Tasmar.htm (2000-09-13)

Dokumentasjon for preparater med risiko for overføring av TSE

Nye krav til dokumentasjon av legemidler til mennesker og dyr

I Rundskriv 10-2000 av 2000-09-27, som finnes på *http://www.slk.no/rundskriv/rundskriv 10-20000927.htm* er det omtalt hvilken dokumentasjon som kreves ifølge nyere regelverk og retningslinjer, samt på hvilken måte dokumentasjonen kan sendes inn til SLK og hvilke tidsfrister som gjelder for de to forskjellige måtene dokumentasjonen kan innsendes på.

Beregning av avgift med eksempler er også tatt med.

Randi Winsnes

AROMASIN «Pharmacia & Upjohn», eksemestan

Nytt cytostatikum. Markedsført 2000-08-01.

1. Preparatets navn

Aromasin 25 mg tabletter, drasjerte.

2. Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Eksemestan 25 mg. For hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. Legemiddelform

Tablett, drasjert. Reseptpliktig gruppe C.

4. Kliniske egenskaper

4.1 Indikasjon

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

4.2 Dosering

Voksne eller eldre: Anbefalt dose er én tablett (25 mg) én gang daglig inntil progresjon. Ingen dosejusteringer er nødvendige for pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se punkt 5.2 Farmakokinetiske egenskaper).

Barn: Anbefales ikke til barn.

4.3 Kontraindikasjoner

Aromasin er kontraindisert til pasienter med kjent hypersensitivitet overfor den aktive substansen eller noen av hjelpestoffene, samt til gravide eller ammende.

4.4 Forsiktighetsregler

Skal ikke administreres til kvinner med premenopausal endokrin status. Derfor bør postmenopausal status påvises ved bestemmelse av LH-, FSH- og østradiolnivåer, når dette ansees klinisk relevant. Må brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

4.5 Interaksjoner

Det er ikke utført formelle interaksjonsstudier. In vitro-studier viser derimot at substansen metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4 og aldoketoreduktase (se punkt 5.2 Farmakokinetiske egenskaper), og ikke hemmer noen av de viktigste CYP isoenzymene. I en klinisk farmakokinetisk studie viste den spesifikke hemmingen av CYP3A4 ved administrasjon av ketokonazol ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til eksemestan. Det er sannsynlig at CYP 3A4 katalyserer en mindre viktig reaksjonsvei i metabolismen av eksemestan, men en mulig redusert plasmakonsentrasjon av eksemestan ved samtidig administrasjon av kjente CYP3A4-induktorer kan allikevel ikke utelukkes.

Aromasin bør brukes med forsiktighet sammen med legemidler som metaboliseres via CYP 3A4 og har smal terapeutisk indeks. Det finnes ikke klinisk erfaring fra samtidig bruk av Aromasin og andre legemidler mot kreft.

Aromasin skal ikke gis sammen med legemidler som inneholder østrogen da disse vil motvirke den farmakologiske effekten.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Eksemestan er kontraindisert ved graviditet. Sikkerhet ved bruk av substansen under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3 Preklinikk) som indikerer en mulig risiko for humane fostre. Eksemestan må ikke brukes under graviditet.

Amming: Eksemestan er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner). Det er mulig at barn som ammes kan skades. Eksemestan må ikke brukes under amming.

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det er rapportert tilfeller av døsighet, søvnighet, asteni og svimmelhet ved bruk av preparatet. Pasientene bør informeres om at dersom de får slike symptomer kan den fysiske og/eller psykiske tilstand som kreves for å kjøre bil eller betjene maskiner være svekket.

4.8 Bivirkninger

I de kliniske studiene utført med Aromasin var bivirkningene vanligvis milde til moderate. Antall pasienter som avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger var 2,8 % av den totale pasientgruppen som fikk standard dose på 25 mg. Hetetokter og kvalme ble rapportert med en frekvens på mer enn 10 %. Andre vanlige bivirkninger var tretthet, svette og svimmelhet.

Mindre vanlige bivirkninger, rapportert med en forekomst tilsvarende 2 %, var hodepine, søvnløshet, smerter, hudutslett, magesmerter, anoreksi, oppkast, depresjon, alopesi, perifere ødemer eller leggødemer, obstipasjon og dyspepsi.

Reduksjon av lymfocytter er leilighetsvis observert hos ca. 20 % av pasientene, særlig hos pasienter med lymfopeni på forhånd. De gjennomsnittlige lymfocyttverdiene hos disse pasientene endret seg imidlertid ikke betydelig over tid, og det ble ikke sett tilsvarende økning i virusinfeksjoner. Trombocytopeni og leukopeni har vært rapportert.

Forhøyede leverenzymer og alkalisk fosfatase (ALP) har vært sett i enkelte tilfeller. I den pivotale kontrollerte kliniske studien oppsto disse forhøyede verdiene hovedsakelig hos pasienter med lever- eller skjelettmetastaser eller ved andre tilstander med nedsatt leverfunksjon. Det er uklart om disse endringene skyldes Aromasin.

4.9 Overdosering

Kliniske studier har vært utført med doser opp til 800 mg som engangsdose til friske frivillige kvinner og opp til 600 mg daglig til postmenopausale kvinner med avansert brystkreft. Disse dosene ble godt tolerert. Enkeltdosen med eksemestan som vil kunne resultere i livstruende symptomer er ikke kjent. Hos rotter og hunder observerte man dødelighet ved perorale enkeltdoser tilsvarende henholdsvis 2000 og 4000 ganger den anbefalte dosen til mennesker (som mg/m^2). Det finnes ingen spesifikk antidot ved overdose og behandlingen må være symptomatisk. Generell støttende behandling, inkludert hyppig monitorering av vitale tegn og nøye observasjon av pasienten, er påkrevet.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

L02 BG05

5.1 Farmakodynamikk

Eksemestan er en irreversibel, steroidal aromatasehemmer, strukturelt beslektet med det naturlige substratet androstenedione. Hos

postmenopausale kvinner produseres østrogenene primært ved omdannelse av androgener til østrogener ved hjelp av aromatase-enzymet i perifere vev. Østrogenreduksjon via hemming av aromatase er en effektiv og selektiv behandling mot hormonavhengig brystkreft hos postmenopausale kvinner. En dose på 5 mg eksemestan senker serum østrogenkonsentrasjonen signifikant hos postmenopausale kvinner. Maksimal suppresjon (> 90 %) oppnås med en dose på 10–25 mg. Hos postmenopausale brystkreftpasienter gitt en daglig dose på 25 mg ble helkroppsaromatisering redusert med 98 %. Effekt har ikke blitt påvist hos pasienter med negativ østrogen-reseptorstatus.

I den randomiserte kontrollerte kliniske studien har Aromasin i en dose på 25 mg daglig vist statistisk signifikant forlenget overlevelse, tid til progresjon og tid før behandlingssvikt sammenliknet med standard hormonbehandling med megestrolacetat. Pasientgruppen i denne studien var postmenopausale kvinner med avansert brystkreft som hadde utviklet seg videre under eller etter behandling med tamoksifen, enten som tilleggsbehandling eller som førstelinjebehandling ved avansert sykdom. Eksemestan innehar ingen progestogen eller østrogen aktivitet. En svak androgen aktivitet, trolig pga. 17-hydroderivatet, har vært observert hovedsakelig ved høye doser. I studier der multiple daglige doser har vært gitt, hadde eksemestan ingen påvisbare effekter på binyrenes biosyntese av kortisol eller aldosteron, målt før og etter ACTH-provokasjon. Dette viser substansens selektivitet med tanke på øvrige enzymer involvert i den steroidogene metaboliseringsveien. Glukokortikoid- eller mineralokortikoiderstatninger er derfor ikke nødvendige. En ikke-doseavhengig svak økning i serumnivåene av LH og FSH har vært observert selv ved lave doser. Dette er imidlertid forventet for denne farmakologiske gruppen, og er trolig et resultat av «feedback» på hypofysenivå. Reduksjon av østrogennivåer stimulerer utskillelse av gonadotropiner fra hypofysen, også hos postmenopausale kvinner.

5.2 Farmakokinetikk

Absorpsjon: Eksemestan absorberes raskt etter peroral administrering. Mengden som absorberes fra magetarmkanalen er stor. Den absolutte biotilgjengeligheten hos mennesker er ukjent, men antas å være begrenset av en betydelig first-pass effekt. En liknende effekt hos rotter og hunder resulterte i en absolutt biotilgjengelighet på 5 %. Etter en enkelt dose på 25 mg nås maks plasmanivå på 18 ng/ml etter to timer. Samtidig inntak med mat øker biotilgjengeligheten med 40 %.

Distribusjon: Distribusjonsvolumet for eksemestan, ikke korrigert for peroral biotilgjengelighet, er ca. 20 000 liter. Kinetikken er lineær, og terminal halveringstid er 24 timer. Plasmaproteinbindingen er 90 % og er uavhengig av konsentrasjonen. Eksemestan og dets metabolitter bindes ikke til røde blodceller. Det skjer ingen uforventet akkumulering av eksemestan etter gjentatt dosering.

Biotransformasjon: Eksemestan metaboliseres ved oksidering av metylengruppen i 6-posisjon av CYP 3A4-isoenzymet og/eller reduksjon av 17-ketogruppen av aldoketoreduktase etterfulgt av konjugering. Clearance for eksemestan er ca 500 liter/time, ikke korrigert for peroral biotilgjenglighet.

Metabolittene er inaktive eller hemmer aromatase mindre enn modersubstansen.

Eliminasjon: Mengden som utskilles uomdannet i urin er 1 % av dosen. Like store mengder (40 %) ^{14}C-merket eksemestan elimineres i urin og faeces i løpet av en uke.

Pasientfaktorer: Alder: Det har ikke blitt observert noen signifikant sammenheng mellom systemisk eksponering for Aromasin og alder. Nedsatt nyrefunksjon: Hos pasienter med betydelig nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} < 30 ml/min) var den systemiske eksponeringen for eksemestan 2 ganger høyere enn hos friske frivillige. På grunn av sikkerhetsprofilen for eksemestan anses det ikke nødvendig å justere dosen. Nedsatt leverfunksjon: Hos pasienter med moderat eller betydelig nedsatt leverfunksjon er eksponeringen for eksemestan 2-3 ganger høyere enn hos friske frivillige. På grunn av sikkerhetsprofilen for eksemestan anses det ikke nødvendig å justere dosen.

5.3 Preklinikk

Akutt toksisitet: Den akutte toksisiteten av eksemestan er lav, med LD_{50} hos gnagere > 2000 mg/kg, og substansen var godt tolerert i hunder i doser opp til 1000 mg/kg.

Kronisk toksisitet: I toksisitetsstudier med gjentatt dosering, var det såkalt no-toxic-effektnivået etter 1 års behandling 50 mg/dag/kg hos rotter og 30 mg/dag/kg hos hunder. Dette tilsvarer systemisk eksponering cirka tre til seks ganger høyere enn eksponeringen hos mennesker ved dosering 25 mg/dag. Hos alle arter som ble testet og hos begge kjønn så man effekter på reproduksjons- og tilhørende organer som var relatert til den farmakologiske aktiviteten til eksemestan. Andre toksiske effekter (på lever, nyre eller sentralnervesystemet) ble bare sett ved eksponering vurdert som betydelig høyere enn makismal menneskelig eksponering, noe som indikerer liten klinisk relevans.

Mutagenisitet: Eksemestan var ikke genotoksisk i bakterier (Ames test), i V79 chinese hamster cells, i rotte hepatocytter eller i mus micronucleus test. Selv om eksemestan var ødeleggende på lymfocytter in vitro, ble denne effekten ikke sett i in vivo-studier.

Reproduksjonstoksikologi: Aromasin var embryotoksisk i rotter og kaniner ved systemisk eksponering for nivåer som tilsvarer konsentrasjoner som oppnås hos mennesker ved 25 mg/dag. Det var ingen tegn på teratogenisitet.

Karsinogenitet: Karsinogenitetsstudier har ikke vært utført med eksemestan med henblikk på den tilsiktede terapeutiske indikasjonen.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne: Silika kolloidal vannholdig, krysspovidon, hypromellose, magnesiumstearat, mannitol, cellulose mikrokrystallinsk, natrium stivelsesglykolat (type A), polysorbat 80.

Sukkerdrasjering: Hypromellose, polyvinylakohol, simetikon emulsjon, makrogol 6000, sukrose, magnesiumsubkarbonat lett, titandioksid, metylparahydroksybenzoat, spermasett, syntetisk, talkum, karnaubavoks.

Trykkfarge: Etanol, skjellakk, jernoksider (E 172) og titanoksider (E 171).

6.2 Uforlikelighet

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Tre år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

15, 30 og 100 tabletter i blister (aluminium-PVDC/PVC-PVDC).

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

Pharmacia & Upjohn AS, Gjerdrums vei 10B, 0486 Oslo.

8. MT-nr.

99-4197

9. MT-dato første gang/siste fornyelse

2000-05-02

10.Oppdateringsdato

2000-04-28

CELEBRA «Searle», celekoksib

Ny cyklooksygenase-2 selektivt inhibitor (COX-2-hemmande). Marknadsført 2000-07-01.

Celekoksib er eit nytt NSAID-preparat som har selektivt COX-2-hemmande eigenskapar i klinisk dosering. Dei godkjende indikasjonane er symptomlindrande behandling av artrose og revmatoid artritt. Effektmessig og særleg tryggleiksmessig har celekoksib blitt samanlikna med dei høgste tilrådde dosene av diklofenak, ibuprofen og naproksen. Det har ikkje blitt gjort nokon samanlikning med lågare doser av desse endoskopistudiene. Effekten av celekoksib var likeverdig med dei tre midla. I studier (gjennom 12-24 veker) med skjematiske endoskopier, påviste ein færre gastrointestinale ulcerasjoner (> 3 mm) for celekoksib i tilrådd dose samanlikna med høgste tilrådd dose av tilsvarande NSAID. Biverknadsprofilen liknar ellers dei jamstilte preparata, dvs. dei generelle kontraindikasjonane og tryggingsreglane som blir gitt for NSAID, gjeld også for celekoksib. Celekoksib skal ikkje bli gitt til gravide eller til kvinner som kan tenkje seg å bli gravide under behandlinga. Denne forsterka og utvida kontraindikasjonen har kome fordi ein har sett auka insidens av misdanningar på foster hos forsøksdyr. Ein saknar i dag kunnskap om interaksjon mellom celekoksib og oral kontrasepsjon, men studier på dette er i gang.

Vurdering

Effektmessig tilfører celekoksib ikkje noko nytt til den symptomatiske behandlinga av revmatoid artritt eller artrose, men midlet kan vere av verdi for pasientar med auka risiko for mageblødingar, særleg for eldre. Biverknadsprofilen er ellers likeverdig med andre NSAID og kontraindikasjonar og tryggingsreglar som gjeld for andre NSAID gjeld også for celekoksib. Ein viktig observasjon er også den forsterka kontraindikasjonen som gjeld for alle kvinner som kan bli gravide under behandling med celekoksib.

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

Celebra.

2. Virkestoff og styrke

Hver 100 mg kapsel inneholder 100 mg celekoksib. Hver 200 mg kapsel inneholder 200 mg celekoksib. For hjelpestoffer, se 6.1.

3. Legemiddelform

Hard kapsel. *100 mg kapsler*: Ugjennomsiktige, hvite kapsler med to blå striper merket 7767 og 100. *200 mg kapsler*: Ugjennomsiktige, hvite kapsler med to gulfargede striper merket 7767 og 200.

4. Kliniske egenskaper

4.1 Indikasjoner

Symptomlindring ved behandling av artrose eller revmatoid artritt.

4.2 Dosering

Artrose: Vanligste anbefalte døgndose er 200 mg tatt en gang daglig. Denne dosen kan også fordeles på to doser. Doser på 200

mg to ganger daglig kan brukes ved behov.

Revmatoid artritt: Anbefalt døgndose er 200–400 mg fordelt på to doser. Maksimal anbefalt døgndose er 400 mg. Celebra kan tas med eller uten mat.

Etniske forskjeller: Hos sorte bør laveste dose (200 mg per døgn) brukes initialt. Dosen kan, hvis nødvendig, senere økes til 400 mg per døgn (se 5.2).

Eldre: Hos eldre (> 65 år) bør laveste dose (200 mg per døgn) brukes initialt. Dosen kan, hvis nødvendig, senere økes til 400 mg per døgn (se 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon: Behandling bør initieres med halvparten av anbefalt dose til pasienter med etablert moderat nedsatt leverfunksjon med serum-albumin 25–35 g/l. Erfaring hos slike pasienter begrenser seg til pasienter med chirrhose (se punkt 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon: Erfaring med celekoksib hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er begrenset, derfor bør slike pasienter behandles med forsiktighet, (se punkt 4.3, 4.4 og 5.2).

Barn: Celekoksib er ikke indisert til bruk hos barn.

4.3 Kontraindikasjoner

Graviditet (se 4.4). Celekoksib er vist å kunne forårsake misdannelser hos de to dyrearter som er undersøkt (se 4.6 og 5.3). Risikopotensialet ved graviditet hos mennesker er ukjent, men kan ikke utelukkes. Amming (se 4.6 og 5.3). Overfølsomhet for aktiv substans eller for noen av hjelpestoffene. Kjent overfølsomhet for sulfonamider. Pasienter som tidligere har hatt astma, akutt rhinitt, nasale polypper, angioneurotisk ødem, urtikaria eller andre allergiliknende reaksjoner etter å ha tatt acetylsalisylsyre eller NSAIDS. Aktivt magesår eller gastrointestinal blødning. Inflammatorisk tarmsykdom. Alvorlig hjertesvikt. Alvorlig leversykdom (serum-albumin < 25 g/l eller Child-Pugh = 10). Pasienter med estimert kreatinin clearance < 30 ml/min.

4.4 Forsiktighetsregler

Øvre GI-perforasjoner, sår eller blødninger (PUBs) har forekommet hos pasienter som ble behandlet med celekoksib. Forsiktighet bør derfor utvises for pasienter med tidligere gastrointestinal sykdom, som sår og inflammatorisk sykdom eller hos pasienter med spesiell risiko.

Som for andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen, er væskeretensjon og ødem observert hos pasienter som tar celekoksib. Celekoksib bør derfor brukes med forsiktighet til pasienter med tidligere hjertesvikt, venstre ventrikkeldysfunksjon eller hypertensjon, og hos pasienter med preeksisterende ødem uavhengig av årsak, ettersom prostaglandinhemming kan medføre forverring av nyrefunksjon og væskeretensjon. Forsiktighet er også nødvendig hos pasienter som tar diuretika eller som på annen måte har risiko for hypovolemi.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon, og spesielt nedsatt hjertefunksjon er mer sannsynlig hos eldre. Laveste effektive dose skal derfor brukes hos disse pasientene, og tilfredsstillende medisinsk tilsyn opprettholdes. Kliniske studier med celekoksib har vist renale effekter liknende de observert med sammenlignende NSAIDs.

Hos pasienter som samtidig behandles med warfarin, har tilfeller av alvorlig blødning inntruffet. Forsiktighet bør derfor utvises ved kombinasjon av celekoksib med warfarin (se 4.5).

Kvinner med mulighet for å bli gravide må bruke effektiv antikonsepsjon. Det finnes ikke data angående mulige interaksjoner mellom celekoksib og perorale antikonsepsjonsmidler. Inntil data foreligger fra formelle interaksjonsstudier kan slike interaksjoner ikke utelukkes og kvinner bør anbefales å bruke alternative metoder for antikonsepsjon. Celekoksib hemmer CYP2D6. Selv om det ikke er en sterk hemmer av dette enzymet, kan dosereduksjon være nødvendig for individuelt dose-titrerte legemidler som metaboliseres via CYP2D6. (se 4.5).

Celekoksib kan maskere feber.

Mengde laktose i hver kapsel (149,7 mg i 100 mg kapsel; 49,8 mg i 200 mg kapsel) er antageligvis ikke nok til å forårsake spesifikke symptomer på laktoseintoleranse.

4.5 Interaksjoner

Farmakodynamiske interaksjoner

Antikoagulerende aktivitet bør monitoreres hos pasienter som tar warfarin eller liknende legemidler, spesielt i de første dagene etter initiering eller endring av celekoksibdosen. Blødningstilfeller assosiert med økt protrombintid er rapportert, hovedsakelig hos eldre pasienter som fikk celekoksib samtidig med warfarin.

NSAIDs kan redusere effekten av diuretika og antihypertensiva. Som for NSAIDs, kan risiko for akutt nyreinsuffisiens øke når ACE-hemmere kombineres med celekoksib.

Samtidig administrasjon av NSAIDs og ciklosporin eller tacrolimus har vært mistenkt å øke den nefrotoksiske effekten av ciklosporin og tacrolimus. Nyrefunksjon bør følges når celekoksib kombineres med slike legemidler.

Celekoksib kan tas sammen med lavdose acetylsalisylsyre, men er intet substitutt for acetylsalisylsyre som kardiovaskulær profylakse.

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekt av celekoksib på andre legemidler: Celekoksib hemmer CYP2D6. Ved celekoksibbehandling økte plasmakonsentrasjonen av CYP2D6-substratet dekstrometorfan med 136 %. Plasmakonsentrasjoner av legemidler som er substrater for dette enzymet kan økes ved samtidig behandling med celekoksib. Eksempler på legemidler som metaboliseres via CYP2D6 er antidepressiva (trisykliske og SSRI), nevroleptika, antiarytmika etc. Reduksjon av dosen for CYP2D6 substrater som er individuelt dosetitrerte kan være nødvendig ved initiering av behandling med celekoksib, eller økes ved avsluttet celekoksibbehandling.

In vitro-studier har vist et visst potensiale for celekoksib til å hemme CYP2C19-katalysert metabolisme. Den kliniske signifikans av disse in vitro-funnene er ukjent. Eksempler på legemidler som metaboliseres via CYP2C19 er diazepam, citalopram og imipramin. Celekoksib har ingen klinisk relevant innvirkning på farmakokinetikken til tolbutamid (CYP2C9-substrat) eller glibenklamid.

Hos pasienter med revmatoid artritt hadde celekoksib ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken (plasma eller renal clearance) til metotreksat (i reumatologiske doser). Likevel bør adekvat monitorering av metotreksatrelatert toksisitet overveies når disse legemidlene brukes sammen.

Hos friske personer ga samtidig administrering av celekoksib 200 mg to ganger daglig og 450 mg litium to ganger daglig en gjennomsnittlig økning av Cmax for litium på 16 %, og 18 % økning av AUC. Pasienter som behandles med litium bør derfor kontrolleres nøye når celekoksib introduseres eller seponeres.

Effekt av andre legemidler på celekoksib: Siden celekoksib hovedsakelig metaboliseres via CYP2C9, bør det brukes halvparten av anbefalte dose hos pasienter som også tar flukonazol. Samtidig bruk av 200 mg enkeltdose celekoksib og 200 mg enkeltdose flukonazol, en potent CYP2C9-hemmer, resulterte i en gjennomsnittlig

økning av celekoksib-Cmax på 60 % og i AUC på 130 %. Samtidig bruk av indusere av CYP2C9, såsom rifampicin, carbamazepin og barbiturater, kan redusere plasmakonsentrasjonen av celekoksib.

Ketokonazol eller antacida har ikke vist å ha noen effekt på celekoksibs farmakokinetikk.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Celekoksib er kontraindisiert ved graviditet (se 4.3 Kontraindikasjoner). I dyreforsøk med celekoksib er det sett reproduksjonstoksiske effekter (misdannelser og redusert implantasjon og embryoføtal overlevelse ved lave doser, se 5.3 Preklinikk), som indikerer en mulig risiko for humane fosterskader. Følgende farmakodynamiske effekter sett ved bruk av prostaglandinsyntesehemmere i 3. trimester kan være skadelig 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. Kvinner med mulighet for å bli gravide må bruke effektiv antikonsepsjon (se pkt. 4.4 Forsiktighetsregler).

Amming: Konsentrasjonen av celekoksib i melk hos rotte var omtrent som i plasma, noe som indikerer en signifikant overgang av virkestoffet til melk. Det ble sett toksisitet hos rotteunger som ble eksponert for celekoksib gjennom laktasjonen. Preparatet bør derfor ikke brukes ved amming.

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Pasienter som opplever svimmelhet, vertigo eller trøtthet ved samtidig bruk av celekoksib, skal unngå å kjøre eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Omtrent 7400 pasienter ble behandlet med celekoksib i kontrollerte studier, og av disse ble ca. 2300 behandlet i ett år eller lenger. Følgende reaksjoner er rapportert hos pasienter som ble behandlet med celekoksib i tolv kontrollerte studier som inkluderte placebo og/eller aktiv kontrollgruppe. Bivirkningene som er listet nedenfor hadde en forekomst lik eller høyere enn placebo. Antallet som avbrøt behandling på grunn av bivirkninger var 7,1 % for pasienter som fikk celekoksib, og 6,1 % for pasienter som fikk placebo.

Inkludert er også meget sjeldne bivirkninger og enkeltrapporter, uansett årsakssammenheng, som er rapportert fra > 5,3 millioner pasienter, behandlet etter introduksjon av celekoksib på markedet.

Vanlige (= 1 %): Alminnelige: perifert ødem/væskeretensjon. Gastrointestinale: magesmerter, diaré, dyspepsi, flatulens. Nervesystemet: svimmelhet. Psykiske: søvnløshet. Respiratoriske: faryngitt, rhinitt, sinusitt, øvre luftveisinfeksjon. Hud: utslett.

Mindre hyppige (1 %–0,1 %): Blod: anemi. Kardiovaskulære: hypertensjon, palpitasjon. Gastrointestinale: forstoppelse, raping, gastritt, stomatitt, brekninger. Lever: unormal leverfunksjon, økning i ASAT og ALAT. Metabolisme: unormale nyrefunksjonstester (økning av serum-kreatinin og urinstoff, hyperkalemi). Nervesystemet: tåkesyn, økt spenning i muskulatur, parestesi. Psykiatriske: angst, depresjon. Respiratoriske: hoste, dyspné. Hud: urtikaria. Andre: leggkramper, tinnitus, trøtthet, urinveisinfeksjon.
Sjeldne (< 0,1 %): Blod: leukopeni, thrombocytopeni. Gastrointestinale: duodenal-, ventrikkel- og øsofageal sårdannelse, dysfagi, intestinal perforasjon, øsofagitt, melena. Nervesystemet: ataksi. Hud: alopeci, fotosensitivitet. Andre: smaksforandring.

Rapporter fra erfaring etter markedsføring inkluderer hodepine, kvalme og artralgi, i tillegg følgende svært sjeldne bivirkninger < 1/10,000 og enkeltrapporter: Allergiske reaksjoner: alvorlig allergiske reaksjoner, anafylaktisk sjokk, angioødem. Blod: pancytopeni. Kardiovaskulære: hjertesvikt, hjerteinfarkt. Gastrointestinale: gastrointestinal blødning. Immunreaksjoner: vaskulitt, myositt. Lever: hepatitt. Psykiske: forvirring. Nyrer og urinveier: akutt nyresvikt. Respiratoriske: bronkospasme. Hud og bløtdeler: isolerte tilfeller av hudavskalling, inklusive: Stevens-Johnson syndrom, epidermal nekrolyse, erythema multiforme.

4.9 Overdose

Det finnes ikke klinisk erfaring med overdose. Enkeltdoser på opp til 1200 mg og gjentatte doser på opp til 1200 mg to ganger daglig er administrert til friske personer i ni dager, uten at dette har gitt klinisk signifikante bivirkninger. I tilfelle av mistenkt overdose, bør egnet støttende medisinsk behandling gis. Dialyse gir sannsynligvis ikke en effektiv fjerning av legemiddelet grunnet høy proteinbinding.

5 Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

M01A H01

5.1 Farmakodynamikk

Celekoksib er en peroral aktiv selektiv inhibitor av cyclooxygenase-2 (COX-2) innenfor det terapeutiske doseområdet (200-400 mg daglig). Ingen statistisk signifikant inhibering av COX-1 (målt som ex vivo inhibering av tromboxan B_2 [TxB_2]-dannelse) ble observert i dette doseområdet hos friske frivillige.

En doseavhengig effekt på TxB_2-dannelse er observert etter høye doser med celekoksib. For øvrig hadde celekoksib ingen effekt på plateaggregering og blødningstid sammenlignet med placebo ved gjentatt dosering med 600 mg to ganger daglig (tre ganger den høyeste anbefalte dose) hos friske frivillige.

Cyclooxygenase er ansvarlig for dannelsen av prostaglandiner. To isoformer, COX-1 og COX-2, er identifisert. COX-2 er isoformen av enzymet som er vist å bli indusert av pro-inflammatoriske stimuli, og er postulert å være hovedansvarlig for syntesen av prostanoidmediatorer for smerte, inflammasjon og feber. COX-2 er antageligvis også involvert i ovulasjon, implantasjon og lukking av ductus arteriosus, regulering av nyrefunksjonen og sentralnervøse funksjoner (feberinduksjon, smerteoppfattelse og kognitiv funksjon). Det kan også ha en rolle ved sårtilheling. COX-2 er identifisert i vev omkring magesår hos menneske, men dets relevans for sårtilheling er ikke klarlagt.

Flere kliniske studier er utført som bekrefter effekt og sikkerhet ved artrose og revmatoid artritt. Celekoksib ble evaluert for behandling av inflammasjon og smerte ved artrose i kne og hofte hos omlag 4200 pasienter i opptil 12 uker i placebo og aktivt kontrollerte studier. Det ble også evaluert behandling av inflammasjon og smerte ved RA hos omlag 2100 pasienter i opptil 24 uker i placebo og aktivt kontrollerte studier. Ved daglige doser på 200 mg–400 mg ga celekoksib smertelindring innen 24 timer etter dosering. Fem randomiserte dobbeltblinde kontrollerte studier er utført som inkluderte planlagte øvre gastrointestinalendoskopier hos omlag 4500 pasienter som ikke hadde sår initalt (celekoksibdoser fra 50 mg–400 mg to ganger daglig). Det finnes endoskopi-

data etter behandling med celekoksib i 12 uker for ca. 1400 pasienter og etter behandling 24 uker for 184 pasienter. Tre studier inkluderte naproxen 500 mg to ganger daglig og en studie ibuprofen 800 mg tre ganger daglig, og disse viste en statistisk signifikant lavere insidens av endoskopiske sår med celekoksib over hele studieperioden. To studier sammenliknet celekoksib med diklofenak 75 mg to ganger daglig; en 12 ukers studie viste ingen statistisk signifikant forskjell i endoskopiverifiserte sår ved en, to og tre måneder. Den andre studien viste en statistisk signifikant lavere insidens av endoskopiverifiserte sår ved studiens endepunkt (6 måneders behandling) med celekoksib. I to av 12-ukersstudiene var prosentandelen pasienter med endoskopiverifiserte gastroduodenale sår ikke signifikant forskjellig mellom placebogruppen og celekoksib 200 mg to ganger daglig og 400 mg to ganger daglig. I kontrollerte korttidsstudier på 12 uker var insidensen av gastroduodenale sår 2,2 % på placebo, 3,4 % på celekoksib 50 mg to ganger daglig, 3,6 % på celekoksib 100 mg to ganger daglig, 4,3 % på celekoksib 200 mg to ganger daglig, 4,1 % på celekoksib 400 mg to ganger daglig og 16,9 % på naproksen 500 mg to ganger daglig. Det finnes ikke langtidsdata for å angi en insidens av alvorlige komplikasjoner i øvre gastrointestinaltraktus. I korttidsstudier var forekomsten av PUBs (øvre GI-perforasjoner, sår eller blødninger) lavere hos pasienter behandlet med celekoksib enn med sammenlignende NSAID (diklofenak 150 mg daglig, ibuprofen 2400 mg daglig og naproxen 1000 mg daglig).

Celekoksib er et diaryl-substituert pyrazol, og er kjemisk liknende andre ikke-arylamin sulfonamid (for eksempel tiazider, furosemid), men atskiller seg fra arylamin sulfonamider (for eksempel sulfametoksizol og andre sulfonamidantibiotika).

5.2 Farmakokinetikk

Celekoksib absorberes bra, og maksimal plasmakonsentrasjon nås etter ca. to-tre timer. Dosering med mat (fettrik kost) forsinker absorpsjonen med ca. en time.

Celekoksib elimineres hovedsakelig via metabolisme. Mindre enn 1 % av dosen utskilles uforandret i urin. Den interindividuelle variasjon ved eksponering av celekoksib er omlag 10-fold. Celekoksib viser dose- og tidsuavhengig farmakokinetikk i det terapeutiske doseringsområde. Plasmaproteinbinding er ca. 97 % ved terapeutiske plasmakonsentrasjoner, og legemidlet bindes ikke fortrinnsvis til erytrocytter. Halveringstiden er 80–12 timer. Steady-state plasmakonsentrasjoner nås innen fem dagers behandling. Kun modersubstansen er farmakologisk aktiv. De viktigste sirkulerende metabolittene har ingen detekterbar hemmende aktivitet på COX-1 eller COX-2.

Celekoksib metaboliseres i leveren via hydroksylering, oksidasjon og noe via glukuronisering. Fase I-metabolismen katalyseres hovedsakelig av CYP 2C9. Det finnes en genetisk polymorfi av dette enzymet. Mindre enn 1 % av befolkningen har langsom metabolisme og har enzym med nedsatt aktivitet. Plasmakonsentrasjonen av celekoksib økes sannsynligvis markert hos slike pasienter. Pasienter som er kjent å ha langsom metabolisme via CYP2C9 bør behandles med forsiktighet.

Plasmakonsentrasjonen er økt med ca. 100 % hos eldre kvinner (> 65 år). Eksponering av celekoksib hos sort befolkning er vist å være høyere enn hos hvite. Den etniske forskjell i eksponering kan være mer markert hos eldre.

Sammenliknet med personer med normal leverfunksjon, hadde pasienter med mild nedsatt leverfunksjon en gjennomsnittlig økning av Cmax på 53 % og i AUC på 26 % av c vist å være b. Korresponderende verdier hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var henholdsvis 41 % og 146 %. Den metabolske kapasiteten hos pasienter med mild til moderat leversvikt var best korrelert til nivåene av albumin. Behandling bør initieres med halvparten av anbefalt dose til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (serum-albumin 25-35 g/l). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (serum-albumin < 25 g/l) er ikke studert og celekoksib er kontraindisert for denne pasientgruppen.

Det er liten erfaring med celekoksib til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Celekoksibs farmakokinetikk har ikke vært studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, men er trolig ikke markert forandret hos disse pasientene. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon er kontraindisert.

5.3 Preklinikk

Det er i dyreforsøk sett økt forekomst av misdannelser (diafragmabrokk hos rotte og kardiovaskulære misdannelser hos kanin). Forekomsten av misdannelser er sett ved doser som er lave sammenlignet med terapeutisk dose (mellom 3 og 5 ganger terapeutisk dose). Det er sett effekter på ovulasjon, implantasjon og embryoføtal overlevelse hos rotte. Tilsvarende effekter på fertilitet er også sett på andre midler som påvirker prostaglandinsyntesen, med det er i dette tilfellet sett ved lave doser (nederste dose testet) som betyr at sikkerhetsmarginen er lav for celekoksib. Det ble sett økt dødelighet hos rotteunger som ble eksponert for celekoksib gjennom laktasjonen.

Det ble ikke sett gentoksiske egenskaper av celekoksib. Carsinogenstudier hos mus viste økt forekomst av vaskulære svulster hos hannmus, men ikke hos hunnmus. Dette på tross av at det ikke er visst forskjeller i metabolismemønster hos hann og hunnmus. Funnene tolkes som at det sannsynligvis er en epigenetisk mekanisme som ligger bak (muligens spesifikk for denne musestammen). Relevansen av dette for menneske er dermed usikker.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Hjelpestoffer

Kapsler inneholder laktosemonohydrat, natriumlaurylsulfat, povidon (K30), krysskarmellose-natrium og magnesiumstearat. Kapselskall inneholder gelatin, titandioksid (E171), trykkfarge inneholder indigotin (E132) (100 mg kapsel) eller gult jernoksid (E172) (200 mg kapsel).

6.2 Uforlikelighet/må ikke blandes med

Ikke aktuelt.

6.3 Holdbarhet

To år.

6.4 Oppbevaring

Skal ikke oppbevares over 30 °C.

6.5 Pakning

Klar eller ikke gjennomsiktlig (opaque) PVC/Aclar blister eller aluminiumfolie/PVC blister (kaldpresset). Pakning på 20, 50 x 1(endose), 100, 100 x 1(endose).

6.6 Tilberedning

Ingen spesielle instruksjoner for bruk.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

Searle Scandinavia, Division of Monsanto Sverige AB, Hästvägen 4A, S-212 35 Malmö, Sverige.

8. MT-nr.

100 mg: 98-5787, 200 mg: 98-5788

9. MT-dato første gang/siste gangs fornyelse

2000-06-05

10. Oppdateringsdato

2000-06-16

SOLIAN «Synthelabo», amisulprid

Nytt antipsykotikum. Markedsført 2000-07-01.

1. Preparatets navn

Solian.

2. Virkestoff og styrke

1 tablett inneholder amisulprid (INN) 50 mg, eller 200 mg.

3. Legemiddelform

Tabletter, udrasjerte.

4. Kliniske egenskaper

4.1 Indikasjon

Akutt og kronisk schizofreni.

4.2 Dosering

For akutte psykotiske episoder anbefales perorale doser på mellom 400 mg og 800 mg daglig. I noen tilfeller kan den daglige dosen økes opp til 1200 mg. Doser på over 1200 mg daglig har ikke blitt tilstrekkelig evaluert med hensyn på sikkerhet, og bør derfor ikke brukes. Det kreves ingen spesiell titrering før behandling med amisulprid påbegynnes. Doser bør tilpasses til individuell respons. Hos pasienter med både postive og negative symptomer bør dosen justeres for å oppnå optimal kontroll av de positive symptomene. Vedlikeholdsbehandling bør fastsettes individuelt med minste, effektive dose. Hos pasienter med overveiende negative symptomer anbefales doser på mellom 50 mg og 300 mg per døgn. Dosen bør justeres individuelt. Doser på over 400 mg per døgn bør fordeles på 2 ganger daglig.

Nyresvikt: Amisulprid skilles ut gjennom nyrene. Ved nedsatt nyrefunksjon bør dosen justeres til det halve hos pasienter med kreatininclearance (CR_{CL}) mellom 30–60 ml/min og til en tredjedel hos pasienter med CR_{CL} mellom 10–30 ml/min. Da man ikke har erfaring med pasienter med alvorlig nyresvikt (CR_{CL} < 10 ml/min) bør spesiell forsiktighet utvises hos disse pasientene.

Leversvikt: Ettersom legemidlet i liten grad metaboliseres, skulle en reduksjon av dosen være unødvendig.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet for virkestoffet eller for andre stoffer i legemidlet. Samtidig prolaktinavhengige tumorer f.eks. hypofyse prolactinoma og brystkreft. Feokromocytom.

Barn: Amisulprid anbefales ikke brukt på barn opp til pubertetsalderen ettersom sikkerheten ennå ikke er bekreftet.

4.4 Forsiktighetsregler

Nevroleptisk malignt syndrom, karakterisert av hypertermi, muskelstivhet, autonom ustabilitet og forhøyet creatinphosphokinase (CPK) kan forekomme. I tilfeller av hypertermi, spesielt ved høy dagsdose, bør bruk av alle slag antipsykotiske legemidler, inkludert amisulprid, opphøre. Amisulprid skilles ut gjennom nyrene. Ved nedsatt nyrefunksjon, bør dosen reduseres og intermitterende behandling vurderes (se Dosering). Amisulprid kan senke krampeterskelen. Derfor bør pasienter med tidligere anfall overvåkes nøye under behandling med amisulprid. Forsiktighet bør utvises når Solian foreskrives til pasienter med Parkinsons sykdom da dette kan forårsake en forverring av sykdommen. Amisulprid bør kun brukes om nevroleptisk behandling ikke kan unngås.

Eldre: Amisulprid bør brukes med særlig forsiktighet på grunn av mulig risiko for hypotensjon eller sedasjon.

4.5 Interaksjoner

Amisulprid kan forsterke alkoholens effekt på sentralnervesystemet. Forsiktighet bør utvises med samtidig bruk av legemidler som: Legemidler med dempende effekt på CNS, som: narkotiske midler, anestetika, analgetika, sedative H1 antihistaminer, barbiturater, benzodiazepiner og andre anxiolytiske legemidler, klonidin og derivater. Antihypertensive legemidler og annen hypotensiv behandling. Dopaminagonister (f.eks. levodopa) ettersom amisulprid kan svekke virkningen av disse.

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 5.3 Preklinikk). Negative resultater fra dyrestudier betyr nødvendigvis ikke fravær av skadelige effekter på humane fostre. Bruk av amisulprid under graviditet bør derfor unngås hvis ikke fordelene av behandlingen oppveier den potensielle risiko.

Amming: Det er ukjent om amisulprid går over i morsmelk. Det er ikke klarlagt om barn som ammes påvirkes. Preparatet bør derfor ikke brukes ved amming.

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Selv om amisulprid brukes som anbefalt, kan legemidlet påvirke reaksjonstiden slik at evnen til å kjøre bil og bruke maskiner nedsettes.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er observert i kontrollerte kliniske studier.

Vanlige bivirkninger (5–10 %): Insomnia, engstelse, agitasjon. *Mindre vanlige bivirkninger* (0,1–5 %): Somnolens, mage- og tarmlidelser som forstoppelse, kvalme, oppkast, munntørrhet.

Amisulprid forårsaker en økning i plasmaprolaktinnivået, denne er reversibel etter terminering av behandlingen. Dette kan føre til galaktoré, amenoré, gynekomasti, brystsmerter, orgasmedysfunksjon eller impotens. Vektøkning kan forekomme ved behandling med amisulprid. Akutt dystoni (spasme torticollis, okulogyre kriser, trismus) kan forekomme. Dette kan reverseres ved behandling med antiparkinsonmidler, uten å måtte seponere amisulprid. Ekstrapyramidale symptomer kan forekomme: tremor, stivhet, hypokinesi, økt spyttsekresjon, rastløshet. Disse symptomene er vanligvis milde ved optimale doser og delvis mulig å behandle ved bruk av antiparkinsonmidler uten å avslutte bruk av amisulprid. Insidensen av ekstrapyramidale symptomer som er doserelatert, holder seg veldig lavt ved behandling av pasienter med hovedsaklig negative symptomer, med doser på 50–300 mg/dag. Det har blitt rapportert tardiv dyskinesi som kjennetegnes ved rytmiske, ufrivillige bevegelser hovedsakelig av tunge og/eller ansikt, vanligvis etter langvarig bruk. Antiparkinsonmidler har ingen virkning eller kan forårsake forverring av disse symptomene. Enkelte tilfeller av hypotensjon og bradykardi, samt isolerte tilfeller av QT-prolongering er blitt rapportert. Enkelte allergiske reaksjoner, samt tilfeller av anfall er rapportert. Sjeldne tilfeller av Nevrologisk Malignt Syndrom er rapportert (se forsiktighetsregler).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering av amisulprid. Forsterkning av de kjente farmakologiske virkningene av legemidlet er rapportert. Disse omfatter sløvhet og sedasjon, koma, hypotensjon og ekstrapyramidale symptomer. Ettersom amisulprid i liten grad dialyseres, bør hemodialyse ikke tas i bruk for å skille ut legemidlet. Det fins ingen spesiell antidot til amisulprid. Symptomatisk behandling bør iverksettes og nøye overvåking av pasienten anbefales inntil allmenntilstanden bedres. I tilfeller av alvorlig ekstrapyramidale symptomer, bør antikolinerge legemidler brukes.

5. Farmakologiske egenskaper

5.0 ATC-kode

N05A L05

5.1 Farmakodynamikk

Amisulprid binder seg selektivt med stor affinitet til menneskelig dopaminerge D_2/D_3 reseptorsubtyper, mens det ikke finnes affinitet for D_1, D_4 og D_5 reseptorsubtypene. I motsetning til klassiske og atypiske nevroleptika, har amisulprid ingen affinitet til serotonin, x-adrenerge, histamin H_1 og kolinerge reseptorer. I tillegg binder ikke amisulprid seg til sigmareseptorer. Hos dyr, ved høye doser, blokkeres post-synaptiske D_2-reseptorer i de limbiske strukturer til fordel for de i striatum. I motsetning til klassiske nevroleptika, induserer det ikke katalepsi og overfølsomhet for D_2 dopaminreseptorer utvikles ikke etter gjentatt behandling. Ved lave doser blokkerer det først og fremst presynaptiske D_2/D_3-reseptorer, dette gir frisetting av dopamin som er ansvarlig for de disinhibitoriske effektene. Denne atypiske farmakologiske profilen kan forklare at amisulprid ved høye doser har antipsykotiske effekt grunnet postsynaptisk dopamin-reseptorblokade. Amisulprids effekt på negative symptomer ved lavere doser kan skyldes presynaptisk dopaminreseptorblokade. Amisulprids reduserte tendens til å forårsake ekstrapyramidale bivirkninger kan være relatert til den overveiende limbiske aktiviteten. I kliniske studier, inkludert schizofrene pasienter med akutt forverring, demper amisulprid sekundære negative symptomer så vel som affektive symptomer som nedstemthet og retardering.

5.2 Farmakokinetikk

Hos mennesker gir amisulprid to absorpsjonstopper: én som kommer raskt, én time etter inntatt dose, den andre kommer mellom tre og fire timer etter inntak. Korresponderende plasmakonsentrasjoner er 39 ± 3 og 54 ± 4 ng/ml etter en 50 mg dose. Distribusjonsvolumet er 5,8 l/kg, plasma proteinbindingen er lav (16 %) og det er ingen mistanke om farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner. Absolutt biotilgjengelighet er på 48 %. Amisulprid metaboliseres i liten grad: to inaktive metabolitter som står for omtrent 4 % av dosen, har blitt identifisert. Det er ingen akkumulering av amisulprid, og dets farmakokinetikk forblir uforandret etter gjentatte doser. Halveringstiden for amisulprid er på omtrent 12 timer etter inntak av peroral dose. Amisulprid skilles uforandret ut gjennom urinen. Femti prosent av en intravenøs dose skilles ut via urinen, derav skilles 90 % ut de første 24 timene. Nyreclearance er på 20 l/t eller 330 ml/min.

Leversvikt: Ettersom legemidlet i liten grad metaboliseres, burde ikke en reduksjon av dosen for pasienter med leverlidelser være nødvendig.

Nyresvikt: Halveringstiden er uforandret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, mens systemisk clearance reduseres med en faktor på 2,5 til 3.

AUC for amisulprid ved mild nyresvikt øker til det dobbelte, ved moderat nyresvikt til nesten det tidobbelte (se 4.2 Dosering). Det er imidlertid liten erfaring med denne gruppen, og det er ikke data på høyere enn 50 mg dosering. Begrensede data på eldre pasienter (> 65 år) viser en 10–30 % økning i C_{max}, $T_{1/2}$ og AUC etter en enkelt peroral dose på 50 mg. Data på gjentatt dosering finnes ikke.

5.3 Preklinikk

En total gjennomgang av de fullførte toksikologistudiene indikerer at amisulprid ikke har noen generell, organspesifikk, teratogen, mutagen eller karsinogen risiko. Endringer sett i rotte og hund, ved doser under maksimum tolerert dose, er enten farmakologiske effekter eller mangler større toksikologisk signifikans ved disse forhold. Sammenlignet med maksimaldoser anbefalt for mennesker, er maksimum tolerert dose hos rotte og hund henholdsvis to og syv ganger høyere (120 mg/kg/d og 200 mg/kg/d) med hensyn til AUC. Ingen karsinigen risiko relevant for menneske er sett i mus (opptil 120 mg/kg/d) eller rotte (opptil 240 mg/kg/d). Dette korresponderer til doser for rotte på 1,5 til 4,5 ganger forventet AUC hos mennesker.

Reproduksjonstoksisitet: Det er sett en liten nedgang i fruktbarhet hos rotter, antagelig grunnet amisulprids prolaktinmedierte farmakologiske effekt. Amisulprid krysser også placenta hos rotter og føtal plasmakonsentrasjon av substansen var likt nivået hos mordyret. Hos rotter ble det observert en forsinket forbeining, men hverken hos rotter eller kaniner ble det observert tegn på teratogenisitet eller føtotoksisitet.

6. Farmasøytiske opplysninger

6.1 Hjelpestoffer

Potetstivelse, laktosemonohydrat 52,5 mg resp. 200 mg, metylcellulose, kolloidal vannholdig silika, magnesiumstearat.

6.2 Uforlikelighet/må ikke blandes med

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

50 og 200 mg tabletter: 3 år.

6.4 Oppbevaring

Oppbevares i romtemperatur, men ikke over 30 °C.

6.5 Pakning

Tabletter: blisterpakning.

6.6 Tilberedning

Ikke aktuelt.

7. Innehaver av markedsføringstillatelse (MT)

Synthélabo Scandinavia A/S, Ringager 4 a, DK-2605 Brøndby, Danmark. Representant i Norge: Sanofi-Synthelabo AS 1361 Østerås.

8. MT-nr.

Solian tabletter 50 mg: 97-3714. Solian tabletter 200 mg: 97-3715

9. MT-dato første gang/siste fornyelse

1999-04-20

10.Oppdateringsdato

1999-04-13

Andre nye virkestoff

CRINONE «Serono», progesteron

Progestogen. Vaginalgel 8 %. Markedsført 2000-09-01.

Indikasjon

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

Merknad

Vaginalgelen fester seg til slimhinnen og fører til en jevn frigjøring av progesteron i minst 3 dager. 1 fylt engangsapplikator inneholder 90 mg.

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

Insulinanalog. Injeksjonsvæske oppløsning. Insulin aspart (rDNA) 100 E/ml (3,5 mg/ml). Markedsført 2000-10-01.

Indikasjon

Diabetes mellitus.

Merknad

Insulin aspart skiller seg fra vanlig insulin ved at prolin i posisjon B 28 på beta-kjeden er byttet ut med aspartinsyre. Insulin apart er ekvipotent med hurtigvirkende humant insulin på molar basis.

ZANIDIP «UCB», lerkanidipin

Kalsiumantagonist. Tablett filmdrasjert. Lerkanidipinhydroklorid 10 mg (tilsvarende lerkanidipin 9,4 mg). Markedsført 2000-09-01.

Indikasjon

Mild til moderat hypertensjon.

Merknad

Er et rasemat , (S)-lerkanidipin gir i hovedsak den farmakologiske effekten.

ZYBAN «Glaxo Wellcome», bupropionhydroklorid

Selektiv hemmer av neuronalt katekolaminreopptak (noradrenalin og dopamin). Til røykeavvenning. Depottabletter 150 mg. Markedsført 2000-09-01.

Indikasjon

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

Nye generika

ENALAPRIL «NM Pharma», enalaprilmaleat

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

Indikasjon

Hypertensjon. Hjertesvikt. Profylaktisk for å redusere mortalitet hos pasienter som har stabil, behandlingstrengende hjertesvikt, og da i tillegg til konvensjonell behandling.

TIMOSAN «Santen», timosan

Ikke-selektiv betablokker. Depotøyedråper. Timololmaleat tilsvarende timolol 1 mg/ml. Markedsført 2000-09-01.

Indikasjon

Til nedsettelse av intraokulært trykk. Til pasienter med kronisk åpenvinkelglaukom av primær eller sekundær natur. Glaukom hos afakipasienter.

Nye legemiddelformer, styrker mv.

ACICLOVIR «NM Pharma», aciklovir

Antiviralt middel. Ny styrke. Tabletter 400 mg, 800 mg. Markedsført 2000-09-01.

Indikasjon

400 mg tabletter: Supprimerende behandling av Herpes genitalis hos pasienter med svært hyppige residiv. Profylakse mot Herpes simplex-infeksjoner hos immunkompromitterte pasienter i utsatte perioder.
800 mg tabletter: Akutte tilfeller av Herpes zoster-infeksjoner hvor et alvorlig sykdomsforløp kan forventes.

Forskrivningsregel

400 mg tabletter: Supprimerende behandling av Herpes genitalis skal være instituert av spesialist i dermatovenerologi eller gynekologi.

AMBISOME «Nexstar», amfotericin B i liposomer

Antimykotikum. Pulver til infusjonsvæske suspensjon. Markedsført 2000-10-01.

Indikasjon

Systemiske og invasive soppinfeksjoner forårsaket av candida eller aspergillus hos pasienter som ikke responderer på konvensjonell amfotericin B terapi, som utvikler nyretoksisitet eller der konvensjonell amfotericin B terapi anses kontraindisert på grunn av nedsatt nyrefunksjon. Kryptokokkose. Visceral Leishmaniasis.

AMINOMIX 1 «Fresenius», aminosyrer, elektrolytter, glukose, natriumglyserofosfat

Ernæringspreparat. Infusjonsvæske oppløsning i tokammerpose I + II 8,2 g N/l. Markedsført 2000-10-01.

Indikasjon

Proteinkilde ved partiell eller fullstendig parenteral ernæring.

ATACAND PLUS «AstraZeneca», kandesartancileksetil 16 mg, hydroklortiazid 12,5 mg

Angiotensin II-reseptorantagonist + HCT. Kombinasjonspreparat. Tabletter. Markedsført 2000-10-01.

Indikasjon

Hypertensjon når monoterapi med angitensin II-reseptor antagonist ikke har gitt tilstrekkelig effekt.

Tidligere på markedet

Atacand (kandesartancileksetil) tabletter 4 mg, 8 mg og 16 mg.

INTRONA «Schering-Plough», Interferon alfa-2b

Cytostatikum. Interferon. Pulver og væske til injeksjonsvæske oppløsning. Interferon alfa-2b (r-HuIFNalfa-2b) 3 mill IE og 5 mill IE i hetteglass/ampulle. Markedsført 2000-10-01.

Indikasjon

Kronisk hepatitt B: Behandling av voksne pasienter med kronisk hepatitt B som har markører for viral replikasjon av hepatitt B virus (tilstedeværelse av HBV-DNA og HbeAg), forhøyet ALAT og histologisk verifisert aktiv leverinflammasjon og/eller fibrose.

Kronisk hepatitt C: Behandling av voksne pasienter med histologisk verifisert kronisk hepatitt C med serummarkører for replikasjon av virus C f.eks de som har forhøyede transaminaser uten leverdekompensasjon og som er serumpositive for HCV-RNA eller anti-HCV.

Effekten av behandlingen med interferon alfa-2b mot hepatitt C forsterkes når den gis i kombinasjon med ribavirin.

Hårcelleleukemi: Behandling av pasienter med hårcelleleukemi.
Kronisk myelogen leukemi: Monoterapi: Behandling av voksne pasienter med Philadelphia kromosom eller brc/abl positiv kronisk myelogen leukemi. Klinisk erfaring tyder på at hematologisk og cytogenetisk major/minor respons oppnås hos de fleste pasienter som behandles. En major cytogenetisk respons er definert som < 34 % Ph+ leukemiceller i benmargen, mens en minor respons er > = 34 %, men < 90/Ph+ celler i margen. Kombinasjonsbehandling: Kombinasjonen av interferon alfa-2b og cytarabin (Ara-C) gitt i løpet av de 12 første månedene med behandling har vist seg signifikant i å øke andelen major cytogenetiske responser samt signifikant i å forlenge den totale overlevelsen etter 3 år sammenlignet med interferon alfa-2b monoterapi.

Multipelt myelom: Som vedlikeholdsbehandling hos pasienter som har oppnådd objektiv remisjon (mer enn 50 % reduksjon av myelomprotein) etter innledende induksjonskjemoterapi. Nåværende klinisk erfaring tyder på at vedlikeholdsbehandling med interferon alfa-2b forlenger platåfasen. Effekter på total overlevelse har imidlertid ikke kunnet vises på en konkluderende måte.

Follikulært non-Hodkin lymfom: Tilleggsbehandling av follikulært non-Hodkin lymfom med stor tumorbyrde i kombinasjon med hensiktsmessig induksjons kjemoterapi, som CHOP-liknende behandlingsregimer. Ved stor tumorbyrde må et av følgende kriterier være oppfylt: omfang av tumormasse (> 7 cm), spredning til minst 3 nodale områder (hver > 3 cm), systemiske symptomer (vekttap > 10 %, feber > 38 °C i mer enn 8 dager eller nattsvette), splenomegali nedenfor navlen, større organ- eller kompresjonssyndrom, orbital eller epidural spredning, alvorlig væskeutsivelse eller leukemi.

Karsinoid tumor: Behandling av karsinoider med metastaser i lymfekjertler eller lever, og med karsinoid-syndrom.

Malignt melanom: Som adjuvant behandling av pasienter som er sykdomsfrie etter kirurgi, men som har høy risiko for systemisk residiv f.eks pasienter med primære eller residiverende (kliniske eller pato-logiske) lymfekjertelmetastaser.

Tidligere på markedet

Introna injeksjonssubstans, injeksjonsvæske 5 mill IE/ml i engangssprøyter, 15 mill IE/ml i injeksjonspenn, 25 mill IE/ml i injeksjonspenn og 50 mill IE/ml i injeksjonspenn.

Merknad

Vedtak om markedsføringstillatelse etter EUs sentrale prosedyre.

IOPODINE «Alcon», apraklonidin

Middel til reduksjon av intraokulært trykk. Ny styrke. Øyedråper oppløsning. Apraklonidinhydroklorid tilsvarende apraklonidin 5 mg/ml. Markedsført 2000-09-01.

Indikasjon

Glaukom. For reduksjon av det intrakulære trykket ved kronisk glaukom med åpen kammervinkel. Kortvarig tilleggsterapi til annen maksimalt tolerert terapi i påvente av kirurgisk behandling.

Tidligere på markedet

Iopidine øyedråper 10 mg/ml.

LAXOBERAL «Ferring», natriumpikosulfat

Laksantium. Dråper oppløsning 7,5 mg/ml. Markedsført 2000-10-01.

Indikasjon

Midlertidig forstoppelse.

Merknad

Natriumpikosulfat var et virkestoff i Pico-Salax «Ferring», dosepulver som ble avregistrert i 1999.

LIPOBAY «Bayer», cerivastatinnatrium

Serumkolesterolsenkende middel. Ny styrke. Tablett, filmdrasjert 400 mikrog. Markedsført 2000-10-01.

Indikasjon

Primær hyperkolesterolemi når kost- og livsstilsendringer ikke gir tilstrekkelig risikoreduksjon.

Forskrivningsregel

Behandlingen skal være instituert ved indremedisinsk eller pediatrisk sykehusavdeling/poliklinikk, eller av spesialist i indremedisin, pediatri eller allmennmedisin.

Tidligere på markedet

Lipobay tablett, filmdrasjert 100 mg, 200 mg og 300 mg.

MOBIC «Boehringer Ingelheim», meloksikam

Antiflogistikum. Ny legemiddelform. Injeksjonsvæske oppløsning 10 mg/ml. Markedsført 2000-09-01.

Indikasjon

Artrose.

Tidligere på markedet

Mobic tabletter 7,5 mg, 15 mg og stikkpiller 15 mg.

MOVICOL «Norgine», makrogol 3350, natriumhydrogenkarbonat, natriumklorid, kaliumklorid

Laksantium osmotisk virkende, med elektrolytter som forebygger tap. Pulver i dosepose. Markedsført 2000-09-01.

Indikasjon

Korttidsbehandling ved obstipasjon.

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

Hematopoetisk vekstfaktor. Ny styrke. Injeksjonsvæske oppløsning 0,6 mg/ml i engangssprøyte à 0,5 ml. Markedsført 2000-09-01.

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 stamcelle-støtte etter høydose kjemoterapi: mobilisering av stamceller til blod i forbindelse med perifer stamcellehøsting.

Tidligere på markedet

Neupogen injeksjonsvæske 0,3 mg/ml i enganssprøyter à 1 ml og 1,6 ml og injeksjonsvæske 0,96 mg/ml i engangssprøyte à 0,5 ml.

NORLEVO «HRA Pharma», levonorgestrel

Postkoitalt antikonsepsjonsmiddel («angrepille»). Tabletter 750 mikrog. Markedsført 2000-10-01.

Indikasjon

Postkoital antikonsepsjon til anvendelse innen 72 timer etter et ubeskyttet samleie eller når bruk av annen prevensjon har mislykkes, som for eksempel:

- skadet kondom eller ikke brukt kondom
- glemt å ta p-piller til angitt tid
- feil plassering av spiral, pessar eller hormoninnlegg
- mislykket coitus interruptus
- voldtekt

Unntak fra reseptplikt

Statens legemiddelkontroll har i henhold til Forskrift om legemidler § 8-6 bestemt at Norlevo tabletter 750 mikrog kan unntas fra reseptplikt i pakninger til og med 2 stk ved følgende bruksområde: Kriseprevensjon etter ubeskyttet samleie.

Dosering og brukeropplysninger på pakningen: Behandlingen består av 2 tabletter. 1 tablett tas tidligst mulig etter ubeskyttet samleie og ikke senere enn etter 3 døgn. Den andre tabletten tas tidligst 12 timer og senest 24 timer etter den første tabletten. Skal ikke brukes regelmessig.

VAGIFEM «Novo Nordisk», østradiol

Østrogen. Vaginaltablett filmdrasjert. Østradiolhemihydrat tilsvarende østradiol 25 mikrog. Markedsført 2000-10-01.

Indikasjon

Degenerative og atrofiske endringer i genitalorganene som følge av østrogenmangel. Atrofisk vaginitt, dyspareuni, benigne ulcerasjoner i vagina på portio, pre- og postoperativt ved vaginale operasjoner.

Merknad

Doseres 1 gang daglig. Vaginaltabletten adheres til slimhinnen og gir kontrollert frigivelse av virkestoff.

VIRAMUNE «Boehringer Ingelheim», nevirapin

Antiviralt middel. Ikke-nukleosid revers transkriptase inhibitor ($NNRT_1$) av HIV-1. Ny legemiddelform. Mikstur, suspensjon. Nevirapinhemihydrat tilsvarende nevirapin 10 mg/ml. Markedsført 2000-10-01.

Indikasjon

HIV-1 infeksjon hos pasienter med alvorlig eller progressiv immunsvikt, i kombinasjon med andre antiretrovirale midler.

Utleveringsbestemmelse

Etter resept/rekvisisjon fra spesialist i infeksjonsmedisin.

Forskrivningsregel

Behandlingen bør institueres i samråd med regionsykehus.

Tidligere på markedet

Viramune tabletter 2 mg.

VOLUVEN «Fresenius Kabi», hydroksyetylstivelse (poly(O-2 hydroksyetyl)stivelse)

Plasmasubstitutt. Infusjonsvæske oppløsning 60 mg/ml. Markedsført 2000-10-01.

Indikasjon

Behandling og profylakse av hypovolemi.

Merknad

Gjennomsnittlig molekylvekt er: 130 000 og molar substitusjonsgrad 0,4.

XERODENT «Alpharma», natriumfluorid tilsv. F 0,25 mg, eplesyre 28,6 mg

Kariesprofylaktium. (Lokal og systemisk effekt av fluor og salivstimulerende effekt av eplesyre/fosfatbuffer). Sugetabletter 0,25 mg F^-. Markedsført 2000-10-01.

Indikasjon

Symptomatisk behandling av munntørrhet og kariesprofylakse hos pasienter med xerostomi. På pakning til egenbehandling: Mot munntørrhet og tannråte (øker spyttsekresjonen).

Merknad

Inneholder xylitol som søtningsstoff.

ZOLOFT «Pfizer», sertralin

Antidepressivum. Ny legemiddelform. Konsentrat til mikstur, oppløsning. Sertralinhydroklorid tilsvarende sertralin 20 mg/ml. Markedsført 2000-10-01.

Indikasjon

Depresjon. Tvangslidelse (OCD) hos voksne og barn over 6 år. Panikksyndrom med eller uten agorafobi.

Merknad

Dosen måles opp med vedlagt doseringspipette, blandes med 1 glass væske (ca 120 ml)og drikkes.

Tidligere på markedet

Zoloft tabletter 50 mg og 100 mg.

ZOMIG RAPIMELT «AstraZeneca», zolmitriptan

Migrenemiddel. Smeltetabletter 2,5 mg. Markedsført 2000-10-01.

Indikasjon

Akutt behandling av hodepinefasen ved migrene med eller uten aura.

Nye veterinærpreparater

HYONATE VET «Bayer», natriumhyaluronat

Naturlig forekommende stoff som finnes i ledd. Generisk preparat. Injeksjonsvæske, oppløsning 10 mg/ml. Markedsført 2000-09-01.

Indikasjon

Behandling av ikke infeksiøs inflammasjon i ledd hos hest.

Merknad

Ekstrahert fra en mikroorganisme og renset til en ultraren hyaluronsyre.

PRIMUCELL FIP VET «Pfizer», vaksine mot Felin infeksiøs peritonitt (FIP) hos katt (levende svekket)

Pulver og væske til nesedråper, suspensjon. Felint infeksiøst peritonittvirus stamme DF2-ts. Markedsført 2000-09-15.

Indikasjon

Aktiv immunisering av katter over 16 uker mot Felin Infeksiøs Peritonitt (FIP).

Merknad

Halvparten av hver dose (1 dose = 0,5 ml) administreres i hvert nesebor.

Parallellimport

ARIMIDEX «Euromedica», anastrozol

Tabletter 1 mg. Markedsført 2000-10-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Arimidex «AstraZeneca» tabletter 1 mg.

BECOTIDE «Sigma», beklometasondipropionat

Inhalasjonsaerosol 250 mikrog/dose. Markedsført 2000-10-01. Parallellimport fra Hellas. Direkteimportert preparat: Becotide «Glaxo Wellcome» inhalasjonsaerosol 250 mikrog/dose.

CARDURAN CR «Farmagon», doxazosin

Depottabletter 4 mg. Markedsført 2000-10-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Carduran CR «Pfizer» depot-tabletter 4 mg.

CASODEX «Euromedica», bikalutamid

Tabletter 50 mg. Markedsført 2000-10-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Casodex «AstraZeneca» tabletter 50 mg.

IMIGRAN «Farmagon», sumatriptan

Tabletter 100 mg. Markedsført 2000-10-01. Parallellimport fra Hellas. Direkteimportert preparat: Imigran «Glaxo Wellcome» tabletter 100 mg.

LOSEC «Farmagon», omeprazol

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

RENITEC «Farmagon», enalaprilmaleat

Tabletter 10 mg. Markedsført 2000-09-01. Parallellimport fra Østerrike. Direkteimportert preparat: Renitec «AstraZeneca» tabletter 10 mg.

ZESTRIL «Farmagon», lisinoprildihydrat

Tabletter 5 mg. Markedsført 2000-10-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Zestril «AstraZeneca» tabletter 5 mg.

ZOCOR «Farmagon», simvastatin

Tabletter 10 mg. Markedsført 2000-10-01. Parallellimport fra Spania. Direkteimportert preparat: Zocor «MSD» tabletter 10 mg.

Indikasjonsendringer

ARIMIDEX «AstraZeneca»

Tablett filmdrasjert 1 mg.

Nåværende indikasjon

Behandling av avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner med progresjon av sykdommen etter behandling med tamoxifen eller andre lignende antiøstrogener.

Indikasjonsområdet er endret til

Behandling av avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner.

CIPRAMIL «Lundbeck»

Tabletter 10 mg, 20 mg, 30 mg og 40 mg.

Nåværende indikasjon

Depresjon. Panikksyndrom med eller uten agorafobi.

Følgende indikasjonsutvidelse er godkjent

Profylaktisk mot tilbakefall av depresjon. Tvangslidelse (OCD).

FRAGMIN «Pharmacia & Upjohn»

Injeksjonsvæske 2500 IE/ml, 10 000 IE/ml, 12 500 IE/ml og 25 000 IE/ml.

Nåværende indikasjon

Behandling av akutt dyp venetrombose. Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Tromboseprofylakse ved kirurgi. Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokard infarkt uten Q-takk. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi.

Indikasjonsområdet er endret til

Akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert. Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Tromboseprofylakse ved kirurgi. Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokard infarkt uten Q-takk. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi.

LEVONOVA «Leiras OY»

Livmorinnlegg 20 mikrog/24 timer.

Nåværende indikasjon

Antikonsepsjon. Primær menoragi.

Følgende indikasjonsutvidelse er godkjent

Beskyttelse mot endometriehyperplasi under substitusjonsbehandling med østrogen.

Merknad

Primær menoragi er endret til *Idiopatisk menoragi* som et riktigere uttrykk.

NAROPIN «AstraZeneca»

Injeksjons/infusjonsvæske 2 mg/ml, injeksjonsvæske 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, 7,5 mg/ml og 10 mg/ml.

Nåværende indikasjon

Anestesi ved kirurgiske inngrep: Epiduralanestesi ved kirurgiske inngrep. Perifere nerveblokader. Infiltrasjonsanestesi. Akutt smertebehandling: Epiduralanalgesi, f.eks. ved postoperativ smerte eller fødselsveer. Perifere nerveblokader. Infiltrasjonsanestesi.

Følgende indikasjonsutvidelse er godkjent

Anestesi ved kirurgiske inngrep: Større nerveblokader (for eksempel brakial pleksus).

NOVANTRONE «Wyeth Lederle»

Infusjonskonsentrat 2 mg/ml.

Nåværende indikasjon

Brystkreft inklusive lokalt avansert og metastaserende sykdom. Akutt myelogen leukemi. Blastkrise av myelogen leukemi. Hepatom. Non-Hodgkins lymfom.

Følgende indikasjonsutvidelse er godkjent

Smerte relatert til avansert hormonrefraktær prostatacancer når etablert smertebehandling er utilstrekkelig eller ikke er mulig.

PROCREN DEPOT «Abbott»

Injeksjonssubstans.

Nåværende indikasjon

Prostata cancer i avansert stadium hvor kirurgisk kastrasjon er uønsket eller ikke kan gjennomføres.

Følgende indikasjonsutvidelse er godkjent

Symptomatisk behandling av endometriose.

VALTREX «Glaxo Wellcome»

Tablett filmdrasjert 250 mg, 500 mg og 1 g.

Nåværende indikasjon

Akutte tilfeller av Herpes zoster-infeksjoner hos pasienter med normalt immunforsvar hvor et alvorlig sykdomsforløp kan forventes. Alvorlige infeksjoner forårsaket av Herpes simplex-virus i hud og slimhinner inkludert primær og residiverende Herpes genitalis. Supprimerende behandling av Herpes genitalis hos pasienter med svært hyppige residiv.

Følgende indikasjonsutvidelse er godkjent

Profylakse mot cytomegalovirus (CMV)-infeksjon og -sykdom i forbindelse med nyretransplantasjon.

VISIPAQUE «Nycomed Imaging»

Injeksjonsvæske 150 mg I/ml, 270 mg I/ml.

Nåværende indikasjon

150 mg I/ml: Cerebral angiografi (iaDSA), perifer arteriografi (iaDSA).

270 mg I/ml: Voksne: Cerebral angiografi, perifer arteriografi, abdominal angiografi (iaDSA). Venografi, urografi, computertomografi. Myelografi i lumbal-, torakal- og cervikalområdet.

Barn: Kardioangiografi, urografi og computertomografi.

Følgende indikasjonsutvidelse er godkjent

150 mg I/ml: Endoskopisk retrograd cholangiopankreatografi (ERCP).

270 mg I/ml: Voksne: Artrografi og hysterosalpingografi (HSG).

Endret sammensetning av virkestoff

INFLUENSAVAKSINER FOR SESONGEN 2000/2001

SLK har godkjent følgende sammensetning som er i samsvar med bestemmelser fra EU:

BEGRIVAC «Chiron Behring»

Injeksjonsvæske suspensjon.

A/New Caledonia/20/99 (H_1N_1)-lignende stamme: A/New Caledonia/20/99 (IVR-116)
A/Moscow/10/99 (H_3N_2)-lignende stamme: A/Panama/2007/99 (RESVIR-17)
B/Beijing/184/93-lignende stamme:
B/Yamanashi/166/98

FLUARIX «SmithKline Beecham»

Injeksjonsvæske suspensjon.

A/Moscow/10/99 (H_3N_2)-lignende stamme: A/Panama/2007/99 (RESVIR-17)
A/New Caledonia/20/99 (H_1N_1-lignende stamme: A/New Caledonia/20/99 (IVR-116)
B/Beijing/184/93-lignende stamme: B/Yamanashi/166/98

FLUVIRIN «Medeva»

Injeksjonsvæske suspensjon.

A/Moscow/10/99 (H_3N_2)-lignende stamme: A/Panama/2007/99 (RESVIR-17)
A/New Caledonia/20/99 (H_1N_1-lignende stamme: A/New Caledonia/20/99 (IVR-116)
B/Beijing/184/93-lignende stamme: B/Yamanashi/166/98

VAXIGRIP «Pasteur Merieux»

Injeksjonsvæske suspensjon.

A/Moscow/10/99 (H_3N_2)-lignende stamme: A/Panama/2007/99 (RESVIR-17)
A/New Caledonia/20/99 (H_1N_1)-lignende stamme: A/New Caledonia/20/99 (IVR-116)
B/Beijing/184/93-lignende stamme: B/Yamanashi/166/98

Endret legemiddelform og sammensetning

BRUFEN «Knoll»

Sirup 20 mg/ml.

Preparatet er ikke lenger sukkerholdig.

Ny legemiddelform er Mikstur suspensjon.

Preparater utgått fra markedet

ABDOSCAN «Nycomed Imaging», ferristene USAN

Kontrastmiddel for MR-undersøkelse. Granulat til mikstur eller rektalvæske suspensjon i doseposer Ferristene USAN tilsvarende Fe^{++} 23,4 mg. Utgått 2000-09-01 etter produsentens ønske pga. lite salg.

BRICANYL «AstraZeneca», terbutalinsulfat

Andrenergikum. Depotgranulat 1 mg/dose. Utgått dato 2000-10-01 etter produsentens ønske pga. lite salg.

Fremdeles på markedet

Bricanyl mikstur 0,3 mg/ml, tabletter 2,5 mg og 5 mg, inhalasjonsaerosol 0,25 mg/dose, inhalasjonsvæske 10 mg/ml og 25 mg/ml, infusjonsvæske 0,5 mg/ml, Bricanyl Depot depottabletter 7,5 mg og Bricanyl Turbohaler inhalasjonspulver 0,25 mg/dose og 0,5 mg/dose.

BURONIL «Lundbeck», melperonhydroklorid

Antipsykotikum. Tabletter 25 mg og 100 mg. Utgått 2000-10-01 etter produsentens ønske pga. lav omsetning og lav lønnsomhet.

CELOAT «Solvay», dimetikon

Middel mot flatulens. Dosepulver 160 mg. Utgått 2000-10-01 etter produsentens ønske. Produksjonen er opphørt.

Fremdeles på markedet

Celoat tyggetabletter 80 mg.

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

D_3-vitaminpreparat. Mikstur 0,2 mikrog/ml. Utgått 2000-10-01 etter produsentens ønske uten nærmere begrunnelse.

Fremdeles på markedet

Etalpha kapsler 0,25 mikrog, 0,5 mikrog og 1 mikrog, dråper 2 mikrog/ml og injeksjonvsæske 2 mikrog/ml.

ETIFOLLIN «Nycomed Pharma», etinyløstradiol

Semisyntetisk østrogen. Tabletter 50 mikrog. Utgått 2000-10-01 etter produsentens ønske. Produksjonen er opphørt.

HEPARIN «Leo», heparin

Antikoagulans. Injeksjonsvæske uten konserveringsmiddel. Heparinnatirum tilsvarende heparin 25000 IE/ml. Utgått 2000-10-01 etter produsentens ønske uten nærmere begrunnelse.

Fremdeles på markedet

Heparin injeksjonsvæske 100 IE/ml, 5000 IE/ml og 25000 IE/ml med konserveringsmiddel, Nycoheparin injeksjonsvæske 100 IE/ml, 5000 IE/ml og 25000 IE/ml.

INSPIRYL TURBUHALER «AstraZeneca», salbutamol

Adrenergikum. Inhalasjonspulver. Salbutamolsulfat tilsvarende salbutamol 100 mikrog/dose. Utgått 2000-10-01 etter produsentens ønske pga. lite salg.

INSULIN BASAL «Aventis Pharma», insulin isofan human semisyntetisk
INSULIN KOMB 25/75 «Aventis Pharma», insulin human semisyntetisk 25 IE og insulin isofan human semisyntetisk 75 IE

Injeksjonsvæske 100 IE/ml. Utgått 2000-10-01 etter produsentens ønske.

Merknad

Preparatene er erstattet av tilsvarende Insuman-preparater med rekombinant framstilt insulin.

LESTID «Pharmacia & Upjohn», kolestipolhydroklorid

Serumkolesterolsenkende middel. Tabletter filmdrasjert 1 g. Utgått 2000-09-01 etter produsentens ønske uten nærmere begrunnelse.

Fremdeles på markedet

Lestid pulver i dosepose 5 g og 10 g.

MYCOSTATIN «Bristol-Myers Squibb», nystatin

Antimykotikum. Salve 100 000 IE/g. Utgått 2000-09-01 etter produsentens ønske pga. lite salg.

Fremdeles på markedet

Mycostatin krem 100 000 IE/g og Mycostatin mikstur 100 000 IE/ml.

PANKREON «Solvay», pankreatin (lipase, amylase og protease)

Fordøyelsesenzym. Enterogranulat. Utgått 2000-10-01 etter produsentens ønske. Produksjonen er opphørt.

Fremdeles på markedet

Pankreon enterokapsler og Pankreon Forte enterokapsler.

SPIROPAL «Nycomed Pharma», spironolakton

Aldosteronantagonist. Tabletter 50 mg. Utgått 2000-09-01 etter produsentens ønske uten nærmere begrunnelse.

Fremdeles på markedet

Spiropal tabletter 25 mg og 100 mg.

TAMOFEN «Leiras», tamoksifen

Cytostatikum. Antiøstrogen. Tabletter. Tamoksifensitrat tilsvarende tamoksifen 10 mg. Utgått 2000-10-01 etter produsentens ønske pga. lite salg.

Fremdeles på markedet

Tamofen tabletter 40 mg.

TETRAM «Nycomed Pharma», piroksikam

Antiflogistikum. Enterotabletter 10 mg. Utgått 2000-10-01 etter produsentens ønske uten nærmere begrunnelse.

Fremdeles på markedet

Tetram tabletter 20 mg.

Veterinærpreparater utgått fra markedet

BANMINTH VET «Pfizer», pyrantelsitrat

Anthelmintikum. Pulver til gris 140 mg/g. Utgått 2000-09-01 etter produsentens ønske. Produksjonen er opphørt.

Fremdeles på markedet

Banminth vet oralpasta til hund 2,2 %, pasta til hest 44 % og pasta til katt 11,5 %.

PORECT VET «Pfizer», fosmet

Mot skabb og lus hos svin. Organisk forsforforbindelse. Liniment 200 mg/ml. Utgått 2000-09-01 etter produsentens ønske uten nærmere begrunnelse.

MELDING OM BIVIRKNING VED NORMAL DOSERING AV LEGEMIDDEL

Belagt m/ taushetsplikt i h.h.t. Forvaltningsloven § 13

SLKs ref. nr.

Utfylt skjema sendes Statens legemiddelkontroll, Sven Oftedals vei 6, 0950 OSLO
(Se også adressefelt neste side)

Melders navn og adresse

Melders telefonnr.

Foranledning for meldingen: (Kryss av, eller gi egen begrunnelse)

- ☐ Dødelig
- ☐ Livstruende
- ☐ Sykehusinnleggelse
- ☐ Forlenget sykehusopphold
- ☐ Vedvarende betydelig nedsatt funksjonsevne eller -kapasitet
- ☐ Ikke beskrevet i preparatomtalen, inkl. interaksjon og reaksjon ved seponering
- ☐ Annet
- ☐ Reseptfrie legemidler - skade ved overdose eller feilbruk

Pasientnavn

Kjønn

Født

Legemiddel (Navn, legemiddelform, styrke)	Dosering	Indikasjon	Tidsrom (start- og stoppdato, varighet)
Mistenkte legemidler			
Andre legemidler			

Dato når bivirkningen inntrådte: .....

Mistenkt legemiddel ble seponert ☐ Ja ☐ Nei

KONSEKVENSER FOR PASIENTEN

- ☐ Restituert uten ettervirkninger .....
- ☐ Ennå ikke restituert/er under behandling .....

MELDERS VURDERING

- ☐ Sannsynlig årsakssammenheng .....
- ☐ Mulig årsakssammenheng .....

Bivirkningsdiagnose/symptomer og tegn. Forløp (eventuelt kopi av epikrise, journalnotat o.l.)

Melders dato

Melders underskrift

Utfylt skjema sendes:

Statens legemiddelkontroll
Sven Oftedalsvei 6
N-0950 Oslo

Tlf.: 22 89 77 00

Hva skal meldes?
Mistanke er tilstrekkelig for å berettige melding. Sannsynligheten for at en reaksjon er en bivirkning, er større jo kortere tidsintervall det er mellom reaksjonen og legemiddelbruken. Meldinger med «sannsynlig» eller «mulig» årsakssammenheng blir lagt inn i databasen for at opplysningene skal kunne formidles videre til WHO og brukes senere. Klassifiseringen innebærer ikke at årsakssammenhengen anses som bevist. Vedlegg av epikriser, journalnotater eller obduksjonsrapporter gir oss verdifull tilleggsinformasjon.

Spesielt bør det sendes melding ved sikker eller mistenkt:

- **Bivirkning som ikke står i preparatomtalen**
- **Bivirkning av nye legemidler**
- **Alvorlig bivirkning**

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

- **problemer ved seponering av legemiddel**
- **reaksjoner som skyldes overdosering eller feilbruk av reseptfrie legemidler**

Hvem skal melde?
Blir pasienten lagt inn i sykehus, bør meldingen skrives av en sykehuslege som har behandlet eller utredet pasienten, men den behøver ikke undertegnes av avdelingsoverlegen.
Utenfor sykehus bør meldingen sendes av den legen/tannlegen som diagnostiserer reaksjonen.

Definisjoner:
Bivirkninger er sykdommer eller uønskede og/eller skadelige reaksjoner som er forårsaket av legemiddel i normal dosering.
Alvorlige bivirkninger er slike som har medført død, livstruende sykdom, vedvarende betydelig nedsatt funksjonsevne eller funksjonskapasitet, sykehusinnleggelse eller forlenget sykehusopphold.
Normal dosering er den dosering som er foreskrevet. For reseptfrie legemidler er normal dosering den dosering som er angitt på pakningen, bortsett fra når lege eller tannlege har anbefalt noe annet.

Meldesystemets formål
Statens legemiddelkontroll overvåker legemidlers sikkerhet ved vanlig bruk. Meldesystemet skal bidra til å fremskaffe data om nye, tidligere ukjente bivirkninger og om alvorlige bivirkninger. De innkomne data brukes i den løpende revisjon av godkjenningsstatus og preparatomtale. Norge bidrar til det internasjonale informasjonssamarbeidet om legemiddelbivirkninger via Verdens helseorganisasjons bivirkningsdatabase. Statens legemiddelkontroll innhenter utenlandske data derfra ved behov. Skade og feilbruk av reseptfrie legemidler er ingen bivirkning, men melding er av betydning for den løpende vurdering av reseptstatus.

MELDING OM BIVIRKNING AV LEGEMIDDEL BRUKT TIL DYR

FORTROLIG
jfr. Offentlighetsloven §5a

SLKs ref. nr.

Utfylt skjema sendes Statens legemiddelkontroll, Sven Oftedals vei 6, 0950 OSLO

Veterinærens navn, adresse og telefonnummer	Dyreeierens navn, adresse og telefonnummer

Behandlet dyr (antall, art, rase, alder, vekt, kjønn, reproduksjonsstatus)

Legemiddel: navn og produsent	**Legemiddelform Form**	**Stryrke**	**Dosering**	**Behandlingens varighet f.o.m.**	**t.o.m.**	**Indikasjon**
Mistenkt legemiddel:						
Batch nr.:						
Andre legemidler:						

Mistenkt legemiddels administrasjon

Injeksjon:	*Oral:*	*Lokal:*	*Andre opplysninger om administrasjonen:*
☐ i.v. ☐ i.m. ☐ i.p. ☐ s.c. ☐ Annet: Sted: _____	☐ I mat ☐ Direkte i munn ☐ Sonde ☐ I drikke Annet: _____	☐ Hud ☐ Øye ☐ Øre ☐ Munnhule ☐ Genitalorganer ☐ Intramammært Annet: _____	

Følge av bivirkningen: **Indikasjon**

Antall dyr som viste symptomer/ble syke: _____

☐ Livstruende reaksjon
☐ Restituert uten ettervirkning
☐ Ennå ikke restituert/under behandling
☐ Restituert med nedsatt funksjonsevne/ytelse
☐ Avlivet, dato: _____ ☐ Dyret døde, dato: _____
Antall døde dyr: _____
☐ Obdusert Dødsårsak: _____

Diagnose av bivirkningen
(Når inntrådte bivirkningen? Symptomer, tilstanders varighet, diagnostiske metoder og behandling).

TILLEGGSOPPLYSNINGER

DEFINISJONER
Bivirkninger er sykdommer eller uønskede og/eller skadede reaksjoner som er forårsaket av legemiddel i normal dosering. Alvorlige bivirkninger er slike som har medført død, livstruende sykdom, vedvarende betydelig nedsatt funksjonsevne og/eller ytelse, klinikkinnleggelse eller avlivning.
Normal dosering er den dosering som er foreskrevet. For reseptfrie midler er *normal dosering* den dosering som er angitt på pakningen, bortsett fra når veterinær har anbefalt noe annet.

MELDESYSTEMETS FORMÅL
Statens legemiddelkontroll skal overvåke legemidlenes sikkerhet. Meldesystemet skal bidra til å fremskaffe data om alvorlige bivirkninger, og signaler om nye, tidligere ukjente bivirkninger. Ny kunnskap skal komme veterinærene til gode i form av endring i preparatomtalen (indikasjoner, kontraindikasjoner, bivirkninger, dosering, forsiktighetsregler eller interaksjoner), eller ved informasjon gjennom andre medier.

Melding bør sendes på mistanke. Det er ikke nødvendig å kunne bevise at legemidlet er årsak til reaksjonen.
Det er selvsagt en fordel med best mulig utredning. *Bekreftelse* av årsakssammenheng mellom legemiddelbruk og sjeldne reaksjoner kan være vanskelig eller umulig før det foreligger flere meldinger eller epidemiologiske studier.

Helst bør meldingen sendes i form av utfylt skjema. Vedlegg i form av epikriser, journalnotater eller obduksjonsrapporter gir verdifull tilleggsinformasjon.

Spesielt bør det sendes melding ved sikker eller mistenkt -
- **Alvorlig bivirkning**
- **Bivirkning som ikke står i preparatomtalen.**

Det er også nyttig å få melding om -
- Problemer ved *bytte* av legemiddel eller synonympreparat.
- Problemer ved *seponering* av legemiddel.
- Interaksjoner med andre legemidler.
- Manglende effekt.
- Generell bekymring omkring ett eller flere legemidler.

Feltet nedenfor fylles ut av Statens legemiddelkontroll

VURDERING

☐ Alvorlig ☐ Lite alvorlig ☐ Sannsynlig ☐ Mulig ☐ Lite sannsynlig ☐ Ikke klassifiserbar

Produkt _____

_____

Bivirkning _____

_____

_____

_____

_____

_____

STATENS LEGEMIDDELKONTROLL

Dato: e.f.

SLK-publikasjoner

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

SLK-publikasjon 2000:01 kjøpes i bokhandel. Alle andre publikasjoner får du ved bestilling til:
Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon
Postboks 6 Leirdal
1008 Oslo.
Telefon: 22 30 50 06
Telefaks: 22 30 50 66

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!

Abonnementservice:
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**