

L19 Kvalmestillende legemidler (antiemetika)

Publisert: 14.12.2015
Gustav Lehne og Øyvind Melien

Innhold

L19.1	Serotoninantagonister.....	s.1	L19.3	Antiemetiske og motilitetsregulerende midler.....	s.10
L19.1.1	Granisetron	s.2	L19.3.1	Metoklopramid	s.10
L19.1.2	Ondansetron	s.3	L19.3.2	Droperidol	s.12
L19.1.3	Palonosetron	s.6	L19.4	Kilder.....	s.14
L19.1.4	Palonosetron - netupitant	s.7			
L19.1.5	Tropisetron	s.8			
L19.2	Nevrokinin-1 antagonist	s.9			
L19.2.1	Aprepitant og fosaprepitant	s.9			

Se også [Førstegenerasjons antihistaminer mot kvalme \(L9.1.4\)](#)

L19.1. Serotoninantagonister

Publisert: 14.12.2015
Sist endret: 13.04.2016

Egenskaper

Serotonin (5-hydroksytryptamin; 5-HT₃)-reseptorantagonister viser god effekt mot kvalme utløst av cytostatika- eller strålebehandling. De kvalmestillende effektene utøves på 5-HT₃-reseptorer både sentralt og perifert. Stoffene blir generelt godt tolerert og er forbundet med færre bivirkninger enn eldre midler. I metaanalyser fremstår palonosetron som mer effektiv og med færre bivirkninger enn de andre 5-HT₃-reseptorantagonistene. Det er imidlertid grunn til å påpeke at forskjellene er relativt små og at behandling med palonosetron faller vesentlig dyrere enn behandling med førstegenerasjons 5-HT₃-reseptorantagonister. Både ved høyemetogen og moderat emetogen kjemoterapi benyttes 5-HT₃-reseptorantagonistene i kombinasjon med andre antiemetika; dvs. aprepitant og deksametason (ref. Cytostatikaboken).

Flere kliniske studier har vist bedre klinisk effekt og mindre bivirkninger ved bruk av 5-HT₃-reseptorantagonister enn ved høydosebehandling med metoklopramid. Midlene har best effekt på den initiale kvalmen som oppstår etter cytostatikabehandling, mens effekten på forsinket kvalme utover to til tre døgn generelt er mindre overbevisende. Dette er i overensstemmelse med evidens for at 5-HT₃-reseptoren i særlig grad er involvert i den akutte kvalmeresponsen etter cytostatikabehandling, mens nevrokininreseptorer av type NK1 har en fremtredende rolle i den forsinkede kvalmeresponsen. Det er imidlertid visse holdepunkter for et komplekst samspill mellom både 5-HT₃-reseptorer og NK1-reseptorer i kvalmereaksjonene etter cytostatikabehandling.

Palonosetron som er en 2. generasjons 5-HT₃-reseptorantagonist, skiller seg fra 1. generasjonsantagonistene med ca. 100 ganger høyere bindingsaffinitet til 5-HT₃-reseptor og lengre halveringstid (ca. 40 timer). Nyere studier har også vist at palonosetron, til forskjell fra 1. generasjonsantagonistene, utøver en allosterisk binding til 5-HT₃-reseptoren, samt en vedvarende hemning av reseptorfunksjonen. Det er i tillegg holdepunkter for at palonosetron kan motvirke også substans P-utløste effekter gjennom sin virkning via 5-HT₃-reseptor.

Ved bruk av 5-HT₃-reseptorantagonister i behandling av stråleindusert kvalme, bør den kvalmestillende terapien fortsettes så lenge strålebehandlingen pågår. Det er også vist effekt av 5-HT₃-reseptorantagonister ved postoperativ kvalme. Midlene har derimot ingen effekt ved kvalme utløst av bevegelsessyke. Selv om de ulike 5-HT₃-reseptorantagonistene synes å ha samsvarende egenskaper på effektsiden, er det grunn til å være oppmerksom på individuelle forskjeller i respons, noe som bl.a. kan være betinget i individuelle genetiske variasjoner i legemiddelmetabolisering og -transport. Videre kan erfaringene etter hvert også tyde på visse forskjeller i bivirkningsprofil mellom midlene, slik at bivirkninger ved et enkelt middel ikke nødvendigvis representerer en klasseeffekt. Disse forhold kan dels ha sammenheng med at de ulike stoffene følger ulike hovedmetaboliseringsveier. I tillegg kan utfall i organfunksjon stille ulike krav til dosejustering for midlene, f.eks. fordrer sviktende leverfunksjon dosereduksjon for ondansetron.

5-HT₃-reseptorantagonistene har en relativt bratt dose-respons-kurve slik at suboptimal dosering raskt kan resultere i en sviktende kvalmekontroll. En bør derfor prøve doseøkning eller kortere doseringsintervall (f.eks. ondansetron 8 mg x 3) dersom virkningen ikke er tilfredsstillende.

Farmakokinetikk

Serotoninantagonistene har halveringstider i området fra 3–6 timer for granisetron og opp til ca. 40 timer for palonosetron. Den kvalmestillende effekten vedvarer i lang tid etter at midlene er eliminert fra sirkulasjonen forenlig med persisterende farmakodynamiske effekter. 5-HT₃-reseptorantagonistene metaboliseres alle over cytokrom P450-systemet, noe som kan ha betydning i relasjon til klinisk effekt, interaksjons- og bivirkningspotensial. Tropisetron metaboliseres vesentlig over CYP2D6, mens granisetron i første rekke metaboliseres over CYP3A4. Ondansetron er gjenstand for omfattende metabolisme i leveren over enzymene CYP2D6 og i tillegg CYP1A2, CYP2E1 eller CYP3A4. Den ekstensive levermetabolismen av ondansetron ligger til grunn for et dosejusteringsbehov ved sviktende leverfunksjon. Om lag halvparten av dosert palonosetron undergår metabolisme vesentlig over CYP2D6, samt med et lite bidrag fra CYP3A4 og CYP1A2. Genetisk variabilitet, dvs. polymorfismer i CYP2D6, kan influere på behandlingseffekten, og det kan være aktuelt å foreta genotyping bl.a. ved uventede kliniske effekter. Det er videre holdepunkter for at genetiske polymorfismer også i transportproteiner (p-glykoprotein) kan være av betydning for den antiemetiske effekt av serotoninantagonister.

Indikasjoner

Cytostatikainduisert kvalme. Stråleindusert kvalme. Postoperativ kvalme.

Dosering

Ved cytostatikakurer som varer over flere dager, administreres 5-HT₃-reseptorantagonistene hver dag i kurens lengde, bortsett fra palonosetron som gis annenhver dag. Se de enkelte legemidler.

Bivirkninger

Forstoppelse og hodepine er det vanligste. Sedasjon, diaré og forbigående transaminasestigning er sett. Ondansetron kan være forbundet med noe høyere forekomst av sentralnervøst betingede bivirkninger. Ekstrapyramidale reaksjoner er rapportert for ondansetron i sjeldne tilfeller. Også anafylaktiske reaksjoner er blitt rapportert. Det er også registrert tilfelle av serotonergt syndrom ved bruk av 5-HT₃-reseptorantagonister, enten alene eller i kombinasjon med andre serotonerge agens (f.eks. SSRI, SNRI). Granisetron og ondansetron er rapportert å kunne forlenge QT-intervallet (se SPC). For palonosetron er det ikke observert klinisk signifikant påvirkning av QT-tiden.

Overdosering

Se [S \(G12.5.19\)](#)

Graviditet, amming

Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide er begrenset. *Ondansetron:* Basert på erfaring fra humane epidemiologiske studier kan ondansetron forårsake orofasiale misdannelser ved administrering i første trimester av graviditeten. *Amming:* Opplysninger vedrørende amming mangler.

Forsiktighetsregler

Svimmelhet, tretthet og døsighet kan forekomme, noe som kan påvirke evnen til å føre motorkjøretøy eller utføre risikofylt arbeid. Ondansetron og palonosetron forlenger tiden for tykktarmspassasje, og administrasjon til pasienter med subakutt intestinal obstruksjon skal overvåkes. Forsiktighet ved bruk av tropisetron hos pasienter med hypertensjon og ved rytme- og ledningsforstyrrelser i hjertet. Generelt forsiktighet ved bruk av 5-HT₃-reseptorantagonister hos pasienter som har eller kan utvikle forlenget QT-intervall. Mulighet for farmakokinetiske interaksjoner via CYP450-enzymssystemet bør vurderes før oppstart hvis pasienten bruker flere legemidler.

L19.1.1. Granisetron

Publisert: 14.12.2015
Sist endret: 14.11.2017

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet og amming** samt **forsiktighetsregler**, se [Serotoninantagonister](#)

Farmakokinetikk

Metaboliseres i stor grad i leveren ved CYP3A-isoenzym. Metabolittenes aktivitet er ikke klarlagt, men dyrestudier kan tyde på 5-HT₃-antagonistaktivitet av noen metabolitter. Utskilles hovedsakelig via nyrene, 48 % som metabolitter og 12 % umetabolisert. 38 % utskilles som metabolitter i feces. Halveringstiden er gjennomsnittlig ca. 9 timer med stor individuell variasjon.

Dosering og administrasjon

- Voksne: *Depotplaster*. Ett depotplaster festes på arm eller mage 24–48 timer før cytostatikakur. Kan sitte på i inntil 7 dager. *I.v.*: 3 mg intravenøst før cytostatikakur. Inntil 3 doser á 3 mg kan gis i løpet av 24 timer, maks. 9 mg på et døgn.
- Barn: 40–50 µg/kg kroppsvekt intravenøst, ev. senere doser 20 µg/kg omtrent hver 12. time. (Injeksjonsvæsken kan blandes i saft e.l. og gis peroralt (samme dosering) ved behov.)

Overdosering

Se [G \(G12.5.7\)](#)

Granisetron hameln Hameln

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning	Granisetron: 1 mg	5×3 ml	C		–

Granisetron-ratiopharm Ratiopharm

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Granisetron: 2 mg	5 stk	C		–

Granisetron-ratiopharm BMM Pharma AB

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Granisetron: 1 mg	10 stk	C		–

Sancuso Kyowa Kirin Holdings B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotplaster	Granisetron: 3.1 mg	1 stk	C	b	866,40

L19.1.2. Ondansetron

Publisert: 14.12.2015
Sist endret: 14.03.2017

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet og amming** samt **forsiktighetsregler**, se [Serotoninantagonister](#)

Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er 55–70 % ved peroral tilførsel, 75–100 % ved rektal tilførsel. Metaboliseres i stor grad i leveren via CYP1A2, CYP2D6 og CYP3A4 til inaktive metabolitter som utskilles via nyrene. Utskilles også via gallen i feces. Halveringstiden er 3–6 timer.

Dosering og administrasjon

Cytostatikainduisert kvalme:

- Voksne: 8 mg intravenøst eller peroralt før cytostatikakur, og ev. 8 mg peroralt × 2 etter kur
Stikkpiller på 16 mg anbefales hvis kvalme/oppkast forhindrer peroral medisinerings
- Barn: 5 mg/m² inntil hver 8. time intravenøst eller peroralt

Stråleindusert kvalme:

8 mg peroralt. Oppnås effekt, behandler man så lenge strålebehandlingen pågår

Postoperativ kvalme og oppkast

- Voksne:

- Forebygging av kvalme og oppkast: 16 mg peroralt 1 time før anestesi. Alternativt 8 mg 1 time før anestesi etterfulgt av ytterligere to doser a 8 mg med 8 timers mellomrom
- Etablert kvalme og oppkast: Intravenøs behandling anbefales
- Barn 1 måned og ungdom:
 - En enkeltdose kan administreres hos pediatriske pasienter som gjennomgår kirurgi i generell anestesi ved langsom intravenøs injeksjon (ikke mindre enn 30 sekunder) med en dose på 0,1 mg/kg inntil maksimalt 4 mg før, under eller etter innledning av anestesi.

Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon bør daglig dose på 8 mg ikke overstiges

Dosering til eldre: Pga. fare for doseavhengig forlengelse av QT-intervallet er det egne doseringsanbefalinger for ondansetron til eldre:

- 75 år eller eldre: en intravenøs dose må ikke være over 8 mg
- Yngre enn 75 år: en intravenøs dose må ikke være over 16 mg
- Minst 4 timer mellom hver intravenøs administrasjon (gjelder til alle voksne)
- Alle intravenøse doser må fortynnes i 50–100 ml 0,9 % natriumklorid eller tilsvarende og infunderes over minst 15 minutter

Overdosering

Se [O \(G12.5.15\)](#)

Ondansetron Accord Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Ondansetron: 2 mg	5×4 ml	C	b	584,90
Injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Ondansetron: 2 mg	5×2 ml	C	b	436,30

Ondansetron Accordpharma Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Ondansetron: 4 mg	2 ml	C		418,80
Injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Ondansetron: 8 mg	4 ml	C		546,30

Ondansetron Aurora Medical 2care4 ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Smeltetablett	Ondansetron: 8 mg	10×1 stk	C	b	335,50

Zofran 2care4 ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, oppløsning	Ondansetron: 0.8 mg	50 ml	C	b	722,30

Ondansetron Bluefish Bluefish Pharmaceuticals AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Smeltetablett	Ondansetron: 4 mg	10×1 stk	C	b	244,40
Smeltetablett	Ondansetron: 8 mg	10×1 stk	C	b	335,50
Tablett	Ondansetron: 4 mg	10 stk	C	b	244,40

Ondansetron Bluefish Bluefish Pharmaceuticals AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ondansetron: 4 mg	100 stk	C	b	2 107,10
Tablett	Ondansetron: 4 mg	50 stk	C	b	1 071,70
Tablett	Ondansetron: 8 mg	100 stk	C	b	3 028,90
Tablett	Ondansetron: 8 mg	30 stk	C	b	934,10
Tablett	Ondansetron: 8 mg	10 stk	C	b	335,50
Tablett	Ondansetron: 8 mg	50 stk	C	b	1 532,60

Ondansetron bluefish Bluefish Pharmaceuticals AB

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Smeltetablett	Ondansetron: 4 mg	10x1 stk	C		–

Ondansetron Fresenius Kabi Fresenius Kabi Norge AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Ondansetron: 2 mg	5x2 ml	C	b	436,30
Injeksjonsvæske, oppløsning	Ondansetron: 2 mg	5x4 ml	C	b	584,90

Ondansetron Hameln hameln pharma GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Ondansetron: 2 mg	10x2 ml	C	b	836,30
Injeksjonsvæske, oppløsning	Ondansetron: 2 mg	10x4 ml	C	b	1 133,60

Ondansetron Kalceks AS Kalceks

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning	Ondansetron: 2 mg	10x2 ml	C	b	836,30
Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning	Ondansetron: 2 mg	10x4 ml	C	b	1 133,60

Ondansetron amneal Amneal

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, oppløsning	Ondansetron: 0.8 mg	50 ml	C		–

Ondansetron crescent Crescent pharma

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, oppløsning	Ondansetron: 0.8 mg	50 ml	C		–

Ondansetron focus care Focus Care Pharmaceuticals

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Sirup	Ondansetron: 4 mg	50 ml	C		–

Ondansetron lannett Lannett

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, oppløsning	Ondansetron: 0.8 mg	50 ml	C		–

Ondansetron syri pharma Syri Pharma Limited

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Sirup	Ondansetron: 4 mg	50 ml	C		–

Zofran Sandoz A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Ondansetron: 2 mg	8×4 ml	C	b	914,10
Injeksjonsvæske, oppløsning	Ondansetron: 2 mg	10×2 ml	C	b	836,30
Mikstur, oppløsning	Ondansetron: 0.8 mg	50 ml	C	b	722,30
Smeltetablett	Ondansetron: 4 mg	10×1 stk	C	b	244,40
Smeltetablett	Ondansetron: 8 mg	10×1 stk	C	b	335,50
Tablett	Ondansetron: 4 mg	10 stk	C	b	244,40
Tablett	Ondansetron: 4 mg	50×1 stk	C	b	1 071,70
Tablett	Ondansetron: 4 mg	100 stk	C	b	2 107,10
Tablett	Ondansetron: 8 mg	100 stk	C	b	3 028,90
Tablett	Ondansetron: 8 mg	50×1 stk	C	b	1 532,60
Tablett	Ondansetron: 8 mg	10 stk	C	b	335,50

Zofran Novartis

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, oppløsning	Ondansetron: 0.8 mg	50 ml	C		–

L19.1.3. Palonosetron

Publisert: 14.12.2015
Sist endret: 20.12.2017

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet og amming** samt **forsiktighetsregler**, se [Serotoninantagonister](#)

Farmakokinetikk

Ca. 50 % metaboliseres i leveren hovedsakelig via CYP2D6, og i mindre grad ved CYP1A2 og CYP3A4, til 2 metabolitter som har ca. 1 % av aktiviteten til palonosetron. Ca. 80 % av gitt dose utskilles via nyrene, hvorav 40 % av gitt dose som umetabolisert palonosetron. Halveringstiden er ca. 40 timer. Hos ca. 10 % av pasientene er halveringstiden over 100 timer.

Dosering og administrasjon

Palonosetron 250 µg intravenøst gis som enkeltbolus over 30 sekunder ca. 30 minutter før oppstart av kjemoterapi. Peroralt gis 500 µg ca. 1 time før kjemoterapi. Dosejustering ikke nødvendig for eldre. Dersom palonosetron benyttes ved cytostatikakurer over flere dager, anbefales det gitt hver annen dag.

Overdosering

Se [P \(G12.5.16\)](#)

Aloxi Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, myk	Palonosetron: 500 mikrog	1 stk	C		736,30
Kapsel, myk	Palonosetron: 500 mikrog	5 stk	C		3 536,60

Palonosetron Accord Accord Healthcare S.L.U.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Palonosetron: 250 mikrog	5 ml	C		719,10

Palonosetron Fresenius Kabi Fresenius Kabi Norge AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Palonosetron: 250 mikrog	10×5 ml	C		6 864,50

L19.1.4. Palonosetron - netupitant

Publisert: 12.04.2016
Sist endret: 05.01.2018

Palonosetron: se også [Palonosetron](#)

Netupitant: se også [Nevrokinin-1 antagonist](#)

Se for øvrig [Serotoninantagonister](#)

Egenskaper

Kombinasjon av palonosetron (serotoninantagonist) og netupitant (nevrokinin 1-antagonist). Palonosetron hemmer 5HT₃-reseptorer i tarm og reduserer kvalmen i initialfasen det første døgnet. Netupitant hemmer NK1-reseptorer i nervesystemet og reduserer kvalme i fasen etter det første døgnet.

Farmakokinetikk

Palonosetron: Ca. 50 % metaboliseres i leveren hovedsakelig via CYP2D6, og i mindre grad ved CYP1A2 og CYP3A4, til 2 metabolitter som har ca. 1 % av aktiviteten til palonosetron. Ca. 80 % av gitt dose utskilles via nyrene, hvorav 40 % av gitt dose som umetabolisert palonosetron. Halveringstiden er ca. 40 timer. Hos ca. 10 % av pasientene er halveringstiden over 100 timer.

Netupitant: Biotilgjengelighet estimert til > 60 %. Hovedmetabolisme i lever via CYP3A4, i mindre grad via CYP2D6 og CYP2C9.

Indikasjoner

Forebygging av akutt og forsinket kvalme og oppkast hos voksne med kreft som får kjemoterapi.

Dosering og administrasjon

1 kapsel (300 mg netupitant og 0,5 mg palonosetron) en time før hver oppstart av kjemoterapi.

Overdosering

Se netupitant og palonosetron [N \(G12.5.14\)](#) og palonosetron [P \(G12.5.16\)](#)

Bivirkninger

Vanligst er hodepine, forstoppelse og tretthet/utmattelse.

Graviditet og amming

Graviditet: Palonosetron, se [P \(G7.1.16\)](#). Netupitant: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Teratogent i dyr. Akynzeo er kontraindisert ved graviditet.

Amming: Palonosetron, se [P \(G8.1.16\)](#). Akynzeo skal ikke brukes under amming. Amming bør avbrytes til 1 måned etter siste dose. Netupitant: Opplysninger mangler.

Kontraindikasjoner

Graviditet.

Forsiktighetsregler

Kvinner i fertil alder må ikke være gravide ved behandlingsstart og må bruke trygge prevensjonsmidler. Ta graviditetstest. Forsiktighet med bilkjøring. Netupitant er en moderat hemmer av CYP3A4 og kan øke eksponeringen av kjemoterapeutika som er substrater for CYP3A4 som f.eks. docetaxel. Andre virkestoff som også er substrater for CYP3A4, kan påvirkes. Det er fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#). Det er ikke observert farmakokinetiske interaksjoner av klinisk betydning mellom oral netupitant og oral palonosetron.

Informasjon til pasienten

Graviditet, graviditetstest, prevensjon. Bilkjøring.

Akynzeo Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, hard	Netupitant: 300 mg Palonosetron: 0.5 mg	1 stk	C	b	844,80

L19.1.5. Tropisetron

Publisert: 14.12.2015

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet og amming** samt **forsiktighetsregler**, se [Serotoninantagonister](#)

Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er 60–100 % ved peroral tilførsel. Er gjenstand for førstepassasjemetabolisme i leveren ved CYP2D6. Inaktive metabolitter. Metabolismen er genetisk betinget: Rask/langsom. Utskilles hovedsakelig via nyrene, ca. 10 % umetabolisert. Raske metaboliserere: Halveringstid 6–8 timer. Langsomme metaboliserere: Halveringstid 30–40 timer.

Dosering og administrasjon

Tropisetron 5 mg intravenøst eller peroralt før cytostatikakur og ev. en gang i døgnet etter kur. Kan, om nødvendig, gis i opptil 1–2 døgn etter kur. Hos langsomme metaboliserere bør dosen reduseres ved nedsatt nyrefunksjon.

Overdosering

Se [T \(G12.5.20\)](#)

Navoban Primius Lab Ltd

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske/ konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Tropisetron: 1 mg	10×5 ml	C	b	1 525,-
Injeksjonsvæske/ konsentrat til	Tropisetron: 1 mg	5×2 ml	C	b	401,60

Navoban Primius Lab Ltd

Form	Virkestoff/styrke	R.gr.	Ref.	Pris
infusjonsvæske, oppløsning				
Kapsel, hard	Tropisetron: 5 mg	5 stk	C b	741,10

L19.2. Nevrokinin-1 antagonist

Publisert: 14.12.2015

L19.2.1. Aprepitant og fosaprepitant

Publisert: 14.12.2015

Sist oppdatert: september 2018

Egenskaper

Aprepitant er en selektiv høyaffinitetssubstans P-nevrokinin-1 (NK1)-reseptorantagonist og har vist effekt mot kvalme som skyldes sterkt emetogene cytostatika (cisplatin). Det er vist effekt både mot akutt og forsinket kvalme og brekninger i regimer hvor aprepitant er gitt i kombinasjon med ondansetron og deksametason, sammenlignet med placebo, ondansetron og deksametason. Det er blitt anslått at tillegget av aprepitant til standard antiemetisk behandling ved cisplatinbasert kjemoterapi gir en ca. 20 % bedre beskyttelse mot den forsinkede kvalmerekasjonen. Dette er i overensstemmelse med NK1-reseptorens rolle, ikke minst ved den forsinkede kvalmerespons etter cytostatikabehandling. Fosaprepitant er en prodrug som raskt blir omdannet til aprepitant når dette gis intravenøst. Det er ikke avklart i hvilken grad også den uomdannede fraksjon av fosaprepitant bidrar til en kvalmestillende effekt.

I tillegg til substans P/nevrokinin 1 (NK1)-reseptorsystemets rolle i kvalmestillende behandling, er det økende interesse for dets mulige rolle som angrepspunkt for antineoplastisk behandling.

Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten for aprepitant gitt ved peroral tilførsel er ca. 60 %. Metaboliseres i stor grad i leveren, hovedsakelig ved CYP3A4, men også noe ved CYP1A2 og CYP2C19. Svakt aktive metabolitter. Utskilles via nyrene, metabolisert, og via gallen i feces, i omtrent like store mengder. Halveringstiden er 9–13 timer. Ved administrasjon av fosaprepitant er legemidlet i uomdannet form ikke detekterbart i plasma 30 minutter etter avslutning av infusjon.

Indikasjoner

Aprepitant: Forebygging av postoperativ kvalme hos voksne. *Fosaprepitant*: Forebygging av kvalme og oppkast utløst av høyemetogen eller moderat emetogen kjemoterapi hos voksne og barn > 6 måneder. Fosaprepitant gis som del av et kombinasjonsregime, se avsnitt om dosering og administrasjon nedenfor.

Dosering og administrasjon

Ved høyemetogene cytostatikakurer brukes aprepitant i en firedagers trippel kombinasjon som også inkluderer glukokortikoid (deksametason) og 5-HT₃-antagonist (ondansetron eller palonosetron). Aprepitant gis over de tre første dager i dette regime: første dag gis 1 kapsel 125 mg 1 time før kjemoterapi etterfulgt av 1 kapsel 80 mg en gang hver morgen de to neste dager. Denne behandling kan ev. forlenges i ytterligere flere dager i samsvar med cytostatikakurens varighet. Pasienten skal ha antiemetikum hver dag under kurens lengde. Dosereduksjon for aprepitant er ikke nødvendig til eldre pasienter, til pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Merk at når aprepitant gis sammen med deksametason, må dosen av deksametason reduseres med ca. 50 %. Dette skyldes aprepitants hemmende effekt på CYP3A4 som også metaboliserer deksametason. I stedet for å gi aprepitant 125 mg første dag i ovennevnte regime, kan dette erstattes av en engangsdose med fosaprepitant 150 mg gitt som uavbrutt infusjon over 20–30 minutter. Fosaprepitant skal ikke gis intramuskulært, subkutant, som bolusinjeksjon eller som uførtynnet oppløsning. Aprepitant er ikke anbefalt til barn under 18 år pga. begrensede data om sikkerhet og effekt.

Overdosering

Se [A \(G12.5.1\)](#)

Bivirkninger

Mest hyppige bivirkninger er: forstoppelse, diaré, dyspepsi, hikke, asteni/tretthet, hodepine, svimmelhet, anoreksi, ALAT- og ASAT-stigning.

Graviditet, amming

Erfaring med bruk ved graviditet og amming mangler.

Forsiktighetsregler

Forsiktighet ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Aprepitant er selv både substrat, moderat hemmer og induktor av CYP3A4 og også induktor av CYP2C9. Bl.a. må det utvises forsiktighet ved samtidig behandling med kjemoterapeutika som selv metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. etoposid og vinorelbin). Se også om interaksjonsfare ovenfor i avsnittet [Dosering og administrasjon](#). Se også [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

Kontraindikasjoner

Skal ikke gis sammen med pimozid, terfenadin, astemozol eller cisaprid.

Informasjon til pasient

Oppmerksomhet mot en rekke mulige interaksjoner med andre legemidler, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#). Samtidig bruk av aprepitant og johannesurt bør unngås. Aprepitant kapsler må ikke brukes ved intoleranse for fruktose, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel.

Kilder

[Kvalmestillende legemidler](#)

Aprepitant SA Sykehusapotekene HF

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur	Aprepitant: 20 mg	100 ml	C		–

Emend Merck Sharp & Dohme B.V. (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, hard	Aprepitant: 80 mg	2 stk	C	b	434,70
Kapsel, hard	Aprepitant: 80 mg Aprepitant: 125 mg	2 stk 1 stk	C	b	634,40
Kapsel, hard	Aprepitant: 125 mg	5×1 stk	C		1 047,70

Ivemend Merck Sharp & Dohme B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til infusjonsvæske, oppløsning	Fosaprepitant: 150 mg	150 mg	C		742,90

L19.3. Antiemetiske og motilitetsregulerende midler

Publisert: 14.12.2015

L19.3.1. Metoklopramid

Publisert: 14.12.2015
Sist endret: 13.08.2018

Egenskaper

Har god antiemetisk effekt ved kvalme både av sentral og perifer opprinnelse. Virker på kjemoreseptortriggeren som dopaminantagonist (D2-reseptorer) og i høye doser som serotonin 5-HT₃-reseptorantagonist i tillegg til å virke som agonist på 5-HT₄-reseptoren. Stimulerer tarmmotilitet og ventrikkeløpning via blokkering av hemmende nerver, kanskje også ved acetylkolinpotensering.

Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er ca. 80 % ved peroral tilførsel og ca. 50 % ved rektal tilførsel. Metaboliseres i stor grad i leveren ved sulfatering og glukuronidering. Inaktive metabolitter. Utskilles hovedsakelig via nyrene, ca. 20 % umetabolisert. Halveringstiden er ca. 5 timer.

Indikasjoner

Voksne: Forebyggende mot og behandling av kvalme og oppkast postoperativt, samt kvalme og brekninger forårsaket av stråleterapi eller cytostatikabehandling. Tilleggsmedikasjon ved kvalme knyttet til migrene. Stimulering av melkeproduksjon. (Ikke godkjent indikasjon) *Barn:* Kvalme og brekninger pga. cytostatikabehandling.

Dosering og administrasjon

Bør tas en halv til en time før cytostatika (når metoklopramid gis peroralt). Se også [Profylakse og behandling av kvalme og brekninger \(T2.1.7\)](#). For å redusere faren for bivirkninger anbefales at metoklopramid bare brukes til korttids behandling, opp til 5 dager.

- *Voksne:* 10 mg × 3
- *Barn:* >1 år: 0,1–0,15 mg/kg kroppsvekt × 3
- Intravenøs dose gis som en bolus over minst 3 minutter.
- Maksimaldose, voksne og barn: 0,5 mg/kg kroppsvekt/døgn
- Dosereduksjon anbefales ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Spesielle forhold hos eldre/kontraindikasjoner

Dosereduksjon vurderes basert på nyre- og leverfunksjon, samt generell allmenntilstand. Se dessuten STOPP-2 i kapittel [Tabell 2 STOPP \(G24.1.2\)](#) og SPC.

Overdosering

Se [M \(G12.5.13\)](#)

Bivirkninger

Døsighet ved høye doser. Ekstrapyramidale bivirkninger, særlig ved kombinasjon med antipsykotika og hos barn/unge voksne. Særlig barn er utsatt for meget ubehagelige ekstrapyramidale bivirkninger. Muskulær uro og akutte dystonier, særlig ved høy og langvarig dosering; oftest sett hos barn og unge. Allergiske reaksjoner. Alvorlige tilfelle av alvorlige hjerte-kar-reaksjoner er registrert, inkludert hjertestans, bradykardi og QT-forlengelse.

Graviditet, amming

Graviditet: Begrenset klinisk erfaring, men tilgjengelige data gir ikke holdepunkter for teratogen effekt.

Amming: Overgang til morsmelk er liten. Sporadisk bruk under 45 mg/dag ansees som trygt. Kan øke melkeproduksjonen.

Kontraindikasjoner

- Gastrointestinal blødning, mekanisk obstruksjon eller gastrointestinal perforering hvor stimulering av den gastrointestinale motiliteten utgjør en risiko.
- Bekreftet eller mistenkt feokromocytom, på grunn av risiko for alvorlige tilfeller av hypertensjon.
- Tidligere kjente tilfeller av nevroleptisk- eller metoklopramidindusert tardiv dyskinesi.
- Epilepsi (økt anfallsfrekvens og intensitet).
- Parkinsons sykdom.
- Kombinasjon med levodopa eller dopaminerge agonister
- Tidligere kjente tilfeller av methemoglobinemi ved bruk av metoklopramid eller på grunn av NADH cytokrom b5-mangel.
- Bruk hos barn under 1 år på grunn av økt risiko for ekstrapyramidale lidelser

Forsiktighetsregler

Bør ikke brukes ved organisk tarmstenose. Forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet ved dosering til barn pga. økt tendens til ekstrapyramidale bivirkninger med akutt dystoni. Disse forsvinner ved seponering. Forsiktighet ved kombinasjon med andre legemidler som kan utløse ekstrapyramidale bivirkninger (D2-reseptorantagonister). Forsiktighet ved epilepsi. Særlig forsiktighet hos eldre pasienter, spesielt ved administrering intravenøst, hos pasienter med hjerterytmeforstyrrelser (inkludert QT-forlengelse), pasienter med ukorrigert elektrolyttforstyrrelse og pasienter som tar annen medikasjon med risiko for QT-forlengelse.

Det er sendt ut eget [Kjære helsepersonell-brev](#) (2014) om oppdatert indikasjon og dosering.

Kontroll og oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

Afipran Orifarm Healthcare A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metoklopramid: 5 mg	10×2 ml	C	b	667,40
Mikstur, oppløsning	Metoklopramid: 1 mg	250 ml	C	b	1 279,40
Tablett	Metoklopramid: 10 mg	20 stk	C	b	79,40
Tablett	Metoklopramid: 10 mg	50 stk	C	b	100,20

Metoclopramide Accord Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Metoklopramid: 10 mg	50 stk	C	b	100,20
Tablett	Metoklopramid: 10 mg	100 stk	C	b	164,10
Tablett	Metoklopramid: 10 mg	20 stk	C	b	79,40

Metoclopramide Orifarm Orifarm Generics A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Metoklopramid: 10 mg	20 stk	C	b	79,40
Tablett	Metoklopramid: 10 mg	50 stk	C	b	100,20

Primperan drank Sanofi B.V.

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, oppløsning	Metoklopramid: 5 mg	200 ml	C		–

L19.3.2. Droperidol

Publisert: 14.12.2015
Sist endret: 14.11.2017

Egenskaper

Butyrofenonderivat som er blitt benyttet som antipsykotikum i forbindelse med anestesi, og mot postoperativ kvalme og oppkast. Den antiemetiske effekt skyldes dopamin D2-reseptorblokade i kjemoreseptortriggersonen i area postrema. Også rapportert hemning av GABAA-reseptorer med relevans for anestetisk effekt.

Farmakokinetikk

Effekt av intravenøs enkeltdose etter 2–3 minutter, beroligende/sederende effekt varer normalt 2–4 timer. Metaboliseres i stor grad i leveren via CYP1A2 og CYP3A4, i mindre grad CYP2C19. Inaktive metabolitter. Eliminering hovedsakelig via metabolisme, 75 % via nyrene.

Indikasjoner

Forebygging og behandling av postoperativ kvalme og oppkast hos voksne og, som andrevalg, hos barn og ungdom. Forebygging av kvalme og oppkast induert av morfinderivater ved postoperativ pasientkontrollert smertebehandling (PCA) hos voksne.

Dosering og administrasjon

- Forebygging og behandling av postoperativ kvalme og oppkast (PONV): Voksne 0,625 mg–1,25 mg, eldre 0,625 mg, ved nedsatt lever/nyrefunksjon 0,625 mg, barn (over 2 år) og ungdom 20–50 µg/kg (maks. 1,25 mg). Anbefales ikke til barn under 2 år. Anbefales gitt 30 minutter før kirurgisk inngrep forventes avsluttet. Gjentatte doser kan gis hver 6. time etter behov.

- Forebygging av kvalme og oppkast induisert av morfinderivater ved postoperativ pasientkontrollert smertebehandling (PCA): Voksne 15–50 µg droperidol per mg morfin inntil maksimal daglig dose på 5 mg droperidol. For eldre og pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon er ikke data tilgjengelig. For barn over 2 år og ungdom er droperidol ikke indisert.

Overdosering

Se [D \(G12.5.4\)](#)

Bivirkninger

Alvorlige bivirkninger som QT-forlengelse og/eller torsade de pointes, hjerrestans og ventrikkeltakykardi er rapportert. Hyppigste bivirkninger er mild til moderat hypotensjon, takykardi, døsigheit, sedasjon, hyperaktivitet og angst. Vær for øvrig spesielt oppmerksom på risiko for ekstrapyramidale bivirkninger (dystoni, akatysi).

Graviditet, amming

Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide er begrenset, men tilgjengelige data gir ikke holdepunkter for teratogen effekt.

Amming: Opplysninger mangler. Kan teoretisk øke melkeproduksjonen ved å blokkere dopaminreseptorer og øke prolaktinnivået.

Forsiktighetsregler

Særlig aktsomhet skal utvises ved mistanke om tilstedeværelse av risikofaktorer for forlenget QT-syndrom (se [Kontraindikasjoner](#)). Brukes med forsiktighet hos pasienter med epilepsi (eller sykdomshistorie med epilepsi) og tilstander med disposisjon for epilepsi eller krampeanfall eller en anamnese med høyt alkoholinntak, og skal evalueres grundig. Ved uforklart hypertermi skal behandling umiddelbart seponeres pga. mistanke om malignt antipsykotikasyndrom.

Kontraindikasjoner

Kjent eller mistenkt forlenget QT-intervall. Legemidler som potensielt kan forlenge QT-intervallet skal ikke benyttes, f.eks. klasse I og III antiarytmika eller makrolidantibiotika (se kapittel [Kardiovaskulære sykdommer \(G11.2\)](#) og <https://crediblemeds.org>). Hypokalemi eller hypomagnesemi eller behandling med legemidler som kan utløse elektrolyttforstyrrelser (e.g. diuretika). Bradykardi (< 55 slag per minutt) og kjent samtidig behandling som fører til bradykardi. Legemidler som kan utløse ekstrapyramidale bivirkninger skal ikke benyttes (andre nevroleptika eller metoklopramid). Feokromocytom. Komatøse tilstander. Parkinsons sykdom. Alvorlig depresjon. Overfølsomhet, også overfor butyroferoner.

Informasjon til pasient

Pasienter skal ikke kjøre eller bruke maskiner de første 24 timene etter administrasjon av droperidol.

Kilder

[Kilder](#)

Dridol Substipharm

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Droperidol: 2.5 mg	10×1 ml	C		396,20

Droperidol Sintetica Sintetica GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Droperidol: 0.5 mg	10×2.5 ml	C		660,50

Droperidol arrow Arrow

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Droperidol: 2.5 mg	10×1 ml	C		–

Droperidol hikma Hikma

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Droperidol: 2.5 mg	10x1 ml	C		–

L19.4. Kilder

Kvalmestillende legemidler

Munoz M, Convenas R, Esteban F et al. 2015 The substance P/NK-1 receptor system: NK-1 receptor antagonists as anti-cancer drugs. *J. Biosci.* 2015; 40: 441–463

Jin Y, Sun W, Gu D et al. Comparative efficacy and safety of palonosetron with the first 5-HT₃ receptor antagonists for the chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2013;22:41-50.

Popovic M, Warr DG, Deangelis C, et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2014;22:1685-97.

[EMA Summary of opinion Ivemend \(fosaprepitant\) 22 March 2018](#)