

# L8 Legemidler ved hjerte- og karsykdommer

Publisert: 25.01.2017

Geir Øystein Andersen og Finn Olav Levy

## Innhold

L8.1	Diuretika. Kalium/magnesium .....	s.2	L8.6.1.5	Lisinopril–hydroklortiazid .....	s.71
L8.1.1	Tiazider.....	s.2	L8.6.1.6	Perindopril .....	s.72
L8.1.1.1	Bendroflumetiazid (ev. med kalium) .....	s.4	L8.6.1.7	Ramipril .....	s.73
L8.1.1.2	Hydroklortiazid .....	s.5	L8.6.1.8	Zofenopril .....	s.74
L8.1.2	Tiazidlignende diuretika.....	s.6	L8.6.1.9	Zofenopril–hydroklortiazid .....	s.74
L8.1.2.1	Metolazon .....	s.6	L8.6.2	Angiotensin II-reseptorantagonister.....	s.75
L8.1.3	Slyngediuretika.....	s.7	L8.6.2.1	Eprosartan .....	s.76
L8.1.3.1	Furosemid .....	s.8	L8.6.2.2	Eprosartan–hydroklortiazid .....	s.77
L8.1.3.2	Bumetanid .....	s.9	L8.6.2.3	Irbesartan .....	s.77
L8.1.4	Kalium-, magnesiumsparende diuretika.....	s.11	L8.6.2.4	Irbesartan–hydroklortiazid .....	s.78
L8.1.4.1	Amilorid–hydroklortiazid .....	s.11	L8.6.2.5	Kandesartan .....	s.79
L8.1.4.2	Aldosteronantagonister.....	s.13	L8.6.2.6	Kandesartan–hydroklortiazid .....	s.80
L8.1.4.2.1	Eplerenon .....	s.13	L8.6.2.7	Losartan .....	s.82
L8.1.4.2.2	Kanrenoat .....	s.14	L8.6.2.8	Losartan–hydroklortiazid .....	s.83
L8.1.4.2.3	Spironolakton .....	s.15	L8.6.2.9	Olmesartan .....	s.84
L8.1.5	Kalium. Magnesium.....	s.16	L8.6.2.10	Olmesartan–amlodipin .....	s.85
L8.1.5.1	Kalium .....	s.16	L8.6.2.11	Olmesartan–hydroklortiazid .....	s.85
L8.1.5.2	Magnesium .....	s.18	L8.6.2.12	Olmesartan–amlodipin–hydroklortiazid .....	s.86
L8.2	Adrenerge betareseptorantagonister....	s.21	L8.6.2.13	Telmisartan .....	s.86
L8.2.1	Ikke-selektive betareseptorantagonister .....	s.25	L8.6.2.14	Telmisartan–hydroklortiazid .....	s.87
L8.2.1.1	Propranolol .....	s.25	L8.6.2.15	Valsartan .....	s.88
L8.2.1.2	Sotalol .....	s.28	L8.6.2.16	Valsartan–hydroklortiazid .....	s.89
L8.2.1.3	Timolol .....	s.29	L8.6.3	Reninhemmer .....	s.90
L8.2.2	Selektive beta-1-reseptorantagonister .....	s.31	L8.6.3.1	Aliskiren .....	s.90
L8.2.2.1	Atenolol .....	s.31	L8.6.4	.....	s.91
L8.2.2.2	Betaksolol .....	s.32	L8.7	Sympatikushemmere.....	s.93
L8.2.2.3	Bisoprolol .....	s.33	L8.7.1	Metyldopa .....	s.93
L8.2.2.4	Bisoprolol–hydroklortiazid .....	s.34	L8.7.2	Moksonidin .....	s.94
L8.2.2.5	Esmolol .....	s.35	L8.7.3	Klonidin .....	s.96
L8.2.2.6	Metoprolol .....	s.35	L8.8	Nepriylsinhemmere .....	s.99
L8.2.2.7	Nebivolol .....	s.39	L8.8.1	Sakubitril-valsartan .....	s.99
L8.2.2.8	Nebivolol–hydroklortiazid .....	s.39	L8.9	Kardilaterende midler .....	s.101
L8.3	Adrenerge alfa-1/betareseptorantagonister .....	s.40	L8.9.1	Vasodilaterende antihypertensiva .....	s.101
L8.3.1	Karvedilol .....	s.41	L8.9.1.1	Hydralazin .....	s.101
L8.3.2	Labetalol .....	s.42	L8.9.1.2	Dihydralazin .....	s.103
L8.4	Adrenerge alfa-1reseptorantagonister..	s.43	L8.9.1.3	Nitroprussid .....	s.103
L8.4.1	Doksazosin .....	s.44	L8.9.2	Organiske nitrater.....	s.104
L8.4.2	Alfuzosin .....	s.45	L8.9.2.1	Glyseryltrinitrat .....	s.106
L8.4.3	Tamsulosin .....	s.46	L8.9.2.2	Isosorbiddinitrat .....	s.108
L8.4.4	Tamsulosin-solifenacin .....	s.47	L8.9.2.3	Isosorbidmononitrat .....	s.108
L8.4.5	Terazosin .....	s.48	L8.9.3	Guanylylsyklase-stimulatorer .....	s.110
L8.5	Kalsiumantagonister.....	s.49	L8.9.3.1	Riociguat .....	s.110
L8.5.1	Dihydropyridiner.....	s.50	L8.9.4	Endotelinreseptorantagonister .....	s.111
L8.5.1.1	Amlodipin .....	s.50	L8.9.4.1	Ambrisentan .....	s.111
L8.5.1.2	Amlodipin–valsartan .....	s.52	L8.9.4.2	Bosentan .....	s.113
L8.5.1.3	Amlodipin–valsartan–hydroklortiazid ...	s.53	L8.9.4.3	Macitentan .....	s.114
L8.5.1.4	Felodipin .....	s.54	L8.9.5	Fosfodiesterase 5-hemmere.....	s.115
L8.5.1.5	Isradipin .....	s.56	L8.9.5.1	Avanafil .....	s.116
L8.5.1.6	Lerkanidipin .....	s.56	L8.9.5.2	Sildenafil .....	s.117
L8.5.1.7	Lerkanidipin-enalapril .....	s.58	L8.9.5.3	Tadalafil .....	s.118
L8.5.1.8	Nifedipin .....	s.58	L8.9.5.4	Vardenafil .....	s.120
L8.5.1.9	Nimodipin .....	s.60	L8.9.6	Andre vasodilaterende midler .....	s.120
L8.5.2	Benzotiazepiner .....	s.61	L8.9.6.1	Prostasylkliner og andre IP- prostanoidreseptoragonister.....	s.120
L8.5.2.1	Diltiazem .....	s.61	L8.9.6.1.1	Epoprostenol .....	s.121
L8.5.3	Fenylalkylaminer .....	s.63	L8.9.6.1.2	Iloprost .....	s.122
L8.5.3.1	Verapamil .....	s.63	L8.9.6.1.3	Seleksipag .....	s.123
L8.6	Midler med virkning på renin– angiotensinsystemet.....	s.65	L8.9.6.1.4	Treprostinil .....	s.124
L8.6.1	Angiotensinkonverterende enzymhemmere .....	s.65	L8.9.6.2	Pentoksyfyllin .....	s.125
L8.6.1.1	Enalapril .....	s.68	L8.10	Adrenerge agonister.....	s.126
L8.6.1.2	Enalapril–hydroklortiazid .....	s.69	L8.10.1	Endogene katekolaminer .....	s.127
L8.6.1.3	Kaptopril .....	s.69	L8.10.1.1	Adrenalin .....	s.127
L8.6.1.4	Lisinopril .....	s.70	L8.10.1.2	Noradrenalin .....	s.131
			L8.10.1.3	Dopamin .....	s.132
			L8.10.2	Syntetiske adrenerge agonister .....	s.134
			L8.10.2.1	Dobutamin .....	s.134
			L8.10.2.2	Efedrin .....	s.135

L8.10.2.3	Etilefrin .....	s.137	L8.15.1.2	Fluvastatin .....	s.167
L8.10.2.4	Fenylefrin .....	s.137	L8.15.1.3	Lovastatin .....	s.167
L8.10.2.5	Isoprenalin .....	s.139	L8.15.1.4	Pravastatin .....	s.168
L8.10.2.6	Midodrin .....	s.140	L8.15.1.5	Rosuvastatin .....	s.169
L8.11	Hjerteglykosider .....	s.141	L8.15.1.6	Simvastatin .....	s.170
L8.11.1	Digitalisglykosider.....	s.141	L8.15.1.7	Ezetimib–atorvastatin .....	s.172
L8.11.1.1	Digoksin .....	s.143	L8.15.1.8	Ezetimib–simvastatin .....	s.172
L8.11.1.2	Digitoksin .....	s.145	L8.15.2	Resiner.....	s.173
L8.12	Andre hjertestimulerende midler .....	s.146	L8.15.2.1	Kolestipol .....	s.174
L8.12.1	Levosimendan .....	s.146	L8.15.2.2	Kolestyramin .....	s.174
L8.13	Antiarytmika.....	s.147	L8.15.2.3	Kolesevelam .....	s.175
L8.13.1	Antiarytmika klasse Ia .....	s.148	L8.15.3	Fibrater .....	s.176
L8.13.1.1	Disopyramid .....	s.148	L8.15.3.1	Gemfibrozil .....	s.176
L8.13.2	Antiarytmika klasse Ib.....	s.149	L8.15.3.2	Fenofibrat .....	s.177
L8.13.2.1	Lidokain .....	s.150	L8.15.4	Legemidler rettet mot PCSK9 .....	s.179
L8.13.2.2	Meksiletin .....	s.150	L8.15.4.1	PCSK9-hemmere.....	s.179
L8.13.3	Antiarytmika klasse Ic .....	s.151	L8.15.4.1.1	Alirokumab.....	s.179
L8.13.3.1	Flekainid .....	s.151	L8.15.4.1.2	Evolokumab.....	s.180
L8.13.4	Antiarytmika klasse II.....	s.154	L8.15.4.2	siRNA-basert hemning av PCSK9 .....	s.181
L8.13.5	Antiarytmika klasse III.....	s.154	L8.15.4.2.1	Inklisiran.....	s.181
L8.13.5.1	Amiodaron .....	s.154	L8.15.5	Fettsyreestere med triglyseridsenkende effekt .....	s.182
L8.13.5.2	Dronedaron .....	s.156	L8.15.5.1	Omega-3-fettsyreestere .....	s.182
L8.13.5.3	Ibutilid .....	s.158	L8.15.6	Ezetimib .....	s.183
L8.13.6	Antiarytmika klasse IV.....	s.159	L8.15.7	Nikotinsyre .....	s.185
L8.13.7	Andre antiarytmika.....	s.159	L8.16	Legemidler mot kardial amyloidose....	s.186
L8.13.7.1	Adenosin .....	s.159	L8.16.1	.....	s.186
L8.13.7.2	Vernakalant .....	s.160	L8.17	Hjertemyosinhemmere.....	s.188
L8.14	Andre legemidler med hjertefrekvenssenkende effekt .....	s.162	L8.17.1	Mavakamten.....	s.188
L8.14.1	Ivabradin .....	s.162	L8.18	Tabeller.....	s.190
L8.15	Serum-lipidsenkende midler .....	s.164	L8.19	Kilder.....	s.195
L8.15.1	Statiner.....	s.164			
L8.15.1.1	Atorvastatin .....	s.165			

## L8.1. Diuretika. Kalium/magnesium

Publisert: 25.01.2017

### L8.1.1. Tiazider

Publisert: 25.01.2017

#### Egenskaper

Øker utskillelsen av vann, natrium og klorid ved å hemme reabsorpsjon av natrium og klorid i proksimale del av distale tubuli. Utskillelsen av kalium og magnesium økes også, mens utskillelsen av kalsium og urinsyre reduseres. Metabolsk alkalose kan sees ved kronisk tiazidbehandling og kan motvirkes ved tilskudd av kaliumklorid. Den diuretiske effekten avtar sterkt ved betydelig redusert nyrefunksjon (kreatininclearance < 30–50 ml/minutt svarende til kreatinin > ca. 150–200 µmol/l), men midlene kan anvendes ved moderat reduksjon av nyrefunksjon. Ved avansert nyresvikt benyttes i stedet slyngediuretika, selv om enkelte nyere studier viser tilleggseffekt av tiazider i form av økt natriumutskillelse og blodtrykkssenkning, også ved mer avansert nyresvikt. Alle tiazider antas å ha prinsipielt samme virkninger. De skiller seg fra hverandre først og fremst ved forskjeller i dose og virkningstid. Den blodtrykkssenkende virkningen skyldes både den diuretiske effekt med reduksjon i plasmavolum og hjerteminuttvolum, samt vasodilatasjon som synes å ha en kompleks virkningsmekanisme. I symptomatisk behandling av hjertesvikt vil en vanligvis starte med slyngediuretika, men et tiazid i kombinasjon med et slyngediuretikum kan være effektivt ved behandlingsresistente ødemer.

#### Farmakokinetikk

Se Tabell 1 [Tabell 1 Diuretika. Farmakokinetiske egenskaper](#).

#### Indikasjoner

Hypertensjon. Hjertesvikt. Ødemer. Diabetes insipidus. Profylakse mot residiverende kalsiumoksalatstein (enkelte preparater). Tilleggsbehandling til slyngediuretikum og hemmer av renin-angiotensin-systemet ved terapieresistente ødemer ved hjertesvikt (kombinasjonsbehandling forutsetter tett oppfølging av personell med særlig erfaring med hjertesviktbehandling).

## Dosering og administrasjon

Tiazider skal gis i den lavest mulige dosen som gir tilfredsstillende blodtrykkssenkende effekt. Den terapeutiske effekt oppnås ved lave til moderate doser. Ved doseøkning utover dette øker bivirkningsrisikoen raskt uten at den terapeutiske effekt øker tilsvarende.

## Overdosering

Se G12 T (G12.5.20)

## Bivirkninger

Svimmelhet, hodepine. Hypokalemi, magnesiumtap, hyponatremi, hypokloremi og kalsiumretensjon. Metabolsk alkalose, som synes å være assosiert med hypokalemi og dehydrering, kan motvirkes med kaliumtilskudd og ev. volumkorreksjon. Urinsyreøkning og ev. urinsyregiktanfall. Elektrolyttforstyrrelser er et relativt lite problem ved behandling med lave doser hos stabile pasienter. Elektrolyttforstyrrelser opptrer lettere ved alvorlig hjertesvikt (induksjon av sekundær hyperaldosteronisme). Ved å kombinere et tiazid-diuretikum med ACE-hemmer, angiotensin II reseptorantagonist, amilorid eller aldosteronantagonist reduseres faren for hypokalemi. Kaliumtilskudd kan gis, men normalt ikke samtidig med et kaliumsparende diuretikum, ACE-hemmer eller angiotensin II reseptorantagonist over lengre tid. Magnesiumtilskudd kan være aktuelt, særlig ved terapieresistent hypokalemi. Diuretikaindusert hypovolemi er en alvorlig bivirkning, særlig hos eldre. Tiazidbruk er assosiert med lett økning i fastende blodglukose, nedsatt glukosetoleranse, ev. manifestering av en latent diabetes. Økningen er mindre ved bruk av lave doser. Hos enkelte pasienter sees økning i serum-triglyseridnivået og lett økning av kolesterol, særlig ved vektøkning. De metabolske bivirkningene er imidlertid oftest uten klinisk betydning ved så lave tiaziddoser som svarende til 12,5 mg hydroklortiazid daglig eller mindre. Tretthet og impotens sees sjelden ved lave doser, men av og til ved litt større doser. Andre bivirkninger er gastrointestinale plager (kvalme, obstipasjon og diaré), allergiske reaksjoner, trombocytopeni, nøytropeni, eosinofili og parestesier.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Diuretika kan gi væske- og elektrolyttforstyrrelser som i uttalte tilfeller kan true placental sirkulasjon og forstyrre fosterets elektrolyttbalanse. Ved de lave doser som i dag anbefales, kan det ikke påvises noen ugunstig effekt på fosteret. Diuretika skal ikke brukes ved preeklampsi (hypovolemisk) eller der det er mistanke om vekstrestriksjon. *Amming:* Overgang til morsmelk er liten til moderat. Kan hemme melkeproduksjonen ved høye doser. Tilbakeholdenhet anbefales ved langtidsbehandling og ved høye doser.

## Forsiktighetsregler

Ved betydelig nedsatt nyrefunksjon svekkes virkningen av tiazider. Ved kreatinin > 150–200 µmol/l (kreatininclearance < 30–50 ml/minutt) brukes slyngediuretika. Diabetes mellitus (kan gi økt behov for insulin og perorale antidiabetika). Nedsatt glukosetoleranse. Hyperkalsemi (primær hyperparatyreoidisme). Hyperurikemi. Hypertensjon i svangerskap.

## Kontraindikasjoner

Sterkt nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Refraktær hypokalemi, hypomagnesemi, hyperkalsemi. Symptomgivende hyperurikemi. Preeklampsi. Overfølsomhet mot tiazider og beslektede sulfonamider.

## Kontroll, oppfølging

Kreatinin, GFR, kalium, natrium, magnesium, glukose og urinsyre måles ved oppstart, etter 4–6 uker og minimum en gang årlig hos stabile pasienter. Ved utvikling av hypokalemi under tiazidbehandling av hypertensjon anbefales det å gi tillegg av ACE-hemmer, angiotensin II-reseptorantagonist eller et kaliumsparende diuretikum, alternativt ekstra kaliumtilskudd. Kalium- og magnesiummangel foreligger ofte samtidig (Serum-magnesium er ikke nødvendigvis representativ for kroppens magnesiumbalanse. Lave nivåer indikerer magnesiummangel, mens normale serumnivåer ikke utelukker intracellulær mangel). Ved terapieresistent hypokalemi bør det derfor i tillegg til kalium også gis magnesiumtilskudd (5–15 mmol daglig). Se også ....

## Informasjon til pasient

Tiazider bør tas om morgenen. En liten økning i vannlating kan forekomme, men er sjelden et klinisk problem. Saltreduksjon i kosten kan gi en betydelig tilleggseffekt på blodtrykket. Ferske grønnsaker og frukt gir kaliumtilskudd.

### L8.1.1.1. Bendroflumetiazid (ev. med kalium)

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner, kontroll, oppfølging** samt **informasjon til pasient**, se [Tiazider](#)

#### Egenskaper

Tiazid som virker diuretisk og antihypertensivt. Finnes også i kombinasjon med kaliumklorid.

#### Farmakokinetikk

Se Tabell 1 [Tabell 1 Diuretika. Farmakokinetiske egenskaper](#). Biotilgjengeligheten er opptil 100 % ved peroral tilførsel. Elimineres fortrinnsvis (ca. 70 %) ved metabolisme. Ca. 30 % utskilles uendret via nyrene. Halveringstiden er 3–9 timer. Effekten inntreter etter ca. 2 timer og varer 10–16 timer.

#### Indikasjoner

Hypertensjon. Hjertesvikt. Profylaktisk ved residiverende kalsiumoksalatsteiner i urinveier. Bør aldri gis alene som behandling av hjertesvikt, men kombineres med en hemmer av renin-angiotensin-systemet og vanligvis slyngediuretika.

#### Dosering og administrasjon

Laveste effektive dose etterstrebes.

- Hjertesvikt, hypertoni*: 1,25–5 mg om morgenen
- Profylaktisk ved residiverende kalsiumoksalatsteiner*: 2,5 mg × 2

#### Overdosering

Se G12 B ([G12.5.2](#))

#### Bendroflumethiazide wockhardt Wockhardt Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bendroflumetiazid: 2.5 mg	28 stk	C		–

#### Bendroza Teva B.V. Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bendroflumetiazid: 1.25 mg Kaliumklorid: 573 mg	100 stk	C		–

#### Centyl Mite Med Kaliumklorid Karo Pharma AB (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bendroflumetiazid: 1.25 mg Kaliumklorid: 573 mg	100 stk	C	b	145,10

#### Centyl med kaliumklorid Karo Pharma AB (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bendroflumetiazid: 2.5 mg Kaliumklorid: 573 mg	100 stk	C	b	252,40

#### Centyl mite med kaliumklorid Karo Pharma AB Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bendroflumetiazid: 1.25 mg	100 stk	C		–

**Centyl mite med kaliumklorid** Karo Pharma AB  
 Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke	R.gr.	Ref.	Pris
	Kaliumklorid: 573 mg			

### L8.1.1.2. Hydroklortiazid

Publisert: 25.01.2017  
 Sist endret: 02.05.2018

Vedrørende **bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner, kontroll, oppfølging** samt **informasjon til pasient**, se [Tiazider](#)

#### Egenskaper

Tiazid som virker diuretisk og antihypertensivt. Finnes også i kombinasjon med amilorid, ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister.

#### Farmakokinetikk

Se Tabell 1 [Tabell 1 Diuretika. Farmakokinetiske egenskaper](#). Biotilgjengeligheten er 60–80 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres i svært liten grad. Elimineres hovedsakelig uendret via nyrene, aktiv tubulær sekresjon. Halveringstiden er 6–13 timer. Effekten inntreter etter ca. 2 timer og varer 10–12 timer.

#### Indikasjoner

Hypertensjon. Hjertesvikt. Profylaktisk ved residiverende kalsiumoksalatsteiner i urinveier. Bør aldri gis alene som behandling av hjertesvikt, men kombineres med en hemmer av renin-angiotensin-systemet og vanligvis slyngediuretika.

#### Dosering og administrasjon

Laveste effektive dose etterstrebes. Dosen tas helst tidlig på dagen, helst etter måltid.

- a) *Hjertesvikt:*
- Voksne: 12,5–25 mg hver eller hver annen dag
  - Barn:
    - Under 6 måneder: Opptil 3,5 mg/kg kroppsvekt/døgn fordelt på to doser
    - Over 6 måneder: 2,5 mg/kg/døgn fordelt på to doser
- b) *Hypertensjon* 12,5–25 mg daglig
- c) *Profylaktisk ved residiverende kalsiumoksalatsteiner:* 25 mg × 2

#### Overdosering

Se G12 [H \(G12.5.8\)](#)

**Esidrex** Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Hydroklortiazid: 25 mg	100 stk	C	b	112,40

**Hydrochlorothiazide Orifarm** Orifarm Generics (3)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Hydroklortiazid: 25 mg	100 stk	C	b	112,40

**Hydroklortiazid SA** Sykehusapotekene HF

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur	Hydroklortiazid: 1 mg	100 ml	C		–
Mikstur	Hydroklortiazid: 5 mg	100 ml	C		–

**Hydromed** Medilink A/S (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Hydroklortiazid: 12.5 mg	100 stk	C	b	179,70

## L8.1.2. Tiazidlignende diuretika

Publisert: 20.05.2021

### L8.1.2.1. Metolazon

Publisert: 20.05.2021

#### Egenskaper

Sulfonamid med tiazidlignende diuretisk effekt, hemmer reabsorpsjon av natrium og klorid (hemmer natrium-klor symporter) primært i distale tubuli, fører til økt utskillelse av natrium og vann, men sekundært også kalium-, magnesium- og hydrogenioner. Den diuretiske effekten beholdes også ved nedsatt nyrefunksjon. Synergistisk effekt i kombinasjon med slyngediuretika (hemmer natriumreabsorpsjon i forskjellige deler av nefronet).

#### Farmakokinetikk

God peroral absorpsjon (ca. 65 %). Den diuretiske effekten inntreter etter ca. 1 time, halveringstid 8–14 timer, utskilles primært i urin (80 %), resten metaboliseres.

#### Indikasjoner

Ødemer hos nyresviktpasienter. Resistente ødemer hos hjertesviktpasienter i kombinasjon med slyngediuretika.

#### Dosering og administrasjon

Startdose 2,5 mg x 1. Kan økes til 10 mg x 1.

#### Bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger, hyppigst diaré og kvalme. Hypovolemi. Ortostatisk hypotensjon, svimmelhet og hodepine. Elektrolyttforstyrrelser (hyponatremi, hypokalemi, hypokloremisk alkalose, hypomagnesemi, hypofosfatemi). Hyperglykemi. Muskelkramper. Mindre vanlig forekommer beinmargsaffeksjon med levkopeni, urinsyregikt, eksantem og hyperkalsemi. Angioødem kan forekomme, men er sjelden.

#### Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* Erfaring med bruk hos ammende mangler. Ukjent om metolazon kan redusere melkeproduksjonen pga. sterk diurese. Andre diuretika anbefales fortrinnsvis til ammende.

#### Forsiktighetsregler

Forsiktig bruk hos eldre pasienter med hypovolemi og hypotensjon. Måling av elektrolytter, særlig kalium, må utføres regelmessig. Sulfonamidderivater kan utløse synsfeltsutfall og trangvinkelglaukom.

#### Kontraindikasjoner

Overfølsomhet for sulfonamider eller tiazider. Hypokalemi. Anuri. Alvorlig leversvikt.

#### Informasjon til pasient

Bør tas til samme tid og sammen med mat. Kan deles.

**Metolazon** Abcur AB (2)

**Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.**

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Metolazon: 5 mg	100 stk	C		–

**Metolazon Abcur** Abcur AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Metolazon: 5 mg	100 stk	C	b	2 267,50

## L8.1.3. Slyngediuretika

Publisert: 25.01.2017

### Egenskaper

Legemidler med raskt innsettende, kraftig og kortvarig diuretisk virkning. Virker ved å hemme kotransportøren som er ansvarlig for reabsorpsjonen av natrium, kalium og klorid i den oppadstigende del av Henles sløyfe. Dette gir også økt utskillelse av kalsium og magnesium. Slyngediuretika gir relativt raskt en venedilatasjon som reduserer venøs tilbakestrøm til hjertet, dvs. reduserer preload og dermed hjertets fylning og arbeid. Den diuretiske virkningen er langt kraftigere enn tiazidene, og effekten reduseres i mindre grad av nedsatt nyrefunksjon, selv om det da kreves større doser for å oppnå tilsiktet diurese. Det er god korrelasjon mellom dose og effekt. I motsetning til tiazidene øker slyngediuretika kalsiumutskillelsen. Gir hypoton urin i motsetning til tiazider. Den gunstige effekten av slyngediuretika ved lungeødem skyldes først venedilatasjon med reduksjon av fylningstrykk i hjertet, dernest den diuretiske effekten. Bumetanid kan ha en bedre effekt enn furosemid ved kreatinin > 300 µmol/l. Ved refraktære ødemer hos pasienter med nyre og/eller hjertesvikt kan bumetanid være mer effektivt, antagelig på grunn av bedre biotilgjengelighet etter peroral administrasjon. Slyngediuretika vil, særlig i høye doser, stimulere renin-angiotensin-systemet, og bruk ved hjertesvikt bør derfor alltid kombineres med ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorantagonist.

### Farmakokinetikk

Diuretisk effekt inntre i løpet av 30–60 minutter ved peroralt inntak, ved intravenøs tilførsel i løpet av få minutter. Virkningstiden er kort for tabletter, 4–6 timer (se tabell 1 [Tabell 1 Diuretika. Farmakokinetiske egenskaper](#)) og ca. 12 timer for depotkapsler. Ved peroral administrasjon er absorpsjonen av bumetanid mer forutsigbar enn av furosemid, og bumetanid vil ofte velges ved peroral behandling av pasienter med uttalte ødemer.

### Indikasjoner

Hjertesvikt. Nyresvikt, for å opprettholde diuresen. Hypertensjon komplisert med hjertesvikt, særlig ved ødemer, men ACE-hemmere er primærvalg ved denne tilstanden. Hypertensjon ved nyresvikt (i kombinasjon med ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorantagonist). Slyngediuretika egner seg ikke ved behandling av mild og moderat ukomplisert hypertensjon pga. den kraftige diuretiske effekten. Ødemer av annen genese (OBS! skal utredes). Adjuvant behandling (intravenøst) ved malign hypertensjon ved samtidig væskeretensjon. Morbus Ménière ...

### Dosering og administrasjon

Laveste effektive dose bør alltid brukes. Behandlingen er først og fremst symptomatisk, og spesielt ved hjertesvikt kan den gjerne være intermitterende. Doseringen bør tilpasses endringer i pasientens væsketilførsel og symptomer. Dosen bør f.eks. reduseres ved samtidig feber eller væske- og elektrolytttap, f.eks. i forbindelse med gastroenteritt.

### Bivirkninger

Hypokalemi, hypokloremi, hypomagnesemi og hypokalsemi. Elektrolyttforstyrrelsene kan gi alvorlig ventrikulær arytmi og plutselig død. Hyppigheten tiltar ved økende dose. Retensjon av urinsyre. Nedsatt glukosetoleranse (sjelden) som synes å være relatert til hypokalemi. Allergiske hudreaksjoner, vaskulitt, trombocytopeni. Gastrointestinalt besvær. Hypokalemi, hypomagnesemi og hypokloremi kan motvirkes ved å bruke lav dose og ved kombinasjon med amilorid, aldosteronantagonist, ACE hemmer eller angiotensin II reseptorantagonist. Kaliumtilskudd er lite effektivt. Metabolsk alkalose, som synes å være assosiert med hypokalemi og dehydrering. Blodtrykksfall, ev. sirkulasjonskollaps kan sees ved intravenøs injeksjon av slyngediuretika, spesielt hos dehydrerte pasienter. Hyponatremi med salttapsyndrom (dilution og depletion syndrom) forekommer ved langvarig bruk og store doser av slyngediuretika og/eller tiazider, kombinert med kalium, magnesiumsparende diuretika. Diuretikainduert hypovolemi er en alvorlig bivirkning, særlig hos eldre, og kan forverre/utløse nyresvikt. Mange har hypovolemi kombinert med perifere ødemer. Økning av serumtriglyserider og lett økning av LDL og total kolesterol kan sees hos enkelte pasienter, særlig ved vektøkning. Den kliniske betydningen er usikker. Øresus og hørselsnedsettelse kan sees ved høye plasmakonsentrasjoner, særlig hos pasienter med redusert nyrefunksjon som behandles med intravenøs infusjon av høye doser. Problemet ser ut til å være noe mindre ved bruk av bumetanid enn furosemid.

### Graviditet, amming

*Graviditet:* Diuretika kan gi elektrolyttforstyrrelser og redusert placentaperfusjon. Skal ikke brukes ved preeklampsi (hypovolemi). Se også [D \(G7.1.4\)](#). *Amming:* Bruk av høye doser i lengre tid frarådes ved amming. Kan hemme melkeproduksjonen.

## Forsiktighetsregler

Hypokalemi, hyponatremi. Hypovolemi. Alvorlig leversvikt (nedsetter ammoniakkskillelsen). Tidligere urinsyregikt eller forhøyet serum-urinsyre (> 500–600 µmol/l). Tillegg av allopurinol overveies.

## Kontraindikasjoner

Alvorlig leversvikt. Anuri ved nyresvikt. Hypovolemi.

## Spesielle forhold hos eldre/kontraindikasjoner

Se...

## Kontroll og oppfølging

Kreatinin, GFR, kalium, natrium, magnesium, glukose og urinsyre måles ved oppstart/doseendring, etter 4–6 uker og 1–2 ganger årlig hos stabile pasienter. Ved urinsyre > 500–600 µmol/l bør slyngediuretikum kombineres med urinsyrereduserende behandling. Ved kalium < 3,0 mmol/l må primær hyperaldosteronisme mistenkes. Alle hjertesviktspasienter som behandles med slyngediuretikum bør i tillegg få en ACE-hemmer eller en angiotensin II-reseptorantagonist samt en betareseptorantagonist. I tillegg kan en aldosteronantagonist vurderes ved vedvarende symptomer og særlig ved samtidig hypokalemi. (Se ...) Dette krever nøye oppfølging pga. risiko for alvorlig hyperkalemi. Kalium- og magnesiummangel foreligger ofte samtidig (Serum-magnesium er ikke nødvendigvis representativ for kroppens magnesiumbalanse. Lave nivåer indikerer magnesiummangel, mens normale serumnivåer ikke utelukker intracellulær mangel). Ved terapieresistent hypokalemi bør det derfor i tillegg til kalium også gis magnesiumtilskudd (5–15 mmol daglig). Ved nedsatt nyrefunksjon skal det vanligvis ikke gis kaliumtilskudd; i alle fall må stor forsiktighet utvises og hyppige elektrolyttkontroller foretas. Se også ...

## L8.1.3.1. Furosemid

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 20.10.2017

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner** samt **kontroll og oppfølging**, se [Slyngediuretika](#)

## Farmakokinetikk

Se Tabell 1 [Tabell 1 Diuretika. Farmakokinetiske egenskaper](#). Biotilgjengeligheten er 60–70 % ved peroral tilførsel. Absorpsjonen er rask, men med stor individuell variasjon. Det er ingen direkte relasjon mellom plasmanivå og terapeutisk effekt. Elimineres både ved metabolisme (ca. 35 %) og ved utskillelse gjennom nyrene (ca. 65 %). Metabolismen foregår fortrinnsvis i nyrene. Metabolittenes aktivitet er ikke klarlagt. Halveringstiden er ca. 1,5 time.

## Dosering og administrasjon

- a) Voksne:
  - a) *Hjertesvikt*:
    - a) Peroralt: 20–120 mg daglig. Høyere doser sjelden nødvendig hvis normal nyrefunksjon. Depotkapsler 30–120 mg daglig. Ved alvorlig nyresvikt: 250–1000 mg per døgn. Bør fordeles på to eller flere doser.
    - b) Parenteralt: Ved intravenøs injeksjon bør første dose være lav (5–20 mg) til moderat (20–40 mg) inntil individuell følsomhet er kjent (særlig ved hypotensjon, risiko for ytterligere blodtrykksfall). Injeksjonen bør skje langsomt.
  - b) *Hypertensjon*: Depotkapsel 30–60 mg daglig.
  - c) *Malign hypertensjon*: Ved samtidig væskeretensjon: Initialt 40 mg intravenøst.
  - d) *Ødemer*: 20–40 mg/døgn, ev. 20–40 mg med 6–8 timer intervall til tilfredsstillende effekt.
- b) Barn:
  - a) Peroralt: 2–3 mg/kg kroppsvekt/døgn fordelt på to doser.
  - b) Parenteralt (intravenøst, intramuskulært): 0,5–2 mg/kg/døgn fordelt på to doser. Intravenøs injeksjon bør skje langsomt (10–15 minutter).

Behandling med tabletter 250 mg og 500 mg bør startes i sykehus eller av spesialist i indremedisin.

## Overdosering

Se G12 F (G12.5.6)

## Kontroll, oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)



**Diural** Teva B.V.

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Dråper, oppløsning	Furosemid: 10 mg	30 ml	C		–
Dråper, oppløsning	Furosemid: 10 mg	30 ml	C	b	343,30

**Furix** Orifarm Healthcare A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Furosemid: 10 mg	10×5×25 ml	C	b	2 952,-
Injeksjonsvæske, oppløsning	Furosemid: 10 mg	10×5×2 ml	C	b	619,50
Tablett	Furosemid: 20 mg	100 stk	C	b	80,70
Tablett	Furosemid: 40 mg	100 stk	C	b	80,70
Tablett	Furosemid: 500 mg	100 stk	C	b	455,10

**Furix Retard** Orifarm Healthcare A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotkapsel, hard	Furosemid: 30 mg	100 stk	C	b	122,-

**Furosemid** Orion Corporation Orion Pharma

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Furosemid: 20 mg	100 stk	C	b	80,70
Tablett	Furosemid: 40 mg	100 stk	C	b	80,70
Tablett	Furosemid: 500 mg	5×20 stk	C	b	455,10
Tablett	Furosemid: 500 mg	100 stk	C	b	455,10

**Furosemide Kalceks** AS Kalceks

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning	Furosemid: 10 mg	50×2 ml	C		619,50

**Lasix Prolongatum** Sanofi

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotkapsel, hard	Furosemid: 30 mg	30 stk	C		–

**Lasix Retard** Sanofi-aventis Norge (3)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotkapsel, hard	Furosemid: 30 mg	100 stk	C	b	122,-

**L8.1.3.2. Bumetanid**

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner** samt **kontroll og oppfølging**, se [Slyngediuretika](#)

### Farmakokinetikk

Se Tabell 1 [Tabell 1 Diuretika. Farmakokinetiske egenskaper](#). Biotilgjengeligheten er opptil 100 % ved peroral tilførsel. Elimineres både ved metabolisme (ca. 40 %) og ved utskillelse via nyrene (ca. 60 %). Inaktive metabolitter. Halveringstiden er 1–2 timer.

### Dosering og administrasjon

- a) Voksne:
- Hjertesvikt*: Peroralt: 0,5–2 mg daglig
  - Ved nyresvikt og alvorlig hjertesvikt*: Peroralt: 2,5–5(–10) mg × 2
  - Akutt lungeødem*: Parenteralt: 1–2 mg i.v., ev. gjentatt etter 10–15 minutter
  - Akutt nyresvikt*: Parenteralt: 6,25–12,5 mg langsomt i.v., ev. over 1–2 timer
  - Malign hypertensjon*: Ved samtidig væskeretensjon: 1–4 mg i.v.
- b) Barn, peroralt: 25 µg/kg kroppsvekt, maksimalt 1 mg en gang daglig. Kan ev. øke til 2–3 ganger daglig

Behandling med tablett 5 mg bør startes i sykehus eller av spesialist i indremedisin.

### Overdosering

Se G12 B ([G12.5.2](#))

### Kontroll og oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

#### Bumetanide teva Centrafarm

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bumetanid: 1 mg	30 stk	C		–

#### Burinex Karo Pharma AB (1)

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Bumetanid: 0.5 mg	5×4 ml	C	b	102,30
Tablett	Bumetanid: 1 mg	100 stk	C	b	189,30
Tablett	Bumetanid: 1 mg	100 stk	C		–
Tablett	Bumetanid: 1 mg	30 stk	C		–
Tablett	Bumetanid: 2 mg	100 stk	C	b	635,20
Tablett	Bumetanid: 2 mg	100 stk	C		–
Tablett	Bumetanid: 5 mg	100 stk	C	b	635,20

#### Burinex Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bumetanid: 1 mg	100 stk	C	b	189,30
Tablett	Bumetanid: 5 mg	100 stk	C	b	635,20

#### Burinex 2care4 ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bumetanid: 1 mg	100 stk	C	b	189,30

## L8.1.4. Kalium-, magnesiumsparende diuretika

Publisert: 25.01.2017

### Egenskaper

De to gruppene hemmer absorpsjonen av natrium i den distale del av nefronet, men ved ulike mekanismer. Motvirker derved utskillelsen av kalium, magnesium og hydrogen i distale tubuli. Utskillelsen av natrium og vann øker forholdsvis beskjedent (2–3 %), men øker betydelig ved kombinasjon med tiazid eller slyngediuretikum.

### Indikasjoner

Tilleggsbehandling ved hypertensjon og hjertesvikt med redusert systolisk funksjon. Ved hjertesvikt eller behandlingsresistent hypertensjon skal en velge en aldosteronantagonist. Tilstander hvor behandling med andre diuretika ønskes kombinert med profylakse mot kalium-, magnesiumtap eller hvor behandlingen allerede har ført til kalium-, magnesiumtap. Ødem ved leversvikt og nefrotisk syndrom (foreligger da ofte sekundær hyperaldosteronisme). Brukes oftest i kombinasjon med tiazid eller slyngediuretikum. Ved primær hyperaldosteronisme (Conn's syndrom) brukes aldosteronantagonist alene, likeledes er det aktuelt ved uttalt sekundær hyperaldosteronisme ved leversvikt.

### Dosering og administrasjon

*Hypertensjon og ødemer:* Gi laveste dose som er forenlig med tilstrekkelige kliniske effekter og normale elektrolytter. Økt risiko for bivirkninger og elektrolyttforstyrrelser ved økt dose.

*Hjertesvikt:* Reduksjon i dødelighet og nye innleggelser for hjertesvikt er vist ved doser på 25-50 mg for spironolakton og eplerenon (startdose 25 mg eller lavere). Dosering er avhengig av kalium og kreatininnivåer.

### Bivirkninger

Alvorlig hyperkalemi ev. med bradykardi og AV-blokk ved nedsatt nyrefunksjon eller ved kombinasjon med kaliumtilskudd, ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorantagonist. Metabolsk acidose kan forekomme, men sjelden i kombinasjon med tiazider.

### Forsiktighetsregler

Kontroll av nyrefunksjon og elektrolytter. Ved kombinasjon av kalium-, magnesiumsparende diuretika med ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonist kreves tett oppfølging med nøye kontroll av serum-kalium. Risiko for raskt utviklende alvorlig hyperkalemi og nyresvikt.

### Kontraindikasjoner

Kalium-, magnesiumsparende diuretika må ikke gis til pasienter med alvorlig svekket nyrefunksjon eller hyperkalemi. Addisons sykdom. Skal ikke gis til barn.

### Kontroll og oppfølging

Nyrefunksjon, serum-kalium, og andre elektrolytter (natrium, magnesium, klorid) før og under behandling. Leverfunksjon. Seponér ved hyperkalemi.

### Informasjon til pasient

Ta kontakt med lege hvis det opptrer uvanlige symptomer (tørste, kvalme, leddsmerter osv.) eller hvis vekten øker uforholdsmessig.

## L8.1.4.1. Amilorid–hydroklortiazid

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 05.01.2018

Vedrørende **forsiktighetsregler, kontroll og oppfølging** samt **informasjon til pasient**, se [Kalium-, magnesiumsparende diuretika](#).

Se også [Hydroklortiazid](#).

### Egenskaper

Amilorid er et kalium-, magnesiumsparende middel med svak natriuretisk, diuretisk og antihypertensiv effekt brukt alene. Virker uavhengig av aldosteron ved å hemme direkte absorpsjonen av natrium gjennom spesielle kanaler i den luminale membran av tubuluscellene i den distale del av nefronet. Derved motvirkes utskillelsen av

kalium-, magnesium- og hydrogenioner i distale tubuli. Størst effekt ved samtidig bruk av tiazid eller slyngediuretika.

## Farmakokinetikk

Se Tabell 1 [Tabell 1 Diuretika. Farmakokinetiske egenskaper](#).

- Amilorid*: Biotilgjengeligheten er 30–90 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres ikke. Utskilles via nyrene og via gallen i feces, i like store mengder. Halveringstiden er 6–9 timer.
- Hydroklortiazid*: Se [Farmakokinetikk](#).

## Indikasjoner

Tilstander hvor tiazidbehandling ønskes kombinert med profylakse mot magnesium- og kaliumtap. Hypertensjon, levercirrhose med ascites og ødem.

## Dosering og administrasjon

Amilorid doseres i forhold til tiazid eller slyngediuretikum. Markedsført bare i kombinasjon med hydroklortiazid, se [Dosering og administrasjon](#).

## Overdosering

Se G12 H (G12.5.8)

## Bivirkninger

Hyperkalemi. Anoreksi, kvalme, hodepine, diare, magesmerter, muskelsmerter, eksantem, reversibel nedsettelse av leverfunksjon.

## Graviditet, amming

*Graviditet*: Kliniske data mangler. Se også G7 Diuretika D (G7.1.4). *Amming*: For alle diuretika foreligger det en mulighet for reduksjon av melkevolumet. Tilbakeholdenhet anbefales ved langtidsbehandling og ved høye doser.

## Kontraindikasjon

Hyperkalemi. Alvorlig nyre- eller leversvikt. Addisons sykdom. Se også [Kontraindikasjoner](#).

### Co-amilozide wockhardt Wockhardt

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Hydroklortiazid: 25 mg Amilorid: 2.5 mg	28 stk	C		–

### Comilorid-mepha mite Mepha Pharma

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Hydroklortiazid: 25 mg Amilorid: 2.5 mg	30 stk	C		–

### Normorix Mite Orifarm Healthcare A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Hydroklortiazid: 25 mg Amilorid: 2.5 mg	100 stk	C	b	284,90

### Tialorid mite Polpharma

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Hydroklortiazid: 25 mg Amilorid: 2.5 mg	50 stk	C		–

## L8.1.4.2. Aldosteronantagonister

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 05.04.2018

Se også [Kalium-, magnesiumsparende diuretika](#)

### Egenskaper

Aldosteronantagonistene binder seg til den intracellulære mineralokortikoidreseptoren (MR) og hemmer derved kompetitivt bindingen av aldosteron. Dermed reduseres aldosteroninduserte effekter i en rekke vev. I de distale nyretubuli reduseres reabsorpsjon av natrium og utskillelse av kalium-, magnesium- og hydrogenioner. Størst effekt i kombinasjon med tiazider eller slyngediuretika. Andre aldosteroninduserte effekter som kan motvirkes, er: kardial og perivaskulær fibrose, venstre ventrikkel hypertrofi og remodellering, myokardial nekrose, vaskulær skade og inflammasjon, endotelial dysfunksjon, økt effekt av katekolaminer. I tillegg til hovedproduksjonen i binyrebarken produseres aldosteron også i andre vev, bl.a. i hjerte og blodårer. Aldosteron øker ved flere kardiovaskulære lidelser, særlig ved hjertesvikt. Kardiale og vaskulære effekter av aldosteronantagonister synes å kunne forekomme ved doser som gir små effekter på elektrolytter. Aldosteronantagonistene klassifiseres i to grupper: ikke-selektive (spironolakton og kanrenoat) og selektive (eplerenon). De ikke-selektive binder seg også til androgen-, østrogen- og progesteronreseptorer. Derved utøver de antiandrogene, partielle østrogene og progestine (gestagene) effekter. Dessuten er spironolakton vist å hemme produksjonen av testosteron. Disse egenskapene er ansvarlig for noen av bivirkningene og begrenser den kliniske anvendelse av de ikke-selektive aldosteronantagonistene, spesielt hos menn. Eplerenon har betydelig høyere selektivitet for MR og utøver ikke effekter via andre steroidreseptorer.

### Indikasjoner

Ødemer utløst av hjertesvikt, leversykdom, nefrotisk syndrom eller annen genese, spesielt ved mistanke om hyperaldosteronisme. Brukes oftest i kombinasjon med tiazider eller slyngediuretika. Hypertensjon i kombinasjon med annen behandling. Hjertesvikt i kombinasjon med annen behandling: Lavdosert spironolakton (25 mg daglig) er vist å redusere mortalitet ved uttalt hjertesvikt. Relativt lav dose eplerenon (25–50 mg daglig) reduserte mortalitet ved venstre ventrikkel dysfunksjon etter infarkt. I begge tilfeller fikk de fleste pasientene ACE-hemmer i tillegg til annen optimal behandling, inkludert beta-septorantagonist. Slik behandling krever nøye kontroll pga. risiko for hyperkalemi og nyresvikt.

### Bivirkninger

Hyperkalemi. Nyresvikt. Gastrointestinale plager, tretthet, hodepine. Erytematøse hudreaksjoner. Spironolakton og kanrenoat kan (særlig ved høye doser) gi endokrine bivirkninger (gynekomasti, impotens, testisatrofi, menstruasjonsforstyrrelser) som reverseres ved seponering.

### Graviditet, amming

*Graviditet:* Spironolakton og kanrenoat anbefales ikke brukt under graviditet pga. endokrine bivirkninger, særlig risiko for antiandrogen effekt på fosteret. *Amming:* Selv om overgangen av spironolakton til morsmelk er minimal, bør legemidlet ikke brukes av ammende. Opplysninger vedrørende eplerenon og kanrenoat mangler.

### Forsiktighetsregler

Spironolakton har fremkalt og stimulert tumorvekst i forsøksdyr; et moment som vurderes.

### Informasjon til pasient

Om endokrine bivirkninger ved bruk av spironolakton og kanrenoat.

#### L8.1.4.2.1. Eplerenon

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 14.11.2017

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler** samt **informasjon til pasient**, se [Aldosteronantagonister](#).

Vedrørende **kontraindikasjoner, kontroll og oppfølging**, se [Kalium-, magnesiumsparende diuretika](#).

### Farmakokinetikk

Se Tabell 1 [Tabell 1 Diuretika. Farmakokinetiske egenskaper](#). Biotilgjengeligheten ved peroral tilførsel er ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon etter 1–2 timer. Eliminasjon ved metabolisme, i stor grad i leveren ved CYP3A4. Halveringstiden er 4–6 timer.

## Dosering og administrasjon

50 (25)–100 mg daglig. Individualiseres etter klinisk tilstand, effekt og bivirkninger. Ved hjertesvikt starter en med (12,5–)25 mg daglig som titreres opp til 50 mg en gang daglig i løpet av 4 uker under kontroll av serumkalium og kreatinin.

## Overdosering

Se G12 E (G12.5.5)

## Forsiktighetsregler

Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

### Eplerenon Accord Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Eplerenon: 25 mg	100 stk	C	b	1 996,80
Tablett	Eplerenon: 25 mg	30 stk	C	b	624,40
Tablett	Eplerenon: 50 mg	100 stk	C	b	2 134,80

### Eplerenon Krka KRKA, d.d. Novo mesto

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Eplerenon: 25 mg	100 stk	C	b	1 996,80
Tablett	Eplerenon: 25 mg	30 stk	C	b	624,40
Tablett	Eplerenon: 50 mg	100 stk	C	b	2 134,80

### Eplerenon Medical Valley Medical Valley Invest AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Eplerenon: 25 mg	30 stk	C	b	624,40
Tablett	Eplerenon: 25 mg	100 stk	C	b	1 996,80
Tablett	Eplerenon: 50 mg	100 stk	C	b	2 134,80

### Inspra Abacus Medicine A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Eplerenon: 25 mg	100 stk	C	b	1 996,80
Tablett	Eplerenon: 50 mg	100 stk	C	b	2 134,80

### Inspra Upjohn EESV

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Eplerenon: 25 mg	30×1 stk	C	b	624,40
Tablett	Eplerenon: 25 mg	100×1 stk	C	b	1 996,80
Tablett	Eplerenon: 50 mg	100×1 stk	C	b	2 134,80

### Inspra Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Eplerenon: 25 mg	100 stk	C	b	1 996,80

## L8.1.4.2.2. Kanrenoat

Publisert: 25.01.2017

Sist endret: 07.11.2018

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler** samt **informasjon til pasient**, se [Aldosteronantagonister](#).

Vedrørende **kontraindikasjoner, kontroll og oppfølging**, se [Kalium-, magnesiumsparende diuretika](#).

### Farmakokinetikk

Se Tabell 1 [Tabell 1 Diuretika. Farmakokinetiske egenskaper](#). Kanrenoat er en prodrug som gis intravenøst. Metaboliseres raskt i leveren og i nyrene til aktiv substans, kanrenon. Maksimal plasmakonsentrasjon etter ca. 30 minutter. Maksimal effekt etter ca. 48 timer. Eliminering fortrinnsvis ved renal utskillelse. Halveringstiden varierer mye, terminal halveringstid oppgitt til 3–30 timer).

### Dosering og administrasjon

200 mg daglig langsomt intravenøst til voksne. Doserer etter vekt til pediatriske pasienter.

### Overdosering

Se G12 A (G12.5.1)

#### Aldactone unimedic Esteve

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Kanrenoinsyre: 200 mg	10×10 ml	C		–

### L8.1.4.2.3. Spironolakton

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 07.11.2018

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler** samt **informasjon til pasient**, se [Aldosteronantagonister](#).

Vedrørende **kontraindikasjoner, kontroll og oppfølging**, se [Kalium-, magnesiumsparende diuretika](#).

### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er ca. 70 % ved peroral tilførsel, øker noe ved samtidig inntak av mat. Metaboliseres fullstendig i leveren og i nyrene. Aktive metabolitter, hvorav kanrenon er hovedmetabolitt og utgjør den største effekten. Utskilles via nyrene og i feces, i omtrent like store mengder. Halveringstiden for modersubstansen er ca. 1,5 time, for kanrenon 3–30 timer. Maksimal effekt først etter 3–4 døgns behandling.

### Dosering og administrasjon

- Voksne: 25–100 mg × 1–2 (opptil 200 mg × 2)
- Voksne: Ved hjertesvikt i kombinasjon med ACE-hemmer: 12,5–50 mg daglig
- Barn: 1,5–3 mg/kg kroppsvekt fordelt på 2–3 doser

Bør tas til måltid (gir bedre biotilgjengelighet).

### Overdosering

Se G12 S (G12.5.19)

#### Spirix Orifarm Healthcare A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Spironolakton: 25 mg	100 stk	C	b	138,80
Tablett	Spironolakton: 50 mg	100 stk	C	b	226,-
Tablett	Spironolakton: 100 mg	100 stk	C	b	406,80

**Spirolacton aurobindo** Aurobindo Pharma  
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Spirolakton: 25 mg	30 stk	C		–

**Spirolactone Orion** Orion Corporation - Espoo

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Spirolakton: 25 mg	100 stk	C	b	138,80
Tablett	Spirolakton: 50 mg	100 stk	C	b	226,-
Tablett	Spirolakton: 100 mg	100 stk	C	b	406,80

**Spirolactone accord** Accord Healthcare B.V.  
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Spirolakton: 25 mg	50 stk	C		–
Tablett	Spirolakton: 25 mg	100 stk	C		–
Tablett	Spirolakton: 50 mg	100 stk	C		–
Tablett	Spirolakton: 100 mg	100 stk	C		–

**Spirolactone arrow** Arrow  
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Spirolakton: 50 mg	30 stk	C		–

**Spirolakton SA** Sykehusapotekene HF

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur	Spirolakton: 1 mg	100 ml	C		–
Mikstur	Spirolakton: 5 mg	100 ml	C		–

## L8.1.5. Kalium. Magnesium

Publisert: 25.01.2017

### L8.1.5.1. Kalium

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 22.02.2021

#### Egenskaper

Optimal tilførsel av kalium reduserer antakelig blodtrykket og er viktig for stabil hjerterytme samt skjelettmuskelfunksjon. Kalium finnes i grønnsaker, frukt, juice, fisk, poteter, kli, kim og sammalt hvete.

#### Farmakokinetikk

Absorberes godt. Fra depottablettene avgis kaliumklorid gradvis over 6–8 timer. Utskilles hovedsakelig via nyrene.

#### Indikasjoner

Hypokalemi ved diuretikabehandling eller av annen årsak.

#### Dosering og administrasjon

10–20 mmol kalium × 2–3 avhengig av serum-kalium.



(10 mmol K<sup>+</sup> tilsvarer 750 mg kaliumklorid eller 1080 mg kaliumsitratt)

## Overdosering

Se [K \(G12.5.11\)](#)

## Bivirkninger

Hyperkalemi. Gastrointestinale (lokale ulcerasjoner, smerter, kvalme).

## Forsiktighetsregler

Kalium depottabletter bør ikke gis til pasienter med forsnævring i spiserør eller andre deler av mage-tarmkanalen (sterkt lokaletsende). Forsiktighet ved samtidig bruk av kaliumsparende diuretika. Kontroll av serumkalium, hyppigere ved nedsatt nyrefunksjon. Se interaksjoner.

## Kontraindikasjoner

Hyperkalemi, nyresvikt, strikturer i spiserør.

## Kontroll

Elektrolytter og nyrefunksjon.

## Informasjon til pasient

Depottablettene skal svelges hele med 1/2 glass vann i stående eller sittende stilling.

## Kalium

### **Acalca pharmaprim** Ferrer Internacional S.A.

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Kaliumion: 1080 mg	100 stk	C		–

### **Alkacit** XGX Pharma ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett med modifisert frisetting	Kaliumion: 10 mEq	100 stk	C		1 374,-

### **Kajos** Viatris AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, oppløsning	Kaliumion: 33 mg K	500 ml	C	b	164,40

### **Kaleorid** Karo Pharma AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Kaliumklorid: 750 mg	100 stk	C	b	157,10

### **Kalium verla** Verla-Pharm Arzneimittel

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Granulat til mikstur, oppløsning	Kaliumion: 20 mmol	100 stk	C		–

### **Kaliumklorid EQL Pharma** EQL Pharma AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Kaliumklorid: 750 mg	100 stk	C	b	157,10

**Kaliumklorid Orifarm** Orifarm Generics A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Kaliumklorid: 750 mg	100 stk	C	b	157,10

**Kaliumklorid SA** Sykehusapotekene HF

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, hard	Kaliumklorid: 500 mg	100 stk	C		–

**Kay-Cee-L** Geistlich

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Sirup	Kaliumklorid: 7.5 % w/v	500 ml	C		–

**Potassium Citrate and Citric Acid** Pharmaceutical Associates

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, oppløsning	Kaliumion: 1100 mg Sitronsyre: 334 mg	473 ml	C		–

**Potassium citrate camber** Camber Pharmaceuticals

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Kaliumion: 540 mg	100 stk	C		–

**Urocit** Recordati

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Kaliumion: 1080 mg	100 stk	C		–

**Urocit-k** Mission Pharmacal

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Kaliumion: 540 mg	100 stk	C		–
Depottablett	Kaliumion: 1080 mg	100 stk	C		–

**L8.1.5.2. Magnesium**Revidert: 10.04.2024  
Sist endret: 12.04.2024**Egenskaper**

Magnesium er viktig for en rekke enzymer i muskel og nervevev og balanserer/motvirker noen effekter utløst av kalsium. I mage-tarmkanalen promoterer magnesium magetømming ved osmotisk retensjon av væske som utvider tarmen og fører til økt peristaltikk. Magnesium brukes derfor i lakserende preparater. Magnesiumsalter brukes også i antacida da magnesium har en syrenøytraliserende effekt ved å reagere med hydroklorid i magen og danne magnesiumklorid.

Det finnes mange ulike salter av magnesium (f.eks. -hydroksid, -karbonat, -sitratt, -oksid, -acetat, -sulfat) som brukes i ulike formuleringer og ved ulike indikasjoner. Magnesiumsulfat brukes til intravenøst bruk.

Magnesium spiller en særlig viktig rolle i regulering av glatt muskulatur, skjelettmuskulatur, endotelcellefunksjon og myokardfunksjon. Magnesium påvirker både hjertets kontraktilitet og elektrisk ledningsevne.

Det meste av magnesium i kroppen er lagret i beinmassen, mens <1% finnes i blod og ekstracellulære væsker. Dette gjør at serummagnesium er et dårlig mål på totalt magnesiuminnhold i kroppen da det ikke nødvendigvis reflekterer intracellulært magnesium. Lavt magnesium i serumprøver (hypomagnesemi, se definisjon under [Hypomagnesemi \(T23.3.5\)](#)) kan være assosiert med magnesiummangel, men også normale totalnivåer og motsatt. Magnesiummangel oppdages vanligvis ved hypomagnesemi, men også ved kliniske symptomer eller assosiert hypokalemi eller hypokalsemi. Vanlige eksempler på årsaker til magnesiummangel er tap i mage-tarmkanalen (diare, oppkast, malabsorpsjon, laksantia, protonpumpehemmere) eller nyrer (diuretikabruk, alkoholinntak, dårlig regulert diabetes/ketoacidose, hyperparatyroidisme, hypertyroidisme, hyperaldosteronisme). Ved hypokalemi under diuretikabehandling er det også ofte samtidig intracellulær magnesiummangel som ikke nødvendigvis gjenspeiler seg i lav serum-magnesium. Ved terapieresistent hypokalemi bør det derfor også gis magnesiumtilskudd. Magnesiumbelastning kan ev. utføres for å avsløre magnesiummangel. En måler da magnesium i døgnurin etter tilførsel av magnesium peroralt.

Ved hjerte-karsykdom kan magnesiumsulfat virke vasodilaterende og motvirke arytmier. Magnesiumsulfat brukes også til behandling og forebygging av kramper ved preeklampsi og eklampsi ([Preeklampsi \(T15.1.2.3\)](#)) og kan motvirke kramper i skjelettmuskulatur.

## Indikasjoner

*Magnesiummangel:* Mangel forårsaket av manglende inntak, redusert absorpsjon eller økt tap i tarm eller urin.

*Muskelkramper:* Profylaktisk og forsøksvis ved muskelkramper

*Preeklampsi:* Se [Preeklampsi \(T15.1.2.3\)](#)

*Kardiovaskulært:* Profylaktisk forsøksvis ved paroksyttisk atrieflimner. Intravenøs infusjon ved spesielle former for polymorf ventrikkeltakykardi (torsades de pointes; sykehus/spesialistbehandling).

*Obstipasjon:* Se [Pikosulfat ev. med magnesiumoksid \(L12.11.5.2\)](#).

*Gastroøsofageal reflukssykdom:* Se [Aluminium- og magnesiumholdige antacida \(L12.1.1\)](#).

## Bivirkninger

Svært beskjedne, men kvalme, flatulens, diare og magesmerter er rapportert. Uabsorbert magnesiumsalt kan føre til diaré og lakserende effekt grunnet osmotisk aktivitet i tarmen som stimulerer motiliteten. Intravenøs administrering kan gi kortvarig vasodilatasjon og blodtrykksfall.

## Dosering og administrasjon

*Anbefalt daglig tilførsel:* 350 mg/dag for menn, 300 mg/dag for kvinner gjennom kost og tilskudd. Se også [Tabell 3 Sporelementer/-kilder og anbefalt tilførsel \(L23.10.3\)](#).

*Tilskudd ved terapieresistent hypokalemi:* 5-20 mmol daglig. Se også [Hypomagnesemi \(T23.3.5\)](#) og [Hypokalemi \(T23.3.3\)](#).

*Substitusjon ved magnesiummangel med behov for rask normalisering:* Intravenøs infusjon, vanligvis 30 mmol over 6 timer, gis fortynnet i glukose 5% eller fysiologisk natriumklorid (250 ml). Ev. gis en bolusdose på 5-10 mmol ved behov for rask effekt. Se også [Hypomagnesemi \(T23.3.5\)](#) og [Hypokalemi \(T23.3.3\)](#).

*Ved alvorlige kramper eller arytmi, spesielt ved torsades de pointes:* Bolusdose på 10 mmol gis uforynnet (10 ml MgSO<sub>4</sub>-konsentrat, 1 mmol/ml) etterfulgt av 30 mmol over 4-6 timer intravenøst fortynnet i 250 ml (glukose 5% eller fysiologisk natriumklorid).

*Profylaktisk ved muskelkramper og arytmi, f.eks. paroksyttisk atrieflimner med rask ventrikkelfrekvens (off-label):* (120 mg) 1-2 tabletter x 3. Se også [Leggkramper \(T19.7\)](#) og [Hypomagnesemi \(T23.3.5\)](#).

*Obstipasjon og gastroøsofageal reflukssykdom:* Se dosering av magnesiumholdige preparater under [Aluminium- og magnesiumholdige antacida \(L12.1.1\)](#) og [Pikosulfat ev. med magnesiumoksid \(L12.11.5.2\)](#).

Oralt gis magnesiumpreparater i forbindelse med måltid 2 timer unna andre legemidler (se Interaksjoner).

## Farmakokinetikk

*Absorpsjon:* Absorpsjon i jejunum og ileum, men også i tykktarmen. Magnesium absorberes som et ion og løselige former av magnesium blir lettere absorbert i magen enn mindre løselige former. Magnesiumhydroksid,

magnesiumoksid og magnesiumkarbonat er tungtløselige salter og brukes i dag i henholdsvis antacida, avføringsmiddel og bl.a. tannkrem. De fleste andre magnesiumsalter på markedet er godt løselige i vann, noe som taler for at disse saltene lettere vil kunne bidra til intestinal absorpsjon av peroral magnesium.

Biotilgjengeligheten er ca. 30%, men opptaket er inverst proporsjonalt med inntatt mengde magnesium. Opptaket vil også variere med kroppens totale magnesiuminnhold. Biotilgjengeligheten av magnesium er høyere ved inntak av flere lave doser gjennom dagen enn inntak av én høy enkeltdose.

*Utskillelse:* Utskilles som  $Mg^{2+}$  via nyrene med reabsorpsjon i proksimale tubuli eller som uabsorbert salt gjennom feces. Utskillelsen gjennom nyrene er direkte relatert til plasmakonsentrasjonen og nyrefunksjonen og økes av slyngediuretika og tiazider.

## Overdosering

Se [Hypermagnesemi \(T23.3.6\)](#) og [M \(G12.5.13\)](#)

## Kontraindikasjoner

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon, uttalt bradykardi, atrioventrikulære overledningsforstyrrelser, hypotensjon.

## Informasjon til pasienten

Se Forsiktighetsregler angående endring av dose ved bruk av ulike magnesiumsalter.

## Forsiktighetsregler

*Nevromuskulær sykdom:* Brukes med ekstrem forsiktighet i pasienter med myastenia gravis eller andre nevromuskulære sykdommer.

*Nedsatt nyrefunksjon:* Brukes ved forsiktighet, akkumulering av magnesium kan føre til intoksikering.

*Parenteral administrering:* Monitorering av serumkonsentrasjon, respirasjonsrate, blodtrykk og nyrefunksjon, spesielt ved gjentatte doser. Magnesiumtoksisitet kan føre til kardiovaskulære hendelser og respirasjonshemming.

Ulike salter av magnesium finnes på markedet. Substitusjon av et salt mot et annet uten justering av dose kan føre til over- eller underdosering (se [Tabell 8 Mengde  \$Mg^{2+}\$  i 1 g av forskjellige magnesiumsalt](#)).

## Interaksjoner

Magnesium i kosttilskudd, antacida eller laksantia kan påvirke opptaket av flere legemidler. Samtidig inntak med andre legemidler bør unngås (se Dosering og administrasjon). Se DMPs interaksjonssøk for [magnesium](#) og [antacida](#), samt [Micromedex](#) for detaljer.

Magnesiumsulfat intravenøst kan forsterke effekten av muskelrelaksantia og sentralt virkende anestesimedikamenter.

## Graviditet og amming

Magnesium krysser placenta, serum konsentrasjon i foster er lik som i mor. Funnet i brystmelk. Det er ikke behov for økt inntak av magnesium hos gravide eller ammende kvinner.

## Kontroll og oppfølging

Plasmakonsentrasjon av magnesium, ev. magnesiumbelastning, måling av kreatinin. Kreatininmålinger bør gjøres før oppstart med fast peroral behandling. Dersom et preparat er ineffektivt eller tolereres dårlig, bør et annet forsøkes.

## Legemiddelomtaler

Aluminium og magnesiumholdige antacida

Pikosulfat med magnesiumoksid

## Aktuelle nettressurser

[EFSA – Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Magnesium](#)

## Kilder

Case DR, Zubieta J, Doyle RP. [The Coordination Chemistry of Bio-Relevant Ligands and Their Magnesium Complexes](#). *Molecules*. 2020;25 (14): 3172.

Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, Prata C. [Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency](#). *Nutrients*. 2021;13 (4):1136

Ranade VV, Somberg JC. [Bioavailability and Pharmacokinetics of Magnesium After Administration of Magnesium Salts to Humans](#). Am J Ther. 2001;8 (5):345-57

UpToDate - [Magnesium](#)

### **Addex-Magnesium** Fresenius Kabi Norge AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Magnesiumion: 1 mmol	10×10 ml	C		175,30

### **Magnesiumsulfat B. Braun** B. Braun Melsungen AG

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Magnesiumion: 1 mmol	20×10 ml	C		314,30

### **Magnesiumsulfat SA** Sykehusapotekene HF

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Magnesiumion: 0.5 mmol	50 ml	C		–

### **Nycoplus Magnesium 120 mg** Orifarm Healthcare A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tyggetablett		60 stk	F		–

## L8.2. Adrenerge betareseptorantagonister

Publisert: 25.01.2017

### Egenskaper

Betareseptorantagonister binder seg reversibelt til betaadrenerge reseptorer og hemmer betaadrenerge effekter som fremkalles av noradrenalin, adrenalin og dopamin eller av syntetiske adrenerge substanser. I tillegg til de reduserte betaadrenerge effekter får man en balanseforskyvning i retning av alfaadrenerge effekter. Betareseptorantagonister påvirker en rekke organer: hjertet (nedsatt hjertefrekvens, kontraktilitet, ledningshastighet og nedsatt metabolisme), nyrene, sympatiske nerveender, bronkier, blodårer, lever, skjelettmuskler og CNS. De kliniske effektene av betareseptorantagonistene er derfor svært sammensatte, og man må skille mellom umiddelbare effekter og effekter som opptrer over lengre tid. De sammensatte virkninger gir muligheter for en rekke bivirkninger. Ulike betareseptorantagonister kan til dels ha ulike kliniske effekter og bivirkninger. Dette er avhengig av substansenes selektivitet (se nedenfor [MANGLER\_KRYSSREFERANSE] ) og farmakokinetikk [MANGLER\_KRYSSREFERANSE] . Der effekter på CNS spiller en rolle, vil penetrasjonsevnen gjennom blod-hjerne-barrieren være av betydning. Atenolol er vannløselig og går derfor i liten grad over i CNS. De hemmende effektene er avhengig av vevenes stimuleringsgrad: De er små ved lav stimuleringsgrad («hvile»), øker med økende stimuleringsgrad (fysiske anstrengelser, psykisk påvirkning) og kan avta under meget sterk stimulering. Noen betareseptorantagonister kan utøve en lavgradig stimulering av betareseptorene (partiell agonistaktivitet). Det er ingen rene betareseptorantagonister med slik «egenstimulerende effekt» på det norske marked nå. Effektene er også avhengig av vevenes reseptorinnhold (mengde, fordeling mellom beta-1- og beta-2-reseptorer) og effektiviteten i reseptorsignaloverføringssystemet. Noen av antagonistene, f.eks. metoprolol og propranolol, er inverse agonister, dvs. at de er i stand til å redusere en ev. konstitutiv aktivitet («egenaktivitet») av reseptorer som ikke er stimulert av agonister, men betydningen av dette er fortsatt uavklart. Det er nå indikasjoner på at betareseptorantagonister ved binding til reseptorene kan fremkalle egne cellulære effekter av en helt annen natur enn den såkalte «egenstimulerende effekt» som ble omtalt ovenfor. Små variasjoner (polymorfisme) i betareseptormolekylene mellom individer kan være av betydning for noen av de terapeutiske effektene av betareseptorantagonister.

- a) *Selektivitet:* Atenolol, betaksolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol og nebivolol har større affinitet for beta-1-reseptorene enn for beta-2-reseptorene og er derfor selektive beta-1-reseptorantagonister. Nebivolol

er mest selektiv. Propranolol, timolol og sotalol har nær samme affinitet for beta-1- og beta-2-reseptorer og kalles for ikke-selektive betareseptorantagonister. Karvedilol har vært regnet som ikke-selektiv mellom beta-1- og beta-2-reseptorene, men nyere data viser at den har en viss selektivitet for beta-2-reseptorene, og den blokkerer også alfa-1-reseptorer og er dermed vasodilaterende. Adrenerge beta-1- og beta-2-reseptorer finnes i alle vev, men det innbyrdes mengdeforhold er forskjellig. I myokard dominerer beta-1-reseptorer og i bronkier og perifere kar beta-2-reseptorer (formidler henholdsvis bronkiedilatasjon og nedsatt kardonus/vasodilatasjon). Beta-2-reseptorer er fremtredende i lever og formidler bl.a. økt produksjon av glukose. I uterus og i urinblære gir stimulering av beta-2-reseptorene relaksasjon. Det finnes også beta-2-reseptorer i myokard og særlig i sinusknuten. Antagonister med høy beta-1-reseptorselectivitet bør foretrekkes hos pasienter med obstruktiv lungesykdom pga. redusert risiko for bivirkninger. Også hos pasienter med perifer arteriell insuffisiens foretrekkes selektive beta-1-reseptorantagonister fremfor ikke-selektive, men vasodilaterende effekt (se under blodtrykkssenkende effekt) av nyere betablokkere som karvedilol og nebivolol kan endre dette bildet. Claudicatio intermittens forverres imidlertid ikke ved bruk av ikke-selektive betareseptorantagonister. Selektive beta-1-reseptorantagonister og ikke-selektive betareseptorantagonister synes å ha likeverdig effekt ved kardiovaskulære sykdommer. Selektiviteten er relativ og avtar/utviskes ved høyere doser. Den synes også å variere fra pasient til pasient, sannsynligvis pga. varierende beta-1/beta-2-reseptorforhold. Hos mange synes imidlertid effekt og risiko for bivirkninger å være uavhengig av valg av betareseptorantagonist. Det finnes også en tredje adrenerg betareseptor (beta-3-reseptorer). Av dennes mest kjente effekter er lipolyse i fettvev og relaksasjon i gastrointestinaltraktus, men nyere data viser at den via stimulering av NO-produksjon også kan gi vasodilatasjon og kardioproteksjon. De tilgjengelige betareseptorantagonistene blokkerer ikke beta-3-reseptorer, men nebivolol kan stimulere den og dermed ha en vasodilaterende effekt.

- b) *Blodtrykkssenkende effekt.* Flere mekanismer synes å delta i den blodtrykkssenkende effekten: Redusert minuttvolum, hemmet reninfrigjøring, hemmet noradrenalinproduksjon og -frigjøring og virkning på sentrale blodtrykksregulerende sentra. Man antar at de ulike mekanismene bidrar i varierende grad ved effektene man ser ved oppstart av behandling, og ved langtidseffektene der indirekte (adaptive) virkninger sannsynligvis spiller en rolle. Initialt inntreer en reduksjon av hjertefrekvens og minuttvolum og en økning i perifer karmotstand (mindre for selektive betareseptorantagonister (mindre blokade av vasodilaterende beta-2-reseptorer), karvedilol og nebivolol (vasodilaterende effekt, se nedenfor)). Hjertemuskulaturens kontraktilitet og oksygenbehov reduseres. Under langtidsbehandling sees fortsatt nedsatt hjertefrekvens og minuttvolum. Den perifere karmotstand avtar til verdier nær nivået før behandlingsstart. For karvedilol og nebivolol kan vasodilaterende effekt bidra til blodtrykkssenkende effekt og redusert perifer karmotstand, for karvedilol ved alfa-1-reseptorantagonisme og for begge ved økning av NO, trolig som en effekt av «funksjonell selektivitet» på reseptorene, dvs. at de i tillegg til å blokkere de klassiske effektene av reseptorene også stimulerer andre signalveier fra samme reseptor. For nebivolol trolig også via stimulering av beta-3-reseptorer.
- c) *Effekter ved koronarsykdom.* Den gunstige effekten ved koronarsykdom består i at de nedsetter hjertets oksygenforbruk ved å redusere hjertets arbeid (reduert hjertefrekvens og kontraktilitet, samt blodtrykk) og hjertets metabolisme. Den reduserte hjertefrekvensen tilgodeser også en relativt bedre koronarblodstrøm. Det er sannsynlig at hemmende effekter på overordnede sentra i CNS bidrar til den beskyttende effekten på hjertet. I startfasen øker perifer karmotstand noe, men avtar ofte igjen under langtidsbehandling. Ca. 2/3 av pasientene får bedring med økt fysisk arbeidskapasitet og redusert behov for glyseroltrinitrat.
- d) *Antiarytmisk effekt.* Betareseptorantagonister betegnes også som klasse II-antiarytmika. Deres antiarytmiske effekt skyldes at de hemmer påvirkningen av sympatikus og katekolaminer på hjertet og at de ved blokade av presynaptiske betareseptorer hemmer produksjonen av noradrenalin i sympatiske nevroner og frigjøringen av noradrenalin fra sympatiske nerveender. Dessuten er det sannsynlig at blokade av beta-1-reseptorer i CNS med overordnet hemning av sympatikus og stimulering av vagus, er viktig. Betareseptorantagonister reduserer den normale sinusfrekvensen og ledningshastigheten i ledningssystemet og vanlige myokardfibre, reduserer tendensen til spontan ektopisk aktivitet og minsker myokardiskemi ved anstrengelser. De har frekvensreduserende effekt ved atrieflimmer ved å hemme ledningshastigheten over AV-knuten. Sotalol skiller seg ut ved også å ha en klasse III-antiarytmisk effekt.
- e) *Effekter ved hjertesvikt.* Det er vist at den kombinerte alfa-1-betareseptorantagonisten karvedilol og de selektive beta-1-reseptorantagonistene metoprolol og bisoprolol reduserer morbiditet og mortalitet ved kronisk hjertesvikt med redusert systolisk funksjon. Nebivolol har mindre dokumentasjon, men er vist å redusere kombinasjonen av død eller innleggelse pga. hjertesvikt hos pasienter > 70 år med kronisk hjertesvikt. Redusert kontraktilitet begrenser bruk ved akutt hjertesvikt, men pågående behandling bør vanligvis ikke seponeres hvis det ikke foreligger kardiogent sjokk eller klare tegn på redusert hjerteminuttvolum. Ofte vil det være tilstrekkelig å redusere dosen ved f.eks. lungeødem. De gunstige effektene av betareseptorantagonister ved kronisk hjertesvikt, som reflekteres i bl.a. økt ejejksjonsfraksjon, utvikles over lengre tid (uker til måneder). Selv om disse effektene er forskjellige fra de akutte effektene, regner man med at blokade av hjertets betareseptorer er sentral i disse effektene. Betareseptorblokkade reduserer hjertets oksygenforbruk og fører også til en relativt bedre koronarblodstrøm. Dessuten er betareseptorantagonistenes nevroendokrine effekter (reduert frigjøring av renin og noradrenalin) sannsynligvis av stor betydning. Betareseptorantagonistenes hemodynamiske og antiarytmiske effekter bidrar til de gunstige totaleffektene ved kronisk hjertesvikt. En hemning av sympatikusaktiviteten ved

beta-1-reseptorblokade i CNS spiller også en rolle, og en økning av vaguspåvirkning på hjertet ved betareseptorblokade bidrar sannsynligvis også til den beskyttende effekten. Totalt sett vil det sviktende myokard ved betareseptorblokade arbeide under bedre energetiske forhold. Flere komponenter i reseptorsignaloverføringsmekanismene, som er endret under hjertesvikt, justeres delvis tilbake til normale egenskaper under påvirkning av betareseptorantagonister. Betareseptorblokade fører til relativt selektiv alfa-1-reseptorstimulering av hjertet. Alfa-1-reseptorstimulering vil støtte opp om både metabolske og mekaniske funksjoner, bl.a. proteinsyntese og økt kontraktilitet når betareseptorstimuleringen svekkes. Det er mulig at også andre reseptorer kan bidra til at hjertets pumpefunksjon opprettholdes under betareseptorblokade.

- f) *Kirurgi.* Det anbefales å kontinuere behandlingen med betareseptorblokade hos pasienter som allerede står på dette og som skal gjennomgå kirurgi.
- g) *Tyreotoksikose.* Betareseptorantagonister gir rask og effektiv symptomlindring ved tyreotoksikose pga. beskyttelse mot den økte betaadrenerge aktivitet. Vanligvis bør en ikke-selektiv betareseptorantagonist brukes siden den gir best reduksjon av tremor. Propranolol har vært mest brukt. I tillegg til reseptorblokaden hemmer den omdannelsen av T4 til det mer aktive T3. Selektive beta-1-reseptorantagonister kan brukes når spesielle forhold taler for det.
- h) *Glaukom.* Den ikke-selektive betareseptorantagonisten timolol og den selektive beta-1-reseptorantagonisten betaksolol gir nedsatt intraokulært trykk ved glaukom ved å hemme ammervannproduksjonen. Dette skjer ved reseptorblokade på de ciliære epitelceller. En vaskulær effekt med nedsatt okulær blodstrøm kan også bidra. Av adrenerge betareseptorer finnes det bare beta-2-reseptorer i øyet. Da selektiviteten av betareseptorantagonistene bare er relativ og utviskes ved høyere doser, er det sannsynlig at den reduksjonen av øyetrykket som oppnås med betaksolol, skyldes en delvis blokade av beta-2-reseptorene. Dette kan også forklare den kliniske erfaring at betaksolol har litt svakere øyetrykksenkende effekt enn timolol. Komplikasjoner som astmaanfall kan også utløses av betaksolol hos disponerte individer, noe som også relateres til en beta-2-reseptorblokkerende effekt.

## Farmakokinetikk

Det er store forskjeller mellom betareseptorantagonistene når det gjelder absorpsjon, metabolisme, biotilgjengelighet og eliminasjonshastighet, se Tabell 2 [Tabell 2 Betareseptorantagonister og kombinerte alfa-1-, betareseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper](#). Antagonistenes grad av fettløselighet er av stor betydning for disse egenskapene.

- a) *Fettløselige betareseptorantagonister:* Betaksolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol, propranolol og timolol. Karvedilol og labetalol (kombinerte alfa-1-/betareseptorantagonister). Absorpsjonen er god, og den bedres ytterligere av måltider. Metaboliseres i høy grad i lever og har vanligvis en betydelig og ofte variabel førstepassasjemetabolisme. Dermed blir den systemiske biotilgjengeligheten sterkt variabel mellom de ulike pasienter. De fleste betareseptorantagonistene omdannes til aktive metabolitter. Disse forhold fører til at det blir en meget stor interindividuell variasjon (5–20 ganger) i doseringen for å oppnå samme grad av reseptorblokade. Penetrerer blod-hjerne-barrieren og utøver derfor effekt også i CNS. Halveringstiden er relativt kort, bortsett fra for betaksolol og bisoprolol som har lengre halveringstid.
- b) *Vannløselige betareseptorantagonister:* Atenolol, sotalol. Absorpsjonen er variabel og kan forsinkes av matinntak. Metaboliseres i liten grad og har ingen førstepassasjemetabolisme. Biotilgjengeligheten viser moderat variasjon. Utskilles i betydelig grad gjennom nyrene, og dosen må reduseres ved nedsatt nyrefunksjon. Dette gjelder i mindre grad også timolol (fettløselig). Distribueres i liten grad til CNS, og dette kan være av betydning for effektene. Halveringstiden er relativt lang. Esmolol er også vannløselig, men atskiller seg farmakokinetisk sett markant fra de øvrige betareseptorantagonistene på grunn av svært kort halveringstid.

Flere av betareseptorantagonistene med kort halveringstid finnes også som depotpreparat (metoprolol, propranolol). Se for øvrig under de enkelte preparatene.

## Indikasjoner

Man regner med at noen av de kliniske effektene hos betareseptorantagonister gjelder for hele klassen av substanser. Men siden dokumentasjonen er variabel, og for enkelte av antagonistene mangelfull, kan man ikke uten videre regne dem som ekvivalente mht. alle indikasjoner. Vanligvis foretrekkes selektive betareseptorantagonister eller karvedilol ved hypertensjon, koronarsykdom eller hjertesvikt.

- a) Hypertensjon, angina pectoris, akutt hjerteinfarkt, sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt, hjertesvikt og arytmier.
- b) Godt egnet som førstevalg ved hypertensjon ved samtidig angina pectoris, takykardi eller gjennomgått hjerteinfarkt. Se ...
- c) Hjertesvikt er en indikasjon for metoprolol, karvedilol og bisoprolol som har solid klinisk dokumentasjon. Nebivolol har mindre dokumentasjon. Pasientens hjertesvikt skal være kompensert før behandling startes. Man starter med lave doser og trapper langsomt opp (doseøkning, som regel dobling av dose, med 1–4 ukers intervall). Hos pasienter med både hypertensjon og hjertesvikt må derfor doseringsregimet styres

etter symptomene på hjertesvikt og ikke primært ut fra blodtrykksverdiene. Etter opptrappingsfasen er måldosene imidlertid de samme som ved hypertensjon. Behandlingen skal kombineres med en ACE-hemmer eller en AT1-reseptorantagonist.

- d) Paroksyttisk supraventrikulær takykardi og atrieflimmer/flutter med rask ventrikelaksjon. Ved idiopatisk ventrikulær takykardi kan både vanlige betareseptorantagonister og sotalol være effektive som profylakse. Langt QT-syndrom behandles med vanlige betareseptorantagonister, men sotalol er kontraindisert da symptomene kan forverres. Betareseptorantagonister kan også forsøkes ved hyppige og plagsomme ventrikulære ekstrasystoler, særlig hvis ekstrasystolitendensen øker ved anstrengelser.
- e) Profylakse mot migrene. Symptomatisk ved tyreotoksikose. Symptomatisk ved plagsom tremor og ev. ved angst/lampfeber.
- f) Lokalt ved glaukom hvor det ikke foreligger kontraindikasjoner (timolol og betaksolol). Egner seg i kombinasjon med pilokarpin eller karboanhydrasehemmere for lokal bruk.

## Dosering og administrasjon

Midlenes farmakodynamiske og farmakokinetiske egenskaper (se ovenfor) og pasientens tilstand er bestemmende for doseringen. De lipidløselige betareseptorantagonistene kan ha betydelig interindividuell variasjon i doseringen for å oppnå samme grad av betareseptorblokade. Reduksjon i hjerterefrekvens er en god veileder for doseringen. Ved hjertesvikt startes behandlingen med en lav dose som trappes opp forsiktig, som regel ved dobling av dose med 1–4 ukers intervall (se Kontroll, oppfølging [Kontroll, oppfølging](#)). Legemidlene tas en eller to ganger daglig, avhengig av midlet. Dosene bør tas til samme tid og i samme forhold til måltidene hver dag.

## Overdosering

Se G12 B (G12.5.2) og B (G12.5.2)

## Bivirkninger

Variere individuelt med dose og med midlenes reseptorselektivitet og sannsynligvis deres distribusjon til CNS. Alvorlige bivirkninger er sjeldne ved adekvat valg og dosering av betareseptorantagonist. Selektive beta-1-reseptorantagonister kan i høyere doser gi bivirkninger også pga. beta-2-reseptorblokade. Hyppigste bivirkninger er tegn på nedsatt perifer sirkulasjon pga. vasokonstriksjon/nedsatt dilatasjon og nedsatt minuttvolum (muskeltretthet/stivhet ved anstrengelser (kan også skyldes blokade av musklens beta-2-reseptorer), kalde hender og føtter, minst uttalt ved beta-1-reseptor selektive antagonist), sentralnervøse (tretthet, depresjon, konsentrasjonsproblemer, mareritt, urolig søvn, svimmelhet) og gastrointestinale plager (kvalme, brekninger, diaré), samt impotens, nedsatt libido og allergiske hudlidelser. Hjertesvikt kan utløses hos pasienter med latent svikt, eller forverres, hvis dosen initialt er for høy eller trappes for raskt opp. Symptomgivende bradykardi, sinusknutedysfunksjon og AV-blokk kan forekomme. Sotalol kan gi økning av QT-tiden og kan av og til gi alvorlige ventrikulære arytmier (proarytmisk effekt, se [Sotalol](#)). Hypotensjon, ev. sjokk, kan forekomme.

Ikke-selektive betareseptorantagonister forlenger ev. hypoglykemi og kan maskere flere viktige hypoglykemisymptomer (obs. diabetikere, alkoholikere, langvarig faste, store fysiske anstrengelser). Kollapsreaksjoner etter større fysiske anstrengelser er beskrevet ved bruk av ikke-selektive antagonist som også kan fasilitere utvikling av hypotermi. Betareseptorantagonister (spesielt ikke-selektive) kan forverre obstruktiv lungesykdom, ev. utløse astmatisk besvær hos pasienter uten tidligere kjent obstruktiv lungesykdom.

Kan gi økning i serum-triglyserider, glukose (mindre for karvedilol, ikke for nebivolol) og urinsyre og lett reduksjon i HDL-kolesterol. Den kliniske betydning er sannsynligvis liten, selv om det er observert økning av nyoppstått diabetes for noen betareseptorantagonister.

*Øyedråper:* Timolol og betaksolol øyedråper gir sjelden bivirkninger selv om effekter av systemisk betareseptorblokade er observert. Se forsiktighetsregler [Forsiktighetsregler](#).

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Ved bruk gjennom store deler av svangerskapet kan neonatal hypoglykemi og intrauterin vekstrestriksjon opptre. Behandling av preeklampsi eller alvorlig hypertensjon i siste trimester synes ikke å medføre risiko for skadelige effekter, bortsett fra forbigående lett bradykardi. Ved bruk av øyedråper er systemisk eksponering lav, men systemiske bivirkninger er likevel rapportert. *Amming:* De fleste betareseptorantagonister går over i morsmelk. Risiko for farmakologiske effekter på barnet er liten ved bruk av terapeutiske doser. Barnet bør for sikkerhets skyld observeres for bradykardi og andre symptomer på betablokade (hypotensjon, slapphet). Fordi sotalol og atenolol går over i morsmelk i større grad enn de andre, bør alternative betareseptorantagonister brukes når det er mulig. *Øyedråper:* Når opplysninger om overgang til morsmelk mangler, anbefales forsiktighet. Når perorale legemiddelformuleringer (tabletter) kan brukes av ammende, anses lokalbehandling (øyedråper) for akseptabelt.



## Forsiktighetsregler

Ved alvorlig obstruktiv lungesykdom er ikke-selektive betareseptorantagonister kontraindisert, mens selektive beta-1-reseptorantagonister kan brukes. Forsiktig oppstart hos pasienter med lavt blodtrykk, bradykardi og hjertesvikt. Ved risiko for hypoglykemi brukes fortrinnsvis selektive beta-1-reseptorantagonister.

*Øyedråper:* Timolol og betaksolol bør unngås ved astma, kardiale rytmeforstyrrelser og AV-blokk. Dødsfall er rapportert. Det skulle være mindre risiko ved å bruke den selektive beta-1-reseptorantagonisten betaksolol enn den ikke-selektive timolol, men da selektiviteten bare er relativ, anbefales det å utvise de samme forsiktighetsregler for begge antagonistene.

Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

## Kontraindikasjoner

AV-blokk grad II og III, dårlig sinusknutefunksjon (uten innlagt pacemaker). Uttalt dekompensert hjertesvikt (lungeødem, hypoperfusjon, hypotensjon). Vasospastiske tilstander. Gangrenøse sår. Feokromocytom (alfa-1-reseptorantagonist må i så fall gis samtidig).

## Kontroll, oppfølging

Spesielle tiltak før behandling: Nøyaktig anamnese og organstatus for å få frem ev. kontraindikasjoner, f.eks. obstruktive lungelidelser/astma. Puls, EKG, vekt, ev. urinsyre, blodglukose og serumlipider. Dersom serumlipidverdiene øker tydelig ved behandling av mild og ukomplisert hypertensjon, bør andre legemidler overveies. Ved hjertesvikt må pasienten følges spesielt nøye, særlig ved oppstart av behandlingen, med tanke på mulig forverring av hjertesvikten (dosereduksjon, langsommere opptrapping, ev. seponering).

## Seponering

Etter langvarig behandling bør seponering om mulig skje gradvis (vanligvis over 1–3 uker) pga. risiko for rebound hypertensjon, pulsøkning, angstsymptomer, angina pectoris og hjerteinfarkt. Behandlingen gjenopptas hvis symptomer på dette oppstår/tiltar under seponeringen. Betareseptorantagonister skal *ikke* seponeres forut for operasjoner. Perioperativ bruk av betareseptorantagonister ved hjertekirurgi beskytter mot kardiovaskulære hendelser. Ved innleggelse for dekompensert hjertesvikt (unntak kardiogent sjokk) kan det være gunstig å forsøke å beholde en liten dose og dermed unngå full seponering.

## Informasjon til pasient

Må ikke seponere plutselig. Orienter om mulige bivirkninger (redusert fysisk arbeidskapasitet, muskeltretthet, økt kuldefølelse i hender og føtter, risiko for søvnforstyrrelser og mage-tarmplager) og om at bivirkningene ofte avtar etter 1–2 ukers behandling.

## L8.2.1. Ikke-selektive betareseptorantagonister

Publisert: 25.01.2017

### L8.2.1.1. Propranolol

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner, kontroll, oppfølging, seponering og informasjon til pasient**, se [Adrenerge betareseptorantagonister](#)

## Egenskaper

Fettløselig, ikke-selektiv betareseptorantagonist.

## Farmakokinetikk

Se Tabell 2 [Tabell 2 Betareseptorantagonister og kombinerte alfa-1-, betareseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper](#). Biotilgjengeligheten er 15–35 % med store interindividuelle variasjoner. Denne øker ved samtidig inntak av mat. Betydelig førstepassasjemetabolisme i leveren. Aktiv hovedmetabolitt. Elimineres hovedsakelig ved metabolisme. Halveringstiden for aktive substanser totalt er 3–7 timer.

## Indikasjoner

Hypertensjon, angina pectoris, arytmier, sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt, symptomatisk ved tyreotoksikose, migreneprofylakse, benign essensiell tremor. Infantile hemangiomer (mikstur).

## Dosering og administrasjon

a) *Hypertensjon:*

- a) Voksne: 40 mg, gradvis økende inntil 160 mg × 2. Depottabletter: 160–320 mg daglig
- b) Barn: 1–2 mg/kg kroppsvekt/dag, ev. økende opptil 15 mg/kg/daglig
- b) *Angina pectoris*: Tabletter 40–80 mg × 2–3, depotkapsel 160 mg × 1
- c) *Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt*: Start med 40 mg × 4, vedlikeholdsbehandling depottabletter 160 mg × 1. I dag brukes vanligvis mer selektive betareseptorantagonister som metoprolol på denne indikasjonen.
- d) *Arytmi*:
- a) Voksne:
- a) Parenteralt: 2–10 mg intravenøst, injeksjonshastighet 1 mg/minutt
- b) Peroralt: 20–80 mg × 3–4, ev. depottabletter fordelt på 2 doser
- b) Barn:
- a) Parenteralt: 20 µg/kg kroppsvekt intravenøst, injeksjonshastighet 0,2 µg/kg/minutt. Kan gjentas inntil en totaldose på 0,1 mg/kg. Vedlikehold: 0,1–0,5 mg/kg/døgn fordelt på 4–6 doser
- b) Peroralt: 0,5–5 mg/kg kroppsvekt/døgn fordelt på 3–4 doser (individualiseres)
- e) *Symptomatisk ved tyreotoksikose*:
- a) Peroralt: 80–160 mg daglig fordelt på 3–4 doser, høyere doser kan gis hvis utilstrekkelig effekt. Depottabletter: 160 mg en, ev. to ganger daglig
- b) Parenteralt: Ved tyreotoksisk krise 0,5–1 mg intravenøst/minutt til tilstrekkelig effekt oppnås, inntil 10 mg totalt. Vedlikehold med peroral medikasjon
- f) *Migreneprofylakse*: Depottabletter: 80–160 mg en gang daglig
- g) *Benign essensiell tremor*: Initialt 20 mg × 2–3, kan økes til vanlig vedlikeholdsdose 40 mg × 3, ev. depottabletter 80–160 mg en gang daglig

## Overdosering

Se G12 P (G12.5.16)

## Kontroll, oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

## Aktuell informasjon

Statens legemiddelverk har i juli 2012 bestemt at apotekene inntil videre kan levere ut propranolol tabletter i utenlandske pakninger. Grunnen er midlertidige leveringsproblemer for Pranolol «Actavis» tabletter 20 mg og 40 mg. Det er ikke nødvendig å søke om spesielt godkjenningssfritak.

### Dociton retard Mibe

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotkapsel, hard	Propranolol: 80 mg	100 stk	C		–
Depotkapsel, hard	Propranolol: 160 mg	100 stk	C		–

### Hemangioli Pierre Fabre Medicament

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, oppløsning	Propranolol: 3.75 mg	120 ml	C	b	2 403,90

### Inderal AstraZeneca (2)

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Propranolol: 10 mg	50 stk	C		–
Tablett	Propranolol: 40 mg	50 stk	C		–

### Propal Retard Sandoz A/S

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotkapsel, hard	Propranolol: 80 mg	100 stk	C		–

**Propal Retard** Sandoz A/S

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotkapsel, hard	Propranolol: 160 mg	100 stk	C		–

**Propranolol Accord** Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Propranolol: 10 mg	100 stk	C	b	83,60
Tablett	Propranolol: 40 mg	100 stk	C	b	97,40
Tablett	Propranolol: 80 mg	100 stk	C	b	109,30

**Propranolol accord** Accord Healthcare B.V.

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Propranolol: 10 mg	100 stk	C		–

**Propranolol SA** Sykehusapotekene HF

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, oppløsning	Propranolol: 5 mg	250 ml	C		–

**Propranolol SA** Sykehusapotekene HF

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, oppløsning	Propranolol: 1 mg	100 ml	C		–
Mikstur, oppløsning	Propranolol: 5 mg	100 ml	C		–

**Propranolol accord** Accord Healthcare

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Propranolol: 40 mg	100 stk	C		–

**Propranolol dak** Takeda Pharma A/S (1)

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Propranolol: 40 mg	100 stk	C		–

**Propranolol eq1** EQL Pharma

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Propranolol: 10 mg	250 stk	C		–
Tablett	Propranolol: 40 mg	100 stk	C		–

**Propranolol rosemont** Rosemont Pharmaceuticals

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, oppløsning	Propranolol: 5 mg	150 ml	C		–

**Propranolol rosemont** Rosemont Pharmaceuticals  
 Godkjenningensfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, oppløsning	Propranolol: 50 mg	150 ml	C		–

**Propranolol takeda** Nycomed  
 Godkjenningensfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Propranolol: 10 mg	250 stk	C		–

## L8.2.1.2. Sotalol

Publisert: 25.01.2017  
 Sist endret: 15.11.2018

Vedrørende **bivirkninger, graviditet, amming, kontraindikasjoner, seponering og informasjon til pasient**, se [Adrenerge betareseptorantagonister](#)

### Egenskaper

Vannløselig ikke-selektiv betareseptorantagonist. Sotalol foreligger som racemat (dl-sotalol) og virker antiarytmisk ved to ulike mekanismer. l-sotalol har antiarytmika klasse II-egenskaper (betareseptorantagonist, ikke-selektiv, se [Antiarytmika klasse II](#)), og d-sotalol har antiarytmika klasse III-egenskaper (se [Antiarytmika klasse III](#)). Sotalol forlenger aksjonspotensialets varighet og den effektive refraktærperiode i alle deler av hjertet og kan forsinke eller oppheve ledningen i aksessoriske ledningsbunter ved WPW-syndrom. QT-tiden i EKG forlenges, og det foreligger risiko for proarytmisk effekt (lang QT-tid med alvorlige ventrikulære arytmier). Risikoen øker med økende doser.

### Farmakokinetikk

Se [Tabell 2 Betareseptorantagonister og kombinerte alfa-1-, betareseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper](#). Biotilgjengeligheten er 90–95 % ved peroral tilførsel. Denne nedsettes noe ved samtidig inntak av mat, og særlig av kalsiumholdige antacida. Metaboliseres i svært liten grad. Utskilles hovedsakelig via nyrene, 65 % umetabolisert når tilført peroralt, 85 % umetabolisert når tilført intravenøst. Halveringstiden er 10–18 timer ved normal nyrefunksjon.

### Indikasjoner

- Paroksyttisk supraventrikulær takykardi med og uten WPW-syndrom
  - Anfallsprofylakse
  - Kupere anfall
- Atrieflimmer
  - Anfallsprofylakse
- Paroksyttisk ventrikkeltakykardi

### Dosering og administrasjon

- *Peroralt*: 80–240 mg × 1–2. NB! Dosereduksjon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Doser over 320 mg/døgn brukes sjelden
- *Parenteralt*: 0,6–1,5 mg/kg kroppsvekt, i løpet av 10–20 minutter

### Overdosering

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

### Forsiktighetsregler

Sotalol må ikke gis til pasienter med forlenget QT-tid. Bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kumulasjonsrisiko, redusert dose). Se for øvrig forsiktighetsregler [Forsiktighetsregler](#).

### Spesielle forhold hos eldre/forsiktighetsregler

Se kapittel G24 [NorGeP \(G24.1.3\)](#).

## Kontroll og oppfølging

EKG med kontroll av QT-tid anbefales ca. 1 uke etter oppstart av behandlingen. Kontroll av QT-tid før doseøkning.

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

### Sotalol Viatris Viatris Limited

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Sotalol: 40 mg	100×1 stk	C	b	85,60
Tablett	Sotalol: 80 mg	100×1 stk	C	b	114,70

### Sotalol carinopharm Carinopharm

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Sotalol: 40 mg	5×4 ml	C		–

## L8.2.1.3. Timolol

Publisert: 25.01.2017

Sist endret: 21.02.2018

Vedrørende **bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner, kontroll, oppfølging, seponering og informasjon til pasient**, se [Adrenerge betareseptorantagonister](#)

### Egenskaper

Fettløselig ikke-selektiv betareseptorantagonist.

### Farmakokinetikk

Se Tabell 2 [Tabell 2 Betareseptorantagonister og kombinerte alfa-1-, betareseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper](#). Biotilgjengeligheten er ca. 60 % ved peroral tilførsel. Også noe absorpsjon ved bruk som øyedråper. Førstepassasjemetabolisme ved CYP2D6. Inaktive metabolitter. Eliminering for det meste ved metabolisme. Ca. 20 % utskilles uendret via nyrene. Halveringstiden er 2–6 timer.

### Indikasjoner

Hypertensjon, angina pectoris, sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt, arytmier, symptomatisk ved tyreotoksikose, migreneprofylakse. (Timolol er lite i bruk i dag ved hypertensjon, angina pectoris eller arytmier). Øyedråper: Glaukom.

### Dosering og administrasjon

- Hypertensjon*: 5 mg × 2, gradvis økende til 20 mg × 2. Reduseres noe ved nyresvikt
- Angina pectoris*: 5–10 mg × 2
- Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt*: 5 mg × 2 de første 2 dager, senere 10 mg × 2
- Migreneprofylakse*: 10–20 mg × 1
- Symptomatisk ved tyreotoksikose*: 10 mg × 2
- Glaukom*: Vanlige øyedråper: En dråpe × 2. Depotøyedråper: En dråpe i døgnet

### Overdosering

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

### Kontroll og oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

### Kombinasjoner, se

[Bimatoprost–timolol \(L7.3.3.2\)](#)

[Brimonidin–timolol \(L7.3.5.3\)](#)

Brinzolamid–timolol (L7.3.1.2)Dorzolamid–timolol (L7.3.1.2)Latanoprost–timolol (L7.3.3.4)Pilokarpin–timolol (L7.3.2.3)Travoprost–timolol (L7.3.3.6)**Blocadren** Laboratorio Farmaceutico S.I.T. Srl  
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Timolol: 10 mg	40 stk	C		–

**Oftan** Santen Oy

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Øyedråper, oppløsning	Timolol: 5 mg	3×5 ml	C	b	101,80
Øyedråper, oppløsning	Timolol: 5 mg	5 ml	C	b	58,10

**Timosan** Santen Oy

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotøyedråper	Timolol: 1 mg	5 ml	C	b	116,10
Depotøyedråper	Timolol: 1 mg	3×5 ml	C	b	275,70
Depotøyedråper, oppløsning	Timolol: 1 mg	90×0.4 ml	C	b	587,10
Depotøyedråper, oppløsning	Timolol: 1 mg	30×0.4 ml	C	b	224,50

**Timolol maleate mylan** Mylan (2)  
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Timolol: 10 mg	100 stk	C		–

**Timoptol LA gel-forming** Santen  
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Øyedråper, oppløsning	Timolol: 0.25 % w/v	2.5 ml	C		–
Øyedråper, oppløsning	Timolol: 0.5 % w/v	2.5 ml	C		–

**Timosan** 2care4 ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotøyedråper, oppløsning	Timolol: 1 mg	30×0.4 ml	C	b	224,50
Depotøyedråper, oppløsning	Timolol: 1 mg	90×0.4 ml	C	b	587,10

**Timosan** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotøvedråper, oppløsning	Timolol: 1 mg	3×5 ml	C	b	275,70

## L8.2.2. Selektive beta-1-reseptorantagonister

Publisert: 25.01.2017

### L8.2.2.1. Atenolol

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 05.04.2018

Vedrørende **bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner, kontroll, oppfølging, seponering og informasjon til pasient**, se [Adrenerge betareseptorantagonister](#)

#### Egenskaper

Vannløselig beta-1-selektiv reseptorantagonist.

#### Farmakokinetikk

Se Tabell 2 [Tabell 2 Betareseptorantagonister og kombinerte alfa-1-, betareseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper](#). Biotilgjengeligheten er 40–60 % ved peroral tilførsel. Denne reduseres noe ved samtidig inntak av mat. Metaboliseres ikke. Ca. 95 % utskilles normalt via nyrene. Halveringstiden er 6–9 timer.

#### Indikasjoner

Hypertensjon, angina pectoris, arytmier, akutt hjerteinfarkt, sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt (mangelfull dokumentasjon), symptomatisk ved tyreotoksikose, migreneprofylakse.

#### Dosering og administrasjon

Redusert dose ved nedsatt nyrefunksjon.

- Hypertensjon*: 50–100 mg per døgn fordelt på en eller to doser
- Angina pectoris*: 25–50 mg × 2, ev. 50–100 mg daglig som en dose hvis effekten er tilfredsstillende
- Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt*: 100 mg en gang daglig
- Arytmi*:
  - Peroralt: 25–50 mg × 2
- Symptomatisk ved tyreotoksikose*: 200 mg fordelt på 4 eller forsøksvis færre doser
- Migreneprofylakse*: 50–100 mg en gang daglig

#### Overdosering

Se G12 A (G12.5.1)

#### Kontroll og oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

**Atenolol 1a pharma** 1 A Pharma GmbH

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Atenolol: 50 mg	100 stk	C		–

**Atenolol Viatris** Viatris Limited

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Atenolol: 25 mg	98 stk	C	b	162,30
Tablett	Atenolol: 50 mg	98 stk	C	b	164,-
Tablett	Atenolol: 100 mg	2×49 stk	C	b	179,90

**Atenolol aliud** Aliud Pharma G,bH

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Atenolol: 100 mg	100 stk	C		–

**Atenolol aliud** Aliud Pharma

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Atenolol: 25 mg	100 stk	C		–

**Atenolol orifarm** Orifarm

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Atenolol: 25 mg	100 stk	C		–

**Atenolol sandoz** Sandoz

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Atenolol: 50 mg	100 stk	C		–

**Atenolol-ratiopharm** Ratiopharm

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Atenolol: 25 mg	100 stk	C		–

**Tenormin** Atnahs

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Atenolol: 50 mg	100 stk	C		–

**L8.2.2.2. Betaksolol**Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 11.07.2017

Vedrørende **bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner, kontroll, oppfølging, seponering og informasjon til pasient**, se [Adrenerge betareseptorantagonister](#)

**Egenskaper**

Fettløselig beta-1-selektiv reseptorantagonist. Reduserer normalt og forhøyet intraokulært trykk. Gir ikke mioser eller akkomodasjonskramper og derav følgende endringer i skarpsynet. Betoptic S er en suspensjon og er mer viskøs enn Betoptic øyedråper. Kan anvendes i lavere doser. Trykksenkende effekt sees 30 minutter etter instillasjon i øyet og varer ca. 12 timer.

**Farmakokinetikk**

Se Tabell 2 [Tabell 2 Betareseptorantagonister og kombinerte alfa-1-, betareseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper](#). Okulær tilførsel gir lav systemisk eksponering. Absorbert substans metaboliseres i stor grad i leveren til inaktive metabolitter. 15 % utskilles uendret via nyrene. Halveringstiden er 12–22 timer.

**Indikasjoner**

Glaukom.



**Dosering og administrasjon**

1 dråpe × 2.

**Overdosering**

Se G12 B (G12.5.2)

**Betoptic** Immedica Pharma AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Øyedråper, oppløsning	Betaksolol: 5 mg	5 ml	C	b	86,60

**Betoptic S** Immedica Pharma AB

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Øyedråper, suspensjon	Betaksolol: 2.5 mg	3×5 ml	C	b	200,70
Øyedråper, suspensjon	Betaksolol: 2.5 mg	5 ml	C		–
Øyedråper, suspensjon	Betaksolol: 2.5 mg	5 ml	C	b	91,10

**L8.2.2.3. Bisoprolol**

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner, kontroll, oppfølging, seponering og informasjon til pasient**, se [Adrenerge betareseptorantagonister](#)

**Egenskaper**

Fettløselig beta-1-selektiv reseptorantagonist.

**Farmakokinetikk**

Se Tabell 2 [Tabell 2 Betareseptorantagonister og kombinerte alfa-1-, betareseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper](#). Biotilgjengeligheten er ca. 90 % ved peroral tilførsel. Eliminering ved metabolisme (ca. 50 %) og ved utskillelse via nyrene (ca. 50 %). Halveringstiden er 10–13 timer, men forlenges ved kronisk hjertesvikt.

**Indikasjoner**

Hypertensjon, angina pectoris, hjertesvikt. Særlig egnet hos pasienter med hjertesvikt og samtidig obstruktiv lungesykdom, pga. høy beta-1-reseptorselektivitet.

**Dosering og administrasjon**

*Hypertensjon, angina pectoris:* 5–10 mg daglig, dosert en gang i døgnet. Kan ev. økes til 20 mg daglig. Kan tas sammen med mat. Ved alvorlig redusert nyre- eller leverfunksjon bør døgndosen ikke overskride 10 mg.

*Hjertesvikt:* Startdose 1,25 mg, titreres langsomt (uker) opp til måldose 10 mg en gang daglig, dersom tolereres.

**Overdosering**

Se G12 B (G12.5.2)

**Kontroll og oppfølging**Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)**Bisoprolol Sandoz** Sandoz A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bisoprolol: 1.25 mg	20 stk	C	b	70,70
Tablett	Bisoprolol: 1.25 mg	100 stk	C	b	150,80
Tablett	Bisoprolol: 2.5 mg	30 stk	C	b	70,70

**Bisoprolol Sandoz** Sandoz A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bisoprolol: 5 mg	100 stk	C	b	148,30
Tablett	Bisoprolol: 5 mg	30 stk	C	b	82,70
Tablett	Bisoprolol: 10 mg	100 stk	C	b	227,80

**Bisoprolol Zentiva** Zentiva k.s.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bisoprolol: 1.25 mg	20 stk	C	b	70,70
Tablett	Bisoprolol: 2.5 mg	30 stk	C	b	70,70
Tablett	Bisoprolol: 5 mg	100 stk	C	b	148,30
Tablett	Bisoprolol: 10 mg	100 stk	C	b	227,80

**Emconcor** Merck AB (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bisoprolol: 5 mg	100 stk	C	b	148,30

**Emconcor CHF** Merck AB (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bisoprolol: 1.25 mg	20 stk	C	b	70,70
Tablett	Bisoprolol: 2.5 mg	28 stk	C	b	70,70
Tablett	Bisoprolol: 5 mg	100 stk	C	b	161,40
Tablett	Bisoprolol: 10 mg	100 stk	C	b	231,10

**L8.2.2.4. Bisoprolol–hydroklortiazid**

Publisert: 25.01.2017

For utfyllende legemiddelomtale, se [Bisoprolol](#) og [Hydroklortiazid](#)

**Egenskaper**

Kombinasjon av den selektive betareseptorantagonisten bisoprolol og hydroklortiazid, for å utnytte den synergistiske effekten ved behandling av hypertensjon.

**Indikasjon**

Hypertensjon.

**Dosering og administrasjon**

Tablettene inneholder en variabel mengde (2,5–10 mg) bisoprolol og en fast hydroklortiaziddose (6,25 mg). Doseringen tilpasses etter behov: 1 tablett daglig eller 2 tabletter daglig for å oppnå 12,5 mg hydroklortiazid. Kan tas sammen med mat.

**Lodoz** Merck (2)

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bisoprolol: 5 mg Hydroklortiazid: 6.25 mg	90 stk	C		–

**Lodoz** Merck AB (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bisoprolol: 2.5 mg Hydroklortiazid: 6.25 mg	90 stk	C	b	172,-
Tablett	Bisoprolol: 5 mg Hydroklortiazid: 6.25 mg	90 stk	C	b	172,-

**L8.2.2.5. Esmolol**

Publisert: 25.01.2017  
Sist oppdatert: 13.11.2019

Vedrørende **bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner, kontroll, oppfølging, seponering og informasjon til pasient**, se [Adrenerge betareseptorantagonister](#)

**Egenskaper**

Vannløselig beta-1-selektiv reseptorantagonist. Administreres kun intravenøst og brukes bare når man trenger rask effekt som om nødvendig kan avbrytes i løpet av kort tid.

**Farmakokinetikk**

Se Tabell 2 [Tabell 2 Betareseptorantagonister og kombinerte alfa-1-, betareseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper](#). Metaboliseres omtrent fullstendig i de røde blodlegemene ved esteraser. Inaktive metabolitter. Halveringstiden er ca. 9 minutter.

**Indikasjoner**

Supraventrikulære takyarytmier, perioperativ takykardi og hypertensjon. Sykehusbehandling under løpende overvåkning.

Akutt aortadisseksjon og traumatisk aortaruptur: Startdose jfr. nedenfor, deretter titreres til MAP 60–70 mm Hg.

**Dosering og administrasjon**

Doseres intravenøst. Initialt gis en startdose (f.eks. 500 µg/kg kroppsvekt over 1 minutt). Deretter gis vedlikeholdsdose (f.eks. 50 µg/kg/minutt) som om nødvendig økes inntil ønsket effekt er oppnådd. Maksimal vedlikeholdsdose 200–300 µg/kg/minutt. Effekt inntreer i løpet av 6–10 minutter etter startdosen. Ved bivirkninger reduseres infusjonshastigheten, eller behandlingen avbrytes midlertidig og gjenoppas om nødvendig med lavere vedlikeholdsdose. Ved avbrudd reduseres effektene betydelig i løpet av 20 minutter. Se spesiallitteratur for detaljerte opplysninger om doseringen og forholdsregler ved ulike tilstander og om løsningsens blandbarhet med andre løsninger.

**Overdosering**

Se [E \(G12.5.5\)](#)

**Kilder**

Se [Esmolol](#)

**Brevibloc** Baxter Medical AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Infusjonsvæske, oppløsning	Esmolol: 10 mg	250 ml	C		1 736,30
Injeksjonsvæske, oppløsning	Esmolol: 10 mg	5×10 ml	C		601,50

**L8.2.2.6. Metoprolol**

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner, kontroll, oppfølging, seponering og informasjon til pasient**, se [Adrenerge beta-reseptorantagonister](#)

## Egenskaper

Fettløselig beta-1-selektiv reseptorantagonist.

## Farmakokinetikk

Se Tabell 2 [Tabell 2 Beta-reseptorantagonister og kombinerte alfa-1-, beta-reseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper](#). Biotilgjengelighet: Vanlige tabletter ca. 50 %, depottabletter ca. 30–40 %.

Førstepassasjemetabolisme i leveren ved CYP2D6. Inaktive metabolitter. Elimineres hovedsakelig ved metabolisme (ca. 90 %). 5–10 % utskilles umetabolisert via nyrene. Halveringstiden er 3–4 timer.

## Indikasjoner

Hypertensjon, angina pectoris, arytmier, akutt hjerteinfarkt, sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt, hjertesvikt, symptomatisk ved tyreotoksikose, migreneprofylakse.

## Dosering og administrasjon

*Genotyping:* Metoprolol og karvedilol metaboliseres via CYP2D6. Ved genvarianter av CYP2D6 som gir redusert metabolisme, vil pasienter få økt serumkonsentrasjon og økt risiko for bivirkninger (f.eks bradykardi og kalde ekstremiteter) av disse legemidlene. Ved duplikasjon av CYP2D6 genet vil pasienter få økt metabolisme og dermed risiko for terapivikt. Ved bruk av metoprolol ved hjertesvikt anbefales det å redusere oppstartsdosen med 50 % eller 75 % ved henholdsvis ett eller to inaktive CYP2D6-allel.

Døgn dosen er den samme ved bruk av depottabletter og vanlige tabletter. Type tablett må spesifiseres da disse kan ha samme navn, men brukes forskjellig. Ved bruk av depottabletter er det vanligvis tilstrekkelig med dosering én gang i døgnet, mens den som regel bør deles på 3 doser ved bruk av vanlige tabletter. Den oppgitte doseringen gjelder per døgn, når ikke noe annet er skrevet eksplisitt.

- a) *Hypertensjon:* 50–200 mg
- b) *Angina pectoris:* 100–200 mg
- c) *Akutt hjerteinfarkt:* 5 mg langsomt intravenøst, gjentas ev. to ganger avhengig av hemodynamisk effekt. Etter 15 minutter 12,5–25 mg peroralt hver 6. time i 48 timer. Forsiktighet ved nedreveggsinfarkt, høyre ventrikelinfarkt eller samtidig bradykardi, hypotensjon eller lungestuvning. Senere tilpasses dosen blodtrykk og hjerterefrekvens. Måldose er vanligvis 200 mg per døgn.
- d) *Sekundær profylakse etter hjerteinfarkt:* 100 mg i 2–3 dager, senere 200 mg. En bør raskt komme over på depottabletter.
- e) *Arytmi:*
  - a) Parenteralt: 5–15 mg intravenøst, injeksjonshastighet 2 mg/minutt
  - b) Peroralt: 100–200 mg daglig
- f) *Hjertesvikt:*
  - a) Depottabletter: Startdose 12,5–25 mg som en daglig dose. Dosen økes forsiktig (ved dobling med 1–4 ukers intervall). Måldose er 100–200 mg daglig.

Dosen økes forsiktig (ved dobling med 1–4 ukers intervall). Måldose er 100–200 mg daglig.
- g) *Symptomatisk ved tyreotoksikose:* 150–200 mg
- h) *Migreneprofylakse:* 100–200 mg

## Overdosering

Se G12 M (G12.5.13)

## Forsiktighetsregler

Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

## Kontroll, oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

## Bloxazoc KRKA, d.d. Novo mesto

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Metoprolol: 25 mg	30 stk	C	b	71,60

**Bloxazoc** KRKA, d.d. Novo mesto

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Metoprolol: 25 mg	100 stk	C	b	125,80
Depottablett	Metoprolol: 50 mg	30 stk	C	b	99,50
Depottablett	Metoprolol: 50 mg	100 stk	C	b	247,20
Depottablett	Metoprolol: 100 mg	100 stk	C	b	364,10
Depottablett	Metoprolol: 200 mg	100 stk	C	b	432,60

**Metopocor** Macure Pharma ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metoprolol: 1 mg	5×5 ml	C		163,80

**Metoprolol Medical Valley** Medical Valley Invest AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Metoprolol: 25 mg	30 stk	C	b	71,60
Depottablett	Metoprolol: 50 mg	32 stk	C	b	103,70
Depottablett	Metoprolol: 50 mg	105 stk	C	b	257,70
Depottablett	Metoprolol: 100 mg	105 stk	C	b	380,50
Depottablett	Metoprolol: 200 mg	105 stk	C	b	452,50

**Metoprolol SA** Sykehusapotekene HF

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur	Metoprolol: 2 mg	100 ml	C		–
Mikstur	Metoprolol: 4 mg	100 ml	C		–
Mikstur	Metoprolol: 5 mg	100 ml	C		–
Mikstur	Metoprolol: 10 mg	100 ml	C		–

**Metoprolol Sandoz** Sandoz AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Metoprolol: 25 mg	100 stk	C	b	125,80
Depottablett	Metoprolol: 25 mg	30 stk	C	b	71,60
Depottablett	Metoprolol: 50 mg	100 stk	C	b	247,20
Depottablett	Metoprolol: 50 mg	100 stk	C	b	247,20
Depottablett	Metoprolol: 50 mg	30 stk	C	b	99,50
Depottablett	Metoprolol: 100 mg	100 stk	C	b	364,10
Depottablett	Metoprolol: 100 mg	100 stk	C	b	364,10
Depottablett	Metoprolol: 200 mg	100 stk	C	b	432,60
Depottablett	Metoprolol: 200 mg	100 stk	C	b	432,60

**Metoprolol VP bausch** Bausch Health

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Metoprolol: 50 mg	30 stk	C		–

**Metoprolol al** Aliud Pharma

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Metoprolol: 50 mg	50 stk	C		–
Tablett	Metoprolol: 50 mg	100 stk	C		–

**Metoprolol arrow lab** Arrow

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Metoprolol: 50 mg	30 stk	C		–

**Metoprolol-ratiopharm** Ratiopharm GmbH

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Metoprolol: 50 mg	100 stk	C		–

**Metoprolol-ratiopharm** Ratiopharm

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Metoprolol: 50 mg	100 stk	C		–

**Metoprololo eg** EG

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Metoprolol: 100 mg	100 stk	C		–
Tablett	Metoprolol: 100 mg	50 stk	C		–

**Selo-Zok** RECORDATI Ireland Limited

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Metoprolol: 25 mg	28 stk	C	b	70,70
Depottablett	Metoprolol: 50 mg	98 stk	C	b	243,-
Depottablett	Metoprolol: 100 mg	98 stk	C	b	357,60
Depottablett	Metoprolol: 200 mg	98 stk	C	b	424,70

**Seloken** RECORDATI Ireland Limited

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metoprolol: 1 mg	5x5 ml	C	b	112,30

**Selo-Zok** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Metoprolol: 100 mg	100 stk	C	b	364,10

**L8.2.2.7. Nebivolol**

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner, kontroll, oppfølging, seponering og informasjon til pasient**, se [Adrenerge betareseptorantagonister](#)

**Egenskaper**

Fettløselig beta-1-selektiv reseptorantagonist. Den mest beta-1-reseptorselektive antagonisten. Har også en vasodilaterende effekt ved å potensere frigjøringen og effekten av endotelialt NO. Dette kan bidra til den blodtrykkssenkende virkningen, samt redusere aggregasjon av blodplater, men i hvilken grad dette bidrar til den kliniske effekten er usikkert.

**Farmakokinetikk**

Se Tabell 2 [Tabell 2 Betareseptorantagonister og kombinerte alfa-1-, betareseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper](#). Førstepassasjemetabolisme i leveren ved CYP2D6. Graden er avhengig av om man er rask (EM) eller langsom (PM) «metabolizer». Biotilgjengeligheten av modersubstansen er henholdsvis 12 % og 96 %. Aktive metabolitter kompenserer imidlertid for denne forskjellen. På tross av den uttalte levermetabolismen er eliminasjonshastigheten redusert ved uttalt nyresvikt der dosereduksjon anbefales.

**Indikasjoner**

Hypertensjon. Alternativ ved behandling av kronisk hjertesvikt hos eldre > 70 år.

**Dosering og administrasjon**

*Hypertensjon:* 5 mg daglig. Hos eldre eller ved redusert nyrefunksjon anbefales startdose på 2,5 mg daglig.

*Hjertesvikt:* Startdose 1,25 mg daglig. Økes (dobles) med 1-4 ukers intervall til høyeste tolerable dose, maksimalt 10 mg/dag.

**Overdosering**

Se G12 B (G12.5.2)

**Nebivolol stada** Stada

Godkjenningfritak. [Søknad Legemiddelverket via apotek.](#)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Nebivolol: 5 mg	100 stk	C		–

**L8.2.2.8. Nebivolol–hydroklortiazid**

Publisert: 25.01.2017

For utfyllende legemiddelomtale, se [Nebivolol](#) og [Hydroklortiazid](#)

**Egenskaper**

Kombinasjon av den selektive betareseptorantagonisten neбиволol og hydroklortiazid, for å utnytte den synergistiske effekten ved behandling av hypertensjon.

**Indikasjon**

Hypertensjon.

**Dosering og administrasjon**

Tablettene inneholder en fast dose (5 mg) neбиволol og en fast hydroklortiaziddose (12,5 mg). Dosering: 1 tablett daglig, helst til samme tid på dagen. Kan tas sammen med mat.

**Hypoloc Comp** Menarini International O.L. SA

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Nebivolol: 5 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	30 stk	C		172,30

## L8.3. Adrenerge alfa-1/betareseptorantagonister

Publisert: 25.01.2017

### Egenskaper

Blokkerer både alfa-1-adrenerge og beta-1- og beta-2-adrenerge reseptorer. Senker derved blodtrykket ved flere mekanismer. Betareseptorantagonisteffekten er sterkere enn alfa-1-reseptorantagonisteffekten hos begge midlene. Alfa-1-reseptorblokaden er relativt sett mer fremtredende hos labetalol enn hos karvedilol. Den gir hos begge redusert perifer karmotstand. Betareseptorblokaden senker hjertefrekvensen og motvirker reflektorisk takykardi. Karvedilol er vist å ha noe høyere affinitet for beta-2- enn beta-1-reseptorer (er litt beta-2-selektiv), men praktisk betydning av dette er ikke vist. Labetalol, men ikke karvedilol, har en viss egenstimulerende effekt på beta-2-reseptorene. Et normalt minuttvolum opprettholdes i hvile og under moderat fysisk aktivitet.

### Indikasjoner

- Hypertensjon*. Kan være egnet der det kan være fordelaktig å utnytte begge virkningskomponenter for å oppnå tilfredsstillende effekt (ikke førstevalg). Svangerskaphypertensjon (labetalol). Isolert hypertensjonskrise og malign hypertensjon (labetalol).
- Angina pectoris* og *hjertesvikt* er godkjent indikasjon for karvedilol (god dokumentasjon for økt overlevelse ved hjertesvikt).

### Bivirkninger

Postural hypotensjon (spesielt ved høye startdoser). Forverring/utløsning av obstruktiv lungesykdom. Hjertesvikt kan utløses hos pasienter med latent svikt, eller forverres særlig initialt, hvis dosen er for høy. I startfasen sees av og til svimmelhet, tretthet, slapphet, søvnighet og hodepine (som indikerer overdosering). Gastrointestinalt besvær, bradykardi, AV-blokk, ankelødem, leggekramper, nesetetthet, vannlatingsbesvær og ejakulasjonsforstyrrelser er rapportert. Allergiske reaksjoner og eksantemer forekommer. For karvedilol er det rapportert trombocytopeni, leukopeni og hypertriglyseridemi. For labetalol er det rapportert kriblende følelse i hodebunnen, positiv ANF og leversvikt med ikterus.

### Graviditet, amming

*Graviditet*: Erfaring med bruk av karvedilol hos gravide er begrenset. Labetalol er blitt brukt hos gravide i annet og tredje trimester uten påvisning av skadelige effekter. Kan gi bradykardi hos den nyfødte. *Amming*: Overgang til morsmelk er minimal for labetalol, opplysninger mangler for karvedilol. Se også [Graviditet, amming](#).

### Forsiktighetsregler

Vanskelig regulert diabetes. Hjertesvikt skal være kompensert før behandling med karvedilol starter (lav startdose, forsiktig opptrapping). Hos pasienter med både hypertensjon og hjertesvikt må derfor doseringsregimet for karvedilol styres etter symptomene på hjertesvikt og ikke primært ut fra blodtrykkverdiene. Etter opptrappingsfasen er måldosene de samme som ved hypertensjon. Redusert dosering ved samtidig leversvikt.

### Kontraindikasjoner

AV-blokk grad II og III, obstruktiv lungesykdom. Bradykardi. Ikke-kompensert hjertesvikt, kardiogent sjokk.

### Kontroll, oppfølging

Nøyaktig anamnese og organstatus for å få frem ev. kontraindikasjoner som obstruktiv lungelidelse, ledningsforstyrrelser. Seponering bør skje gradvis pga. risiko for rebound hypertensjon og forverring av koronarsykdom. Ved overdosering (hypotensjon, bradykardi): Atropin intravenøst 2–3 mg. Hvis påkrevet gis deretter adrenerge agonister intravenøst.



## L8.3.1. Karvedilol

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner og kontroll, oppfølging**, se [Adrenerge alfa-1/betareseptorantagonister](#)

### Farmakokinetikk

Se Tabell 2 [Tabell 2 Betareseptorantagonister og kombinerte alfa-1-, betareseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper](#). Fettløselig. Biotilgjengeligheten er 25–35 % ved peroral tilførsel. Betydelig førstepassasjemetabolisme i leveren, hovedsakelig ved CYP2C9 og CYP2D6. Aktive metabolitter. Eliminasjon nærmest utelukkende ved metabolisme. Halveringstiden er 6–10 timer.

### Dosering og administrasjon

Lav startdose, gradvis økning, individuell tilpasning. Redusert dose til eldre.

- Hypertensjon*: Vanligvis dosering en gang i døgnet, 12,5 mg de to første døgn. Deretter 25 mg daglig, kan økes til 50 mg, ev. 25 mg × 2. Døgndosen bør ikke overskride 100 mg
- Angina pectoris*: 12,5 mg × 2, kan etter 1–4 uker økes til 25 mg × 2. Døgndosen bør ikke overskride 100 mg
- Hjertesvikt*: Startdose 3,125–6,25 mg × 2. Dosen kan økes forsiktig (ved dobling med 1–4 ukers intervall), måldose 25–50 mg × 2 (vanligvis 25 mg x 2)

### Overdosering

Se G12 K (G12.5.11)

### Kontroll, oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

#### Carvedilol Aurobindo Aurobindo Pharma (Malta) Limited - Floriana

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Karvedilol: 6.25 mg	100 stk	C	b	187,30
Tablett	Karvedilol: 12.5 mg	100 stk	C	b	315,10
Tablett	Karvedilol: 25 mg	100 stk	C	b	370,20

#### Carvedilol Hexal Hexal A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Karvedilol: 6.25 mg	100 stk	C	b	187,30
Tablett	Karvedilol: 12.5 mg	30 stk	C	b	121,-
Tablett	Karvedilol: 12.5 mg	100 stk	C	b	315,10
Tablett	Karvedilol: 25 mg	100 stk	C	b	370,20
Tablett	Karvedilol: 25 mg	30 stk	C	b	136,40
Tablett	Karvedilol: 25 mg	30 stk	C	b	136,40

#### Kredex Roche (2)

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Karvedilol: 6.25 mg	56 stk	C		–
Tablett	Karvedilol: 6.25 mg	28 stk	C		–
Tablett	Karvedilol: 12.5 mg	28 stk	C		–
Tablett	Karvedilol: 25 mg	28 stk	C		–

## L8.3.2. Labetalol

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 05.01.2018

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner og kontroll, oppfølging**, se [Adrenerge alfa-1/betareseptorantagonister](#)

### Farmakokinetikk

Se Tabell 2 [Tabell 2 Betareseptorantagonister og kombinerte alfa-1-, betareseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper](#). Fettløselig. Biotilgjengeligheten er 20–30 % ved peroral tilførsel, med stor variasjon. Denne øker ved samtidig inntak av mat. Betydelig førstepassasjemetabolisme i leveren ved oksidering og glukuronidering. Inaktiv hovedmetabolitt. Eliminering nesten utelukkende ved metabolisme (ca. 95 %). Halveringstiden er 3–7 timer.

### Dosering og administrasjon

Lav startdose, gradvis økning, individuell tilpasning. Redusert dose til eldre.

- a) *Hypertensjon, inkl. svangerskaphypertensjon*: Peroralt: Innledningsvis 100 mg × 2 (til måltider) med gradvis økning. Vanlig vedlikeholdsdose 100–400 mg × 2. Ved større doser bør døgndosen (maks 2400 mg) fordeles på 3 eller 4 enkeltdoser.
- b) *Hypertensiv krise*:
  - a) Peroralt (voksne): 100–200 mg ved isolert hypertensjonskrise. Samme dose kan være aktuell å gi ved malign hypertensjon hvis det er lang transporttid til sykehus.
  - b) Parenteralt ved malign hypertensjon i sykehus:
    - a) Voksne: Gis som bolus eller infusjon. Bolus 20 mg initialt, deretter 30–80 mg hvert 10. minutt inntil maksimaldose 300 mg. Intravenøs infusjon er imidlertid å foretrekke. Infusjon 0,5–2,0 mg/minutt. Må foregå under nøye overvåking. Injeksjonsvæskene fortynnes til 1 mg/ml. Initialt gis 0,5 mg (= 0,5 ml)/minutt. Hastigheten kan etter behov økes hver halve time med 0,5 mg/minutt. Tilfredsstillende blodtryksreduksjon sees vanligvis etter 50–200 mg. Infusjonen avsluttes når effekt er oppnådd, og peroral behandling startes umiddelbart.
    - b) Barn: Intravenøs infusjon: 1–3 mg/kg kroppsvekt/time.

### Overdosering

Se G12 L ([G12.5.12](#))

### Kontroll, oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

#### Labetalol S.A.L.F. S.A.L.F S.p.A. Laboratorio Farmacologico

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Labetalol: 5 mg	5 × 20 ml	C	b	357,40

#### Trandate Aspen Pharma Trading Limited

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Labetalol: 5 mg	5 × 20 ml	C	b	893,30
Tablett	Labetalol: 100 mg	250 stk	C	b	560,20
Tablett	Labetalol: 200 mg	100 stk	C	b	350,20

## L8.4. Adrenerge alfa-1-reseptorantagonister

Publisert: 25.01.2017

### Egenskaper

Selektive alfa-1-reseptorantagonister. Relakserer glatt muskulatur via postsynaptisk blokade i vev der stimulering av alfa-1-reseptorer gir økt kontraksjon. Effektene på blodårer, blærehals, urinblærens sfinkter, prostatakapsel og urethras proksimale del utnyttes terapeutisk. Den blodtrykkssenkende effekten skyldes først og fremst nedsatt perifer karmotstand, muligens hemning av sympatikusaktiviteten via effekt på sentralnervesystemet og i noen grad reduksjon av hjertets kontraksjonskraft pga. blokade av hjertets alfa-1-reseptorer. Midlene reduserer tonus i blærehalsen, interne sfinkter, prostatakapsel og proksimale urethra ved å blokkere alfa-1A-reseptorene som er den reseptor-subtypen som finnes her. Derfor kan adrenerge alfa-1-reseptorantagonister gi bedring i avløpet fra blæren ved benign prostatahyperplasi og tømmingsmotstand i blærehalsen. Dette kan gi raskere vannlating og redusere volumet av resturin. Alfa-1-reseptorantagonister kan gis i påvente av annen behandling, hvis annen behandling ikke er aktuell, eller hvis pasienten ikke ønsker annen behandling. Alfuzosin, terazosin og særlig tamsulosin har en viss selektivitet for urinveiene i forhold til blodårene. Blokade av adrenerge alfa-1D-reseptorer i detrusor synes å kunne motvirke hyperaktivitet i blæren.

### Indikasjoner

Hypertensjon (doxazosin, terazosin). Symptomatisk ved benign prostatahyperplasi. Økt tonus i blærehalsregionen.

### Bivirkninger

Svimmelhet, postural hypotensjon, ev. synkope etter første dose kan forekomme dersom denne er høy. Det anbefales at startdosen er lavere enn vedlikeholdsdosen. Takykardi, palpitasjoner. Doxazosin brukt som monoterapi ved hypertensjon har gitt økt utvikling av hjertesvikt hos risikopasienter og anbefales derfor ikke som eneste legemiddel hos denne type pasienter. Tretthet, døsighet, hodepine, kvalme, magesmerter, diaré og rhinitt/nesetetthet kan forekomme. Perifere ødemer pga. vasodilatasjon. Vektøkning er beskrevet. Priapisme er rapportert. Hos kvinner kan blærekontrollen reduseres med inkontinens som følge.

### Graviditet amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* Opplysninger vedrørende amming mangler. For doxazosin er overgang til morsmelk minimal. Se antihypertensiva ...

### Forsiktighetsregler

Må ikke brukes som eneste legemiddel når pasienten også har koronarsykdom eller takykardi; må da i så fall kombineres med betareseptorantagonist. Forsiktighet i trafikk og ved risikofyllt arbeid inntil reaksjonen på stoffet er kjent. Start alltid med lav dose med tanke på uforutsett kraftig blodtrykksfall. Forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt eller med risiko for utvikling av hjertesvikt.

### Kontraindikasjoner

Nylig gjennomgått hjerteinfarkt hvis ikke samtidig behandling med betareseptorantagonist. Alfuzosin bør ikke gis ved sterkt nedsatt leverfunksjon.

### Spesielle forhold hos eldre/kontraindikasjoner

Se START ... og STOPP [Tabell 2 STOPP \(G24.1.2\)](#)

### Kontroll, oppfølging

Undersøk på ortostatisk hypotensjon, særlig hos eldre. Kontroller om brystmerter oppstår/forverres. Kontroller nøye pasienter med hjertesvikt. Spør om symptomer på redusert blærekontroll (inkontinens) hos kvinner. Ev. resturinmåling ved bruk mot prostatahypertrofi, se også [Prostatahyperplasi \(T13.2.4\)](#).

### Informasjon til pasient

Viktig å følge startdoseringsanvisning. Bør ikke glemme å ta preparatet flere ganger på rad, i så fall må dosen reduseres og trappes gradvis opp. Risiko for blodtrykksfall, ev. synkope, særlig når pasienten får andre blodtrykkssenkende legemidler. Forsiktighet i trafikk og ved risikofyllt arbeid inntil reaksjon på stoffet er kjent.

## L8.4.1. Doksazosin

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **indikasjoner, graviditet amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner, kontroll, oppfølging og informasjon til pasient**, se [Adrenerge alfa-1-reseptorantagonister](#)

### Egenskaper

I tillegg til blodtryksreduksjonen går totalkolesterol og LDL kolesterol litt ned, mens effekten på HDL kolesterol er usikker (økning har vært angitt). Triglyseridnivået i blod går ned. Glomerulær filtrasjon er uendret. Urinsyre, glukose og kalium i serum endres ikke. Selv om alfa-1-reseptorblokkade gir gunstige hemodynamiske effekter, reduserer hjertehypertrofi og har metabolske effekter som kan synes gunstige, har det vist seg at doxazosin som monoterapi hos hypertonikere med en eller flere andre koronare risikofaktorer er assosiert med økt utvikling av hjertesvikt. Dette skyldes sannsynligvis blokkade av hjertets alfa-1-reseptorer. Doxazosin skal derfor ikke brukes som monoterapi når pasienten i tillegg har koronarsykdom eller hjertesvikt. Det foreligger ikke dokumentasjon for at doxazosin reduserer mortalitet ved behandling av hypertensjon. Det er først og fremst aktuelt å velge doxazosin som tilleggsbehandling til betareseptorantagonister, diuretika eller ACE-hemmere/angiotensin II-reseptorantagonister for å oppnå tilfredsstillende blodtrykkssenkende effekt. Doxazosin kan være egnet for hypertensjon ved samtidig obstruktiv lungesykdom og redusert nyrefunksjon og ved benign prostatahyperplasi.

### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er 60–70 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres i stor grad i leveren ved demetylering og hydroksylering. Halveringstiden er ca. 20–25 timer.

### Bivirkninger

Se også foran [Bivirkninger](#). Følgende er også rapportert (sjelden) for doxazosin: agitasjon, skjelvinger, impotens, allergi, leveraffeksjoner, neseblødning, arytmier, hjerteinfarkt, tåkesyn.

### Dosering og administrasjon

- Hypertensjon*: Depottabletter: Initialt 4 mg per døgn i en til to uker. Deretter om nødvendig dobling av dosen hver annen uke til maksimalt 16 mg per døgn
- Symptomatisk ved benign prostatahyperplasi*: Depottabletter: Initialt 4 mg daglig, om nødvendig kan dosen dobles etter to uker til maksimalt 8 mg daglig.

### Overdosering

Se G12 D (G12.5.4)

#### Cardura Pfizer

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Doksazosin: 8 mg	100 stk	C		–

#### Cardura XL Pfizer

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Doksazosin: 8 mg	30 stk	C		–

#### Carduran Neo Pfizer

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett med modifisert frisetting	Doksazosin: 4 mg	28 stk	C		–
Tablett med modifisert frisetting	Doksazosin: 8 mg	28 stk	C		–

**Carduran CR** Upjohn EESV

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Doksazosin: 4 mg	100 stk	C	b	309,60
Depottablett	Doksazosin: 8 mg	100 stk	C	b	510,80

**Doxazosin aliud** Aliud Pharma

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Doksazosin: 4 mg	98 stk	C		–
Tablett	Doksazosin: 4 mg	100 stk	C		–

**Doxazosin orifarm** Orifarm Generics

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Doksazosin: 4 mg	98 stk	C		–

**Doxazosine arrow LP** Arrow generiques SAS

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Doksazosin: 8 mg	28 stk	C		–

**Doxazosine mylan LP** Mylan S.A.S.

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Doksazosin: 4 mg	28 stk	C		–
Depottablett	Doksazosin: 8 mg	28 stk	C		–

## L8.4.2. Alfuzosin

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, graviditet amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner, kontroll, oppfølging og informasjon til pasient**, se [Adrenerge alfa-1-reseptorantagonister](#)

### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er ca. 60 % ved peroral tilførsel. Stor variasjon. Denne øker noe ved samtidig inntak av mat og er økt hos eldre. Førstepassasjemetabolisme i leveren ved CYP3A4. Inaktive metabolitter. Halveringstiden er ca. 8 timer, men forlenges ved alvorlig leverinsuffisiens.

### Bivirkninger

Se også [Bivirkninger](#). Dessuten: Munntørhet, utslett, kløe.

### Dosering og administrasjon

*Symptomatisk ved benign prostatahyperplasi: Tabletter*, initialt: 2,5 mg × 3 (eldre × 2). Kan ved behov økes til 10 mg daglig. *Depottabletter*: 5 mg x 2

### Overdosering

Se G12 A (G12.5.1)

**Alfuzosin winthrop** Winthrop

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Alfuzosin: 5 mg	50 stk	C		–

**Xatral LP** Sanofi

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Alfuzosin: 10 mg	30 stk	C		–

**Xatral SR** Sanofi-aventis

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Alfuzosin: 5 mg	56 stk	C		–

## L8.4.3. Tamsulosin

Publisert: 25.01.2017

Sist endet: 14.03.2018

Vedrørende **indikasjoner, graviditet amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner, kontroll, oppfølging** og **informasjon til pasient**, se [Adrenerge alfa-1-reseptorantagonister](#)

### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er opptil 100 % ved peroral tilførsel. Denne nedsettes noe ved samtidig inntak av mat. Metaboliseres i leveren ved CYP2D6 og CYP3A4. Utskilles hovedsakelig via nyrene, 10 % umetabolisert. Halveringstiden er 10–15 timer.

### Indikasjoner

Symptomatisk ved benign prostatahyperplasi. Korttidsbehandling for å befordre avgang av ureterstein (ikke godkjent indikasjon).

### Bivirkninger

Se også [Bivirkninger](#). Dessuten: Unormal sæduttømming.

### Dosering og administrasjon

Vanligvis 0,4 mg, etter frokost for å få stabil biotilgjengelighet.

### Overdosering

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

**Miktosan** Sandoz - København

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel med modifisert frisetting, hard	Tamsulosin: 0.4 mg	100 stk	C	b	380,50

**Omnice** Astellas Pharma (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Tamsulosin: 0.4 mg	30 stk	C	b	139,50
Depottablett	Tamsulosin: 0.4 mg	90 stk	C	b	346,10

**Tamsulosin Actavis** Actavis Group PTC ehf (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel med modifisert frisetting, hard	Tamsulosin: 0.4 mg	30 stk	C	b	139,50
Kapsel med modifisert frisetting, hard	Tamsulosin: 0.4 mg	90 stk	C	b	346,10

**Tamsulosin Medlite** Medlite AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Tamsulosin: 0.4 mg	90 stk	C	b	346,10
Depottablett	Tamsulosin: 0.4 mg	30 stk	C	b	139,50

**Tamsulosin Viatris** Viatris Limited

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel med modifisert frisetting, hard	Tamsulosin: 0.4 mg	30 stk	C	b	139,50
Kapsel med modifisert frisetting, hard	Tamsulosin: 0.4 mg	90 stk	C	b	346,10

## L8.4.4. Tamsulosin-solifenacin

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 23.08.2018

Vedrørende **egenskaper, graviditet amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner, kontroll, oppfølging og informasjon til pasient**, se [Adrenerge alfa-1-reseptorantagonister](#) og [Antikolinergika \(L13.1.1\)](#).

### Farmakokinetikk

Se: tamsulosin [Farmakokinetikk](#) og solifenacin [Farmakokinetikk \(L13.1.1.4\)](#).

### Indikasjoner

Behandling av moderate til alvorlige symptomer ved blærefylling (vannlatingstrang, økt vannlatingfrekvens) og blæretømming forbundet med benign prostatahyperplasi hos menn som ikke i tilstrekkelig grad responderer på monoterapibehandling.

### Dosering og administrasjon

1 tablett daglig. Skal ikke knuses eler tygges.

### Overdosering

Se G12 T (G12.5.20) og S (G12.5.19).

### Bivirkninger

Se [Bivirkninger](#) og [Bivirkninger \(L13.1.1\)](#). Dessuten: Unormal sæduttømming.

**Solifenacin/Tamsulosin Newbury** Newbury Pharmaceuticals AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett med modifisert frisetting	Solifenacin: 6 mg Tamsulosin: 0.4 mg	30 stk	C	b	494,30
Tablett med modifisert frisetting	Solifenacin: 6 mg Tamsulosin: 0.4 mg	90 stk	C	b	1 410,40

**Urisotam** 2care4 Generics ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett med modifisert frisetting	Solifenacin: 6 mg Tamsulosin: 0.4 mg	30 stk	C	b	494,30
Tablett med modifisert frisetting	Solifenacin: 6 mg Tamsulosin: 0.4 mg	90 stk	C	b	1 410,40

**Urizia** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett med modifisert frisetting	Solifenacin: 6 mg Tamsulosin: 0.4 mg	90 stk	C	b	1 410,40

**Urizia** Astellas Pharma a/s

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett med modifisert frisetting	Solifenacin: 6 mg Tamsulosin: 0.4 mg	30×1 stk	C	b	494,30
Tablett med modifisert frisetting	Solifenacin: 6 mg Tamsulosin: 0.4 mg	90×1 stk	C	b	1 410,40

## L8.4.5. Terazosin

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **indikasjoner, graviditet amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner, kontroll, oppfølging** og **informasjon til pasient**, se [Adrenerge alfa-1-reseptorantagonister](#)

### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er 80–90 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres i stor grad i leveren ved hydrolyse og demetylering. Inaktive metabolitter. Halveringstiden er 9–12 timer.

### Indikasjoner

Symptomatisk ved benign prostatahyperplasi. Hypertensjon.

### Bivirkninger

Se også [Bivirkninger](#). Dessuten: Tåkesyn, impotens. Sjelden: Trombocytopeni, atrieflimmer, anafylaksi.

### Dosering og administrasjon

Symptomatisk ved benign prostatahyperplasi: 1 mg ved sengetid første uke, 2 mg andre uke, 5 mg tredje uke.

Vanlig vedlikeholdsdose 5–10 mg om kvelden. Hypertensjon: 1 mg ved sengetid første uke, 2 mg andre uke, om nødvendig økning til 5 mg fra tredje uke. Vanlig vedlikeholdsdose: 2–5 mg.

### Overdosering

Se G12 T (G12.5.20)

**Heitrim** Amdipharm

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Terazosin: 5 mg	100 stk	C		–

**Hytrin** Amdipharm

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Terazosin: 5 mg	28 stk	C		–



**Sinalfa** Amdipharm Ltd

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Terazosin: 2 mg	28 stk	C		92,20
Tablett	Terazosin: 2 mg	98 stk	C		232,20
Tablett	Terazosin: 5 mg	98 stk	C		315,80
Tablett	Terazosin: 5 mg	28 stk	C		128,50

**Sinalfa Startpakning** Amdipharm Ltd

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Terazosin: 1 mg	7 stk	C		120,-
	Terazosin: 2 mg	7 stk			

**Terablock** Dr. Pfluger Arzneimittel GmbH

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Terazosin: 5 mg	98 stk	C		–

## L8.5. Kalsiumantagonister

Publisert: 25.01.2017

### Egenskaper

Kalsiumantagonister hemmer innstrømming av kalsiumioner gjennom langsomme kalsiumkanaler først og fremst i glatte muskelceller i karvegg og i myokardceller. Virkningene er derfor vasodilatasjon og nedsatt myokardkontraksjon, hjerterefrekvens og AV-overledningshastighet. Forholdet mellom den vasodilaterende effekten og hjerreeffektene varierer mellom de ulike kalsiumantagonister, se Tabell 3 [Tabell 3 Kalsiumantagonister. Farmakodynamiske egenskaper](#), og er av betydning for effekter, bivirkninger og interaksjoner og dermed for den kliniske anvendelse. Senkningen av blodtrykket skyldes først og fremst reduksjon av den perifere motstand, mens den nedsatte hjertekontraksjonen bidrar til blodtrykksenkningen for noen kalsiumantagonister. Kalsiumantagonistene kan øke oksygentilførselen til myokard ved å dilatere koronarkarene og kan redusere oksygenbehovet ved å redusere den perifere karmotstand og ev. ved å redusere hjertets kontraksjonskraft og frekvens. Ved koronarsykdom kan imidlertid dilatasjonen av arterioler føre til økning av blodtilførsel til det ikke-iskemiske myokard på bekostning av blodtilførselen til det iskemiske myokard («koronar stjeling»). Dette kan motvirke den gunstige effekten og i verste fall øke iskemien hos noen pasienter. Den antiarytmiske effekt (diltiazem og verapamil) skyldes virkninger på cellene i sinusknuten og AV-knuten. Diltiazem og verapamil er også klasse IV-antiarytmika. Av disse er det imidlertid bare verapamil som har behandling av arytmier som godkjent indikasjon, selv om begge er effektive frekvensreducerende midler ved atrieflimmer. Det er vist at dihydropyridinene også har antagonistaktivitet på mineralokortikoidreseptoren og derved motvirker aldosterons effekter. Se forøvrig de spesifikke omtalene nedenfor.

### Indikasjoner

(Se også enkeltmidlene)

- Hypertensjon* (alle bortsett fra nimodipin). Flere studier hvor kalsiumantagonister er brukt alene eller i kombinasjon med andre legemidler, indikerer gunstig effekt av kalsiumantagonister på både morbiditet og mortalitet. De anbefales på lik linje med annen behandling.
- Profylaktisk mot *anstrengelsesangina*, spesielt ved kontraindikasjon mot betareseptorantagonister eller mistanke om variantangina (amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, verapamil). Ved angina pectoris må bare preparater med langsomt innsettende virkning og lang virkningstid brukes.
- Supraventrikulære arytmier* (verapamil, ev. diltiazem).
- Subaraknoidalblødning* (nimodipin).
- Raynauds sykdom* (nifedipin).

## Bivirkninger

Alle kalsiumantagonister kan i varierende grad gi hypotensjon, svimmelhet, flushing, hodepine og ankelødem. Dihydropyridinene kan gi reflektorisk takykardi. Diltiazem og verapamil kan gi AV-blokk og uttalt bradykardi og forverre hjertesvikt hos disponerte pasienter. For disse må stor forsiktighet utvises ved kombinasjon med betareseptorantagonister pga. fare for AV-blokk og forverring av hjertesvikt. Diltiazem, verapamil og nifedipin kan gi obstipasjon. Alle de nevnte bivirkninger er doseavhengige. Alle kan også gi kvalme, hudreaksjoner med utslett og ev. feber. Leveraffeksjon med forhøyede leverenzymmer kan en sjelden gang forekomme, hyppigst etter nifedipin og diltiazem. Se også under de enkelte midlene nedenfor.

## Overdosering

Se G12 [K \(G12.5.11\)](#)

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Foreløpig liten klinisk erfaring, men de data som finnes, har ikke gitt holdepunkter for teratogen effekt hos mennesker. En metaanalyse bekrefter dette. Kalsiumantagonister kan hemme uteruskontraksjoner. I dyreforsøk har flere kalsiumantagonister i svært høye doser gitt embryotoksiske og/eller teratogene effekter, i hovedsak distale skjelettmisdannelser. *Amming:* Tilbakeholdenhet med bruk hos ammende. Hvis bruk likevel er påkrevet, foretrekkes nifedipin. Observer barnet for bradykardi og hypotensjon ved langtidsbruk.

## Forsiktighetsregler

Dihydropyridinene skal unngås ved akutt infarkt/akutt koronarsyndrom pga. risiko for hypotensjon og reflektorisk takykardi. Kombiner ev. med betareseptorantagonist. Dihydropyridinene skal brukes med forsiktighet til pasienter med aortastenose.

Pasienter med hjertesvikt skal ikke bruke diltiazem eller verapamil, mens dihydropyridiner kan brukes med forsiktighet når svikten er kompensert. Minst risiko er det da ved å bruke felodipin og amlodipin. Se for øvrig de enkelte midlene.

En skal ikke bruke verapamil til behandling av arytmier hos dårlige pasienter med redusert venstre ventrikkelfunksjon og sirkulatorisk påvirkning pga. fare for ytterligere forverring (hypotensjon, sirkulatorisk kollaps).

## Spesielle forhold hos eldre

Se [Tabell 2 STOPP \(G24.1.2\)](#).

## L8.5.1. Dihydropyridiner

Publisert: 25.01.2017

Se [Kalsiumantagonister](#)

Se [Kalsiumantagonister](#)

### Egenskaper

Dihydropyridinene dilaterer arterioler/arterier og gir derfor nedsatt karmotstand. De har fra relativt liten til ikke målbar direkte depressiv effekt på hjertet. Vasodilatasjonen, som er ansvarlig for den blodtrykknedsettende effekt, utløser reflektoriske mekanismer som stimulerer hjertet via sympatikus og kan gi økt hjertefrekvens, mest like etter behandlingsstart (minst for amlodipin). Ved bruk av depotpreparater sees imidlertid liten eller ingen hjertefrekvensøkning. Den reflektoriske takykardien er uheldig ved koronarsykdom. Dihydropyridinene atskiller seg til dels innbyrdes i vaskulær selektivitet (forholdet mellom de dosene som gir samme relative effekt på hjertet og arterier). Se under de enkelte substansene. Øker koronarblodstrømmen og nedsetter hjertets arbeid ved å senke det arterielle blodtrykk. Nimodipin hevdes fortrinnsvis å dilatere iskemiske kar. Den aldosteronantagonistiske effekten (se ovenfor) er mest uttalt for felodipin og nimodipin og minst uttalt for amlodipin. Denne virkningen kan bidra til den blodtrykkssenkende effekt og til den svake diuretiske effekt som er observert.

### L8.5.1.1. Amlodipin

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 30.07.2018

For mer informasjon samt vedrørende **graviditet, amming**, se [Kalsiumantagonister](#).

## Egenskaper

Se [Dihydropyridiner](#) og [Tabell 3 Kalsiumantagonister. Farmakodynamiske egenskaper](#). Reduserer blodtrykket med langsomt innsettende effekt og fremkaller liten grad av reflektorisk sympatikusstimulering. Gir derfor nesten ingen tendens til initial økning av hjertefrekvensen. Amlodipin har svak depressiv effekt på myokard, sinusknuten og ledningssystemet.

## Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er 70–80 % ved peroral tilførsel. Relativt liten førstepassasjemetabolisme i leveren ved oksidering og deaminering. Inaktive metabolitter. Elimineres hovedsakelig ved metabolisme. 5–10 % utskilles uendret via nyrene. Halveringstiden er 35–50 timer. Lengst hos eldre.

## Indikasjoner

Hypertensjon, angina pectoris inkl. variantangina. Kan brukes med forsiktighet også når det samtidig foreligger kompensert hjertesvikt.

## Dosering og administrasjon

- Hypertensjon*: Startdose 5 mg en gang daglig, kan økes til 10 mg en gang daglig
- Angina pectoris*: Initialt 5 mg daglig, ev. økning til 10 mg daglig etter 2–3 uker

Forsiktighet (halv dose) anbefales hos gamle og ved sterkt nedsatt leverfunksjon.

## Overdosering

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

## Bivirkninger

I vanlige doser er flushing og reflektorisk takykardi meget sjeldent. Muskel tretthet og -kramper. Ellers bivirkninger som for kalsiumantagonister generelt [Bivirkninger](#).

## Forsiktighetsregler

Selv om amlodipin tåles godt hos eldre pasienter, må dosen reduseres for å unngå høye plasmakonsentrasjoner. Ved bruk hos pasienter med hjertesvikt må behandlingen følges særlig nøye.

## Kontraindikasjoner

Alvorlig hypotensjon. Sirkulatorisk sjokk inkl. kardiogent sjokk. Alvorlig aortastenose. Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt.

## Kontroll og oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

## Kombinasjoner

Er godt egnet i kombinasjon med ACE-hemmere. Kan kombineres med tiazider, betareseptorantagonister og angiotensin II-reseptorantagonister.

### Amlodipin Accord Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Amlodipin: 5 mg	100 stk	C	b	124,20
Tablett	Amlodipin: 5 mg	30 stk	C	b	70,70
Tablett	Amlodipin: 10 mg	100 stk	C	b	212,90

### Amlodipin accord Accord Healthcare B.V.

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Amlodipin: 5 mg	98 stk	C		–
Tablett	Amlodipin: 10 mg	98 stk	C		–

**Amlodipin SA** Sykehusapotekene HF

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur	Amlodipin: 1 mg	100 ml	C		–

**Amlodipin Sandoz** Sandoz A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Amlodipin: 5 mg	30 stk	C	b	70,70
Tablett	Amlodipin: 5 mg	100 stk	C	b	124,20
Tablett	Amlodipin: 5 mg	250 stk	C	b	256,20
Tablett	Amlodipin: 5 mg	105 stk	C	b	128,60
Tablett	Amlodipin: 5 mg	90 stk	C	b	115,40
Tablett	Amlodipin: 10 mg	90 stk	C	b	195,20
Tablett	Amlodipin: 10 mg	250 stk	C	b	477,80
Tablett	Amlodipin: 10 mg	105 stk	C	b	221,70
Tablett	Amlodipin: 10 mg	100 stk	C	b	212,90

**Amlodipin Zentiva** Zentiva k.s.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Amlodipin: 5 mg	100 stk	C	b	124,20
Tablett	Amlodipin: 10 mg	100 stk	C	b	212,90

**Norvasc** Upjohn EESV

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Amlodipin: 5 mg	100 stk	C	b	124,20
Tablett	Amlodipin: 10 mg	100 stk	C	b	212,90

**Norvasc** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Amlodipin: 10 mg	100 stk	C	b	212,90

**L8.5.1.2. Amlodipin–valsartan**

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 28.09.2018

For utfyllende legemiddelomtale, se [Amlodipin](#) og [Valsartan](#).

**Egenskaper**

Kombinasjon av kalsiumantagonist og angiotensin II-reseptorantagonist.

**Indikasjoner**

Essensiell hypertensjon.

**Dosering og administrasjon**

1 tablett daglig.

**Bevacomb** Teva B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Amlodipin: 5 mg Valsartan: 160 mg	28 stk	C	b	171,80
Tablett	Amlodipin: 5 mg Valsartan: 80 mg	98 stk	C	b	438,60
Tablett	Amlodipin: 5 mg Valsartan: 80 mg	28 stk	C	b	160,40
Tablett	Amlodipin: 5 mg Valsartan: 160 mg	98 stk	C	b	510,70
Tablett	Amlodipin: 10 mg Valsartan: 160 mg	98 stk	C	b	557,70
Tablett	Amlodipin: 10 mg Valsartan: 160 mg	28 stk	C	b	185,20

**Exforge** Novartis Europharm Limited (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Amlodipin: 5 mg Valsartan: 160 mg	98 stk	C	b	510,70
Tablett	Amlodipin: 5 mg Valsartan: 160 mg	28 stk	C	b	171,80
Tablett	Amlodipin: 5 mg Valsartan: 80 mg	98 stk	C	b	438,60
Tablett	Amlodipin: 10 mg Valsartan: 160 mg	98 stk	C	b	557,70

**L8.5.1.3. Amlodipin–valsartan–hydroklortiazid**

Publisert: 25.01.2017

For utfyllende legemiddelomtale, se [Amlodipin](#) og [Valsartan](#) og [Hydroklortiazid](#)

**Egenskaper**

Kombinasjon av kalsiumantagonist, angiotensin II-reseptorantagonist og hydroklortiazid.

**Indikasjoner**

Essensiell hypertensjon.

**Dosering og administrasjon**

1 tablett daglig.

**Amlodipin/Valsartan/HCT al** Aliud Pharma  
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Amlodipin: 5 mg Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C		–
Tablett	Amlodipin: 10 mg Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C		–

**Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Viatris** Viatris Limited

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Amlodipin: 5 mg Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	537,20
Tablett	Amlodipin: 5 mg Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	28 stk	C	b	186,70
Tablett	Amlodipin: 5 mg Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 25 mg	98 stk	C	b	537,20
Tablett	Amlodipin: 10 mg Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 25 mg	98 stk	C	b	599,60
Tablett	Amlodipin: 10 mg Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	581,30
Tablett	Amlodipin: 10 mg Valsartan: 320 mg Hydroklortiazid: 25 mg	28 stk	C	b	283,10
Tablett	Amlodipin: 10 mg Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	28 stk	C	b	192,-

**Exforge HCT** Novartis Europharm Limited (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Amlodipin: 5 mg Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 25 mg	98 stk	C	b	537,20
Tablett	Amlodipin: 5 mg Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	537,20
Tablett	Amlodipin: 5 mg Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	28 stk	C	b	186,70
Tablett	Amlodipin: 10 mg Valsartan: 320 mg Hydroklortiazid: 25 mg	28 stk	C	b	283,10
Tablett	Amlodipin: 10 mg Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 25 mg	98 stk	C	b	599,60
Tablett	Amlodipin: 10 mg Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	581,30
Tablett	Amlodipin: 10 mg Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	28 stk	C	b	192,-

**L8.5.1.4. Felodipin**

Publisert: 25.01.2017

For mer informasjon, se [Kalsiumantagonister](#)**Egenskaper**

Se [Dihydropyridiner](#) og [Tabell 3 Kalsiumantagonister. Farmakodynamiske egenskaper](#). Felodipin har høyest vaskulær selektivitet og gir ingen reduksjon av hjertemuskelcellenes eller ledningssystemets funksjon.

## Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er 10–20 % ved peroral tilførsel. Denne øker ved samtidig inntak av mat eller grapefruktjuice. Uttalt førstepassasjemetabolisme i leveren ved CYP3A4. Inaktive metabolitter. Elimineres utelukkende ved metabolisme. Halveringstiden er 10–25 timer.

## Indikasjoner

Hypertensjon. Angina pectoris, fortrinnsvis sammen med betareseptorantagonister. Kan brukes også når det samtidig foreligger kompensert hjertesvikt.

## Dosering og administrasjon

*Hypertensjon og angina pectoris:* 5–10 mg en gang daglig. Maksimumsdose: 20 mg daglig. Tablettene svelges hele.

## Overdosering

Se G12 F (G12.5.6)

## Bivirkninger

Initialt kan man få en forbigående reflektorisk økning i minuttvolum og hjertefrekvens. Dette kan motvirkes ved kombinasjon med betareseptorantagonister. Gingivitt med gingival hyperplasi er observert, ellers gruppekarakteristiske bivirkninger.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Se kalsiumantagonister [K \(G7.1.11\)](#). *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler. Se kalsiumantagonister [K \(G8.1.11\)](#).

## Forsiktighetsregler

Forsiktighet bør utvises ved aortastenose, hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt, ubehandlet hjertesvikt, hypotensjon og ustabil angina pectoris. Benytt lavere doser ved nedsatt leverfunksjon og hos eldre. Uendret dosering ved nedsatt nyrefunksjon. Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

## Kontraindikasjoner

Hypotensjon. Graviditet.

## Kombinasjoner

Kan kombineres med betareseptorantagonister og med forsiktighet med ACE-hemmere. Felodipin kan også kombineres med tiazid. Forsiktig sammen med andre arterioledilatorer fordi denne kombinasjonen kan gi økt koronariskemi («stjeling») og økt risiko for hypotensjon.

### Felodipin Hexal Hexal A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Felodipin: 2.5 mg	100 stk	C	b	262,10
Depottablett	Felodipin: 5 mg	250 stk	C	b	689,20
Depottablett	Felodipin: 5 mg	100 stk	C	b	297,40
Depottablett	Felodipin: 10 mg	100 stk	C	b	411,70
Depottablett	Felodipin: 10 mg	100×1 stk	C	b	411,70

### Plendil Glenwood GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Felodipin: 5 mg	98 stk	C	b	292,20
Depottablett	Felodipin: 10 mg	98 stk	C	b	404,20

### Plendil Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Felodipin: 5 mg	98 stk	C	b	292,20
Depottablett	Felodipin: 10 mg	98 stk	C	b	404,20

### L8.5.1.5. Isradipin

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 25.04.2017

For mer informasjon samt vedrørende **graviditet, amming**, se [Kalsiumantagonister](#).

#### Egenskaper

Se [Dihydropyridiner](#) og [Tabell 3 Kalsiumantagonister. Farmakodynamiske egenskaper](#). Økning i hjertefrekvensen er lite uttalt pga. dempende effekt på sinusknuten. Ingen eller liten reduksjon av AV-overledningsevnen og myokards kontraksjonsevne.

#### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er 15–25 % ved peroral tilførsel. For depotkapslene kan denne øke med 20 % ved samtidig inntak av mat. Uttalt førstepassasjemetabolisme i leveren. Inaktive metabolitter. Elimineres utelukkende ved metabolisme. Halveringstiden er 5–11 timer.

#### Indikasjoner

Hypertensjon. Kan brukes med forsiktighet også når det samtidig forekommer kompensert hjertesvikt.

#### Dosering og administrasjon

Tablettene doseres vanligvis to ganger daglig og depotkapslene en gang daglig. Dersom laveste dose (2,5 mg) av depotkapsler gir for stor blodtrykkssenkning (f.eks. hos eldre), anvendes tabletter. Depotkapslene har høyere biotilgjengelighet enn tablettene og er derfor lite egnet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

- Tabletter: 2,5 mg × 2. Kan økes til 5 mg × 2. Lavere startdose til eldre: 1,25 mg × 1–2. Redusert dose ved nedsatt leverfunksjon, f.eks. 1,25 mg × 1–2
- Depotkapsler: 2,5 mg daglig. Kan etter minst fire uker økes til 5 mg daglig

#### Overdosering

Se G12 I (G12.5.9)

#### Bivirkninger

Som regel milde og relatert til vasodilatasjon. Sjeldnere er tretthet, gastrointestinalt ubehag, utslett, bilirubinøkning og transaminasestigning i serum.

#### Forsiktighetsregler

Forsiktighet bør utvises ved aortastenose, ubehandlet hjertesvikt og ustabil angina. Plasmakonsentrasjonen er noe høyere hos eldre enn hos yngre på samme dose. Redusert dose hos eldre og pasienter med nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med syk sinussyndrom. Hos pasienter med hjertesvikt må behandlingen følges særlig nøye. Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

#### Kontraindikasjoner

Kardiogent sjokk. Ustabil angina. Hjerteinfarkt siste 30 dager. Alvorlig aortastenose. Hypotensjon.

#### Lomir SRO 2care4 ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotkapsel	Isradipin: 5 mg	100 stk	C	b	584,20

### L8.5.1.6. Lerkanidipin

Publisert: 25.01.2017

For mer informasjon, se [Kalsiumantagonister](#)

#### Egenskaper

Se [Dihydropyridiner](#) og [Tabell 3 Kalsiumantagonister. Farmakodynamiske egenskaper](#). Vasodilatasjonen inntrengs langsomt. Derfor sees sjelden akutt hypotensjon med reflekstakykardi. Pga. høy vaskulær selektivitet er det ikke negative inotrope effekter ved terapeutiske doser. Det kan gå to uker før maksimal antihypertensiv effekt på en dose er oppnådd.



## Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er lav, men øker ved samtidig inntak av mat eller grapefruktjuice. Uttalt førstepassasjemetabolisme i leveren ved hovedsakelig CYP3A4. Inaktive metabolitter. Elimineres utelukkende ved metabolisme. Halveringstiden er 8–10 timer. Klinisk effekt varer i ca. 24 timer bl.a. pga. høy membranbinding.

## Indikasjoner

Mild til moderat hypertensjon.

## Dosering og administrasjon

10 mg en gang daglig minst 15 minutter før et måltid. Kan økes gradvis til 20 mg. Det anbefales lavere startdose med ev. forsiktig økning hos eldre og hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

## Overdosering

Se G12 L (G12.5.12)

## Bivirkninger

Symptomer relatert til vasodilatasjonen. Perifert ødem. Øvrige bivirkninger (sjeldne) er tretthet, gastrointestinale plager, polyuri, myalgi, utslett, somnolens. Reversible økninger av leverenzymmer har vært rapportert.

## Graviditet og amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. Se kalsiumantagonister [K \(G7.1.11\)](#). *Amming:* Opplysninger om amming mangler. Se kalsiumantagonister [K \(G8.1.11\)](#).

## Forsiktighetsregler

Forsiktighet og nøye kontroll hos pasienter med sinusknutedysfunksjon (dersom ikke innlagt pacemaker). Ev. hjertesvikt skal være kompensert. Pga. manglende erfaring anbefales ikke lerkanidipin til barn. Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

## Kontraindikasjoner

Lerkanidipin er kontraindisert hos pasienter med aortastenose, ubehandlet hjertesvikt, ustabil angina pectoris, sterkt nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Skal ikke brukes den første måneden etter gjennomgått hjerteinfarkt.

## Kombinasjoner

Kan kombineres med diuretika, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og betareseptorantagonister.

### Lercanidipine Orion Orion Corporation - Espoo

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Lerkanidipin: 10 mg	100 stk	C	b	418,60
Tablett	Lerkanidipin: 20 mg	100 stk	C	b	547,30

### Lerkanidipin Actavis Actavis Group PTC ehf

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Lerkanidipin: 10 mg	98 stk	C	b	410,90
Tablett	Lerkanidipin: 20 mg	98 stk	C	b	537,10

### Zanidip RECORDATI Ireland Limited

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Lerkanidipin: 10 mg	98 stk	C	b	410,90
Tablett	Lerkanidipin: 20 mg	98 stk	C		–
Tablett	Lerkanidipin: 20 mg	98 stk	C	b	537,10

## L8.5.1.7. Lerkanidipin-enalapril

Publisert: 25.04.2017

For mer informasjon, se [Lerkanidipin](#) og [Enalapril](#)

### Egenskaper

Kombinasjon av kalsiumantagonist og angiotensinkonverterende enzymhemmer.

### Indikasjoner

Essensiell hypertensjon der monoterapi med ett av innholdstoffene ikke er tilstrekkelig.

### Dosering og administrasjon

1 tablett en gang daglig, minst 15 minutter før et måltid. Dosen er avhengig av pasientens nyrefunksjon og leverfunksjon.

### Kontraindikasjoner

Kontraindisert ved bl.a alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Se preparatinformasjon.

### Forsiktighetsregler

Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#)

#### Enalapril/Lercanidipine Krka KRKA Sverige AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Enalapril: 10 mg Lerkanidipin: 10 mg	98 stk	C	b	374,90
Tablett	Enalapril: 20 mg Lerkanidipin: 10 mg	98 stk	C	b	405,30

#### Zanipress RECORDATI Ireland Limited

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Enalapril: 10 mg Lerkanidipin: 10 mg	98 stk	C	b	374,90
Tablett	Enalapril: 20 mg Lerkanidipin: 10 mg	98 stk	C	b	405,30

## L8.5.1.8. Nifedipin

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 28.09.2018

For mer informasjon, se [Kalsiumantagonister](#)

### Egenskaper

Se [Dihydropyridiner](#) og [Tabell 3 Kalsiumantagonister. Farmakodynamiske egenskaper](#). Nifedipin kan gi en viss refleks takykerdi ved start av behandlingen. Ved bruk av depottabletter med langsom absorpsjon, sees liten eller ingen frekvensøkning. Har en svakt depressiv effekt på hjertet som vanligvis maskeres av reflektorisk stimulering. Påvirker som regel ikke AV-overledningen i vanlige doser.

### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er 30–60 % ved peroral tilførsel, og den økes av grapefruktjuice. Uttalt førstepassasjemetabolisme i tarmveggen og i leveren ved CYP3A4. Inaktive metabolitter. Utelukkende metabolsk eliminering. Halveringstiden er 2–3 timer, tilsynelatende halveringstid for depottabletter er 6–11 timer. Tablettene har virketid ca. 12 timer og depottablettene ca. 1 døgn.

### Indikasjoner

Hypertensjon, vasospastiske tilstander, stabil angina pectoris fortrinnsvis i kombinasjon med betareseptorantagonister. Isolert hypertensjonskrise, malign hypertensjon.

## Dosering og administrasjon

Tablettene må doseres minst to ganger daglig. Depottablettene doseres en gang daglig. Skal svelges hele.

- Hypertensjon*: Tabletter: 20 mg × 2. Kan økes til 40 mg × 2. Depottabletter: 30–60 mg en gang daglig
- Isolert hypertensjonskrise* eller *malign hypertensjon* med lang transporttid til sykehus: Tabletter 10–20 mg
- Angina pectoris*: Depottabletter: 30–60 mg en gang daglig
- Vasospastiske sykdommer*: Depottabletter: 30–60 mg en gang daglig

## Overdosering

Se G12 N (G12.5.14)

## Bivirkninger

På linje med andre dihydropyridiner. Vanligst er ødem, hodepine, obstipasjon. Mer sjelden ses økning i serumtransaminaser som uttrykk for leveraffeksjon. Forverring av angina pectoris kan forekomme. Gingival hyperplasi (sjelden). Fotosensitiv dermatitt, allergiske reaksjoner og agranulocytose er observert. Svekket spermiefunksjon. Forverring av parkinsonisme og gastrointestinal blødning er beskrevet, men sammenhengen med bruk av nifedipin er usikker.

## Graviditet, amming

*Graviditet*: Se kalsiumantagonister [K \(G7.1.11\)](#). Erfaring med bruk ved svangerskapshypertensjon/preeklampsi tilsier at dette ikke medfører risiko for uønskede effekter. *Amming*: Se [Graviditet, amming](#). Overgang til morsmelk er minimal. Kan brukes av ammende.

## Forsiktighetsregler

Forsiktighet ved AV-blokk grad II og III (uten pacemaker) og hos pasienter med kompensert hjertesvikt. Forsiktighet ved akutt hjerteinfarkt/akutt koronarsyndrom pga. risiko for hypotensjon og reflektorisk takykardi. Kombiner ev. med betareseptorantagonist. Forsiktighet ved alvorlig aortastenose. Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

## Kontraindikasjoner

Hypotensjon. Kardiogent sjokk.

## Kontroll, oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

## Kombinasjoner

Nifedipin kan med fordel kombineres med betareseptorantagonister. Også egnet i kombinasjon med ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister.

### Adalat CR Bayer

Godkjenningssøknad. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Nifedipin: 60 mg	28 stk	C		–

### Adalat LA Bayer

Godkjenningssøknad. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Nifedipin: 20 mg	28 stk	C		–

### Adalat XL Bayer

Godkjenningssøknad. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Nifedipin: 30 mg	98 stk	C		–

**Adalat Oros** Bayer AB - Solna

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Nifedipin: 30 mg	98 stk	C	b	342,40

**Adalat Oros** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Nifedipin: 30 mg	98 stk	C	b	342,40

**Nifedipin al** Aliud Pharma

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, myk	Nifedipin: 10 mg	30 stk	C		–
Kapsel, myk	Nifedipin: 10 mg	100 stk	C		–

**Nifedipin-ratiopharm** Ratiopharm

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Dråper, oppløsning	Nifedipin: 20 mg	30 ml	C		–

**Nifedipine cf** Centrafarm

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, myk	Nifedipin: 10 mg	90 stk	C		–

**Nifedipine leading** Leading Pharma

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, myk	Nifedipin: 10 mg	100 stk	C		–

**Nifenova** Alternova A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Nifedipin: 30 mg	100 stk	C	b	348,60
Depottablett	Nifedipin: 60 mg	100 stk	C	b	644,50

**L8.5.1.9. Nimodipin**Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 19.06.2018For mer informasjon, se [Kalsiumantagonister](#)**Egenskaper**

Se [Dihydropyridiner](#) og [Tabell 3 Kalsiumantagonister. Farmakodynamiske egenskaper](#). Nimodipin har vesentlig vasodilaterende effekt og er indisert ved karspastiske, iskemiske tilstander. Har en viss selektivitet for cerebrale kar.

## Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er 5–15 % ved peroral tilførsel. Denne reduseres ved samtidig inntak av mat, men økes ved inntak av grapefruktjuice. Uttalt førstepassasjemetabolisme i leveren ved CYP3A4. Utelukkende metabolsk eliminering. Halveringstiden er 5–8 timer. Initial halveringstid ved parenteral tilførsel er 1–2 timer.

## Indikasjoner

Profylakse og terapi av cerebral iskemi som skyldes vasospasme etter subaraknoidalblødning.

## Dosering og administrasjon

- Parenteralt:* Intravenøs infusjon: 1 mg (ca. 15 µg/kg kroppsvekt)/time. Kan etter 2 timer økes til det dobbelte. For pasienter med labilt blodtrykk og/eller kroppsvekt betydelig under 70 kg, reduseres startdosen til det halve.
- Peroralt:* 60 mg × 6 i 7–14 dager. Tablettene bør tas 1 time før eller 2 timer etter måltid. Svelges hele.

## Overdosering

Se G12 N (G12.5.14)

## Bivirkninger

Hodepine, flushing, blodtrykksfall. Kvalme ved peroral administrasjon. Trombocytopeni. Stigning i leverenzymmer (sjelden).

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Se kalsiumantagonister [K \(G7.1.11\)](#). *Amming:* Overgang til morsmelk er minimal. Se kalsiumantagonister [K \(G8.1.11\)](#).

## Forsiktighetsregler

Ved hjerneødem eller vesentlig økt intrakranielt trykk skal forsiktighet utvises. Forsterket blodtrykkssenkende effekt ved samtidig bruk av antihypertensiva. Forsiktighet må utvises ved lever- eller nyresvikt. Pga. fare for tromboflebitt ved intravenøs infusjon bør nimodipin helst settes i sentralt venekateter. Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

### Brainal Aristo Pharma

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Nimodipin: 30 mg	100 stk	C		–

### Nimotop Laboratoire X.O.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Infusjonsvæske, oppløsning	Nimodipin: 0.2 mg	5×50 ml	C		993,70
Tablett	Nimodipin: 30 mg	100 stk	C		448,10

### Nimotop Ukjent (2)

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Dråper, oppløsning	Nimodipin: 4 %	25 ml	C		–

## L8.5.2. Benzotiazepiner

Publisert: 25.01.2017

### L8.5.2.1. Diltiazem

Publisert: 25.01.2017

For mer informasjon samt vedrørende **graviditet, amming**, se [Kalsiumantagonister](#).

## Egenskaper

Se [Tabell 3 Kalsiumantagonister](#). [Farmakodynamiske egenskaper](#). Utgjør en egen gruppe av kalsiumantagonistene. Diltiazem gir både vasodilatasjon, reduksjon av hjertets frekvens og kontraktsjonskraft. Reduksjonen av hjertefrekvensen er mest uttalt under muskelarbeid. Blodtrykksnedsettelsen skyldes således både nedsatt perifer karmotstand og lett reduksjon av hjertets pumpekraft. Diltiazem har litt svakere negativ inotrop effekt enn verapamil, reduserer hjertefrekvensen muligens noe mer enn verapamil og forsinket AV-overledningen noe mindre enn verapamil, men har vist minst like god effekt på frekvensregulering av atrieflimmer. Totalt sett har diltiazem en svak vaskulær selektivitet som ligger mellom selektivitetene til nifedipin og verapamil.

## Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er ca. 40 % ved peroral tilførsel, lett økning ved samtidig inntak av grapefruktjuice. Førstepassasjemetabolisme i leveren ved deacetylering. Delvis aktive metabolitter som hovedsakelig utskilles via gallen i feces. Halveringstiden er 3–6 timer, tilsynelatende halveringstid for depottabletter er 4–10 timer.

## Indikasjoner

Hypertensjon, stabil angina pectoris. Det foreligger også noe dokumentasjon på gunstig effekt ved ustabil angina pectoris. Virkningsprofilen tilsier effekt ved supraventrikulære arytmier, inkludert frekvenskontroll ved atrieflimmer.

## Dosering og administrasjon

Vanlige tabletter brukes ikke ved hypertensjon. Depottabletten svelges hel.

- Hypertensjon*: Cardizem Retard: 120 mg × 2. Kan økes til 360 mg/døgn. Cardizem Uno én gang daglig: 240–480 mg
- Angina pectoris*: Cardizem Retard: 90–180 mg × 2. Cardizem Uno én gang daglig: 180–360 mg

## Overdosering

Se G12 D (G12.5.4)

## Bivirkninger

Gruppekarakteristiske bivirkninger, se [Bivirkninger](#). AV-blokk og uttalt sinusknutedepresjon og forverring av hjertesvikt hos disponerte pasienter. Kan gi leverenzymforhøyelse.

## Forsiktighetsregler

Forsiktighet ved ledningsforstyrrelser (se kontraindikasjoner). Diltiazem bør ikke gis til pasienter med hjertesvikt. Dosereduksjon ved sterkt nedsatt leverfunksjon. Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

## Kontraindikasjoner

Kontraindisert ved akutt hjerteinfarkt, sinusknutedysfunksjon og AV-blokk grad II eller III.

## Kontroll og oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

## Kombinasjon

Kan kombineres med andre antihypertensiva for å øke den blodtrykkssenkende effekten. Kombinasjon med betareseptorantagonist forsterker hjerteeffektene. Dosene av diltiazem og betareseptorantagonist må tilpasses hverandre.

### Cardizem Retard Pfizer AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Diltiazem: 120 mg	200 stk	C	b	600,70
Depottablett	Diltiazem: 180 mg	200 stk	C	b	855,40

### Cardizem Uno Pfizer AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Diltiazem: 180 mg	100 stk	C	b	478,60

**Cardizem Uno** Pfizer AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Diltiazem: 300 mg	100 stk	C	b	650,70

**Diltiazem** AbZ-Pharma

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Diltiazem: 90 mg	100 stk	C		–

**Diltiazem-ratiopharm** Ratiopharm

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Diltiazem: 60 mg	100 stk	C		–

## L8.5.3. Fenylalkylaminer

Publisert: 25.01.2017

### L8.5.3.1. Verapamil

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 14.08.2018

For mer informasjon, se [Kalsiumantagonister](#)

#### Egenskaper

Se [Tabell 3 Kalsiumantagonister. Farmakodynamiske egenskaper](#). Danner en egen gruppe blant kalsiumantagonistene og har ingen vaskulær selektivitet, men påvirker hjerte og kar i samme doseområdet. Har en moderat negativ inotrop effekt (sterkere enn for diltiazem). Forsinker impulsoverledningen i AV-knuten noe mer enn diltiazem og reduserer den spontane sinusknuteaktiviteten noe, særlig under muskellarbeid.

Blodtrykksreduksjonen skyldes både vasodilatasjon med nedsatt perifer karmotstand og moderat reduksjon av hjertets pumpekraft. Hemning av innstrømming av kalsiumioner i sinusknuten, AV-knuten og myokardfibre er ansvarlig for den antiarytmiske effekten.

#### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er 20–35 % ved peroral tilførsel. Grapefruktjuice øker biotilgjengeligheten noe. Uttalt førstepassasjemetabolisme i leveren ved CYP3A4. Eliminering ved metabolisme. Halveringstiden etter enkeltdose er 3–7 timer, ved gjentatt dosering øker den til 4–12 timer.

#### Indikasjoner

Hypertensjon. Stabil angina pectoris. Paroksyttisk supraventrikulær takykardi, atrieflimmer-/flutteranfallet med rask ventrikelaksjon og kronisk atrieflimmer med rask frekvens. Clusterhodepine.

#### Dosering og administrasjon

Lav startdose. Individuell tilpasning. Tablettene doseres 3–4 ganger daglig; depottablettene 1–2 ganger daglig.

- a) *Hypertensjon*: Peroralt: Vanligvis 80–120 mg × 2–4
- b) *Angina pectoris*: Vanligvis tablett 40–120 mg × 3–4 eller depottablett 240 mg × 1–2
- c) *Arytmier*:
  - a) Voksne:
    - a) Parenteralt: Innledning: 2,5–5 mg intravenøst, injeksjonshastighet 1–2 mg/minutt (ved paroksyttisk supraventrikulær takykardi kan det gis som én rask bolus). Kan gjentas flere ganger inntil en totaldose på 20 mg eller fall i systolisk blodtrykk under 100 mm Hg. Vedlikehold: Infusjon 7,5–15 mg/time
    - b) Peroralt: Vedlikehold: 80–120 mg × 3–6 eller depottablett (kan deles; må ikke knuses/tygges): 120–240 mg × 2
  - b) Barn:

- a) Parenteralt: Innledning: 0,15–0,25 mg/kg kroppsvekt intravenøst (reduerte doser og med stor forsiktighet hos nyfødte og spedbarn. Spesialistoppgave.) Kan gjentas en eller flere ganger med 5–10 minutters mellomrom. Vedlikehold: 0,05–0,1 mg/kg/time
- b) Peroralt: 1–2 mg/kg × 3

## Overdosering

Se G12 V (G12.5.22)

## Bivirkninger

AV-overledningen forlenges. Bradykardi. AV-blokk og asystole kan opptre ved rask intravenøs injeksjon og/eller ved kombinasjon av verapamil og betareseptorantagonist eller verapamil og digitalis. Fare for forverring av hjertesvikt, særlig i kombinasjon med betareseptorantagonist. Hjertesvikt og hypotensjon/sjokk er sett ved rask intravenøs injeksjon, vesentlig hos pasienter som samtidig har stått på betareseptorantagonister, men også hos pasienter med sirkulatorisk påvirkning. Risikoen for hypotensjon og pumpesvikt er større hos barn enn hos voksne, spesielt hos nyfødte og spedbarn hvor verapamil bare må brukes av spesialister med erfaring med denne behandlingen. Hos små barn må EKG og blodtrykk følges nøye under injeksjonen, og kalsium bør gis umiddelbart intravenøst hvis det kommer alvorlig blodtrykksfall. Ev. anbefales det å konferere med barneavdeling med erfaring i arytmier før behandling startes. Mer obstipasjon enn ved de øvrige kalsiumantagonistene, ellers bivirkninger som de andre (se [Bivirkninger](#)). Kvalme kan opptre ved doser over 300 mg/dag.

## Graviditet, amming

Se [Graviditet, amming](#). Overgang til morsmelk er minimal. Kan brukes av ammende.

## Forsiktighetsregler

Forsiktighet ved AV-blokk grad I, sinusbradykardi, hypotensjon. Brukes med stor forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt. Meget forsiktig i kombinasjon med betareseptorantagonister (se nedenfor). Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

## Kontraindikasjoner

Skal ikke gis ved AV-blokk grad II–III eller ved defekt sinusknutefunksjon (med mindre pacemaker er innlagt). Skal ikke gis til hjertesviktpasienter med sirkulatorisk påvirkning. Skal ikke gis til pasienter hvor ventrikulær takykardi kan mistenkes, da dette kan gi alvorlig blodtrykksfall og ev. sirkulasjonskollaps. (Enkelte sjeldent forekommende idiopatiske ventrikkeltakykardier behandles med verapamil, men da skal denne diagnosen være stillet.) Hvis verapamil gis intravenøst til pasienter som står på betareseptorantagonister, må dette gjøres med stor forsiktighet. Kontraindisert ved preeksitert atrieflimmer/-flutter.

## Kontroll og oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

### Isoptin Viatris AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Verapamil: 40 mg	100 stk	C	b	63,20
Tablett	Verapamil: 80 mg	100 stk	C	b	83,70

### Isoptin Retard Viatris AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Verapamil: 120 mg	98 stk	C	b	142,40
Depottablett	Verapamil: 240 mg	98 stk	C	b	204,-
Depottablett	Verapamil: 240 mg	30 stk	C	b	98,10

### Isoptin Abbott

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Verapamil: 5 mg	5 × 2 ml	C		–



**Isoptin** Mylan

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Verapamil: 120 mg	100 stk	C		–

**Veramacor** Macure Pharma ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Verapamil: 2.5 mg	10×2 ml	C		2 775,40

**Verapamil** Aliud Pharma

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Verapamil: 80 mg	100 stk	C		–
Tablett	Verapamil: 120 mg	100 stk	C		–

## L8.6. Midler med virkning på renin–angiotensinsystemet

Publisert: 25.01.2017

### L8.6.1. Angiotensinkonverterende enzymhemmere

Publisert: 25.01.2017

#### Egenskaper

Hemmer selektivt det angiotensinkonverterende enzym (ACE) og nedsetter derved omdannelsen av angiotensin I til angiotensin II (karkontraherende) og nedbrytningen av bradykinin (vasodilaterende) som katalyseres av samme enzym. Effektene av ACE-hemmere skyldes først og fremst reduksjonen av angiotensin II. Økningen av bradykinin bl.a. med økt prostaglandinsyntese og NO-dannelse kan bidra til effektene. Reduksjonen av angiotensin II fører til økning av renin som ytterligere øker angiotensin I. Angiotensin I omdannes også av andre enzymer til angiotensin II og til angiotensin II-lignende peptider som har noen av de samme effektene som angiotensin II, men ikke alle. Det er mulig at disse metabolismeveiene av angiotensin I i noen grad begrenser og modifierer virkningene av ACE-hemmere. Blodtrykket reduseres ved flere mekanismer.

Reduksjonen av angiotensin II nedsetter sympatikusaktiviteten. Det skjer en balansert dilatasjon av arterier og vener. Den perifere karmotstand reduseres. Frisettingen av aldosteron fra binyrene reduseres. Det fører til økt utskillelse av natrium og vann og nedsatt utskillelse av kalium og magnesium. Nyregjennomblødningen øker. Utøver dessuten cellulære protektive effekter i glomeruli.

ACE-hemmere har en gunstig hemodynamisk virkningsprofil og påvirker flere patogenetiske faktorer ved hjertesvikt, hypertensjon og hjerteinfarkt. Ved hjertesvikt reduseres lungekapillærtrykket, preload og afterload reduseres og hjertets minuttvolum øker. Hjerterefrekvensen øker ikke. Myokardhypertrofi reduseres. Gir redusert remodellering av hjertet (særlig venstre ventrikkel), noe som bedrer hjertets pumpefunksjon. Minsker sekresjon av antidiuretisk hormon. Tørsten ved hjertesvikt reduseres.

ACE-hemmere reduserer dødeligheten hos pasienter med svekket venstre ventrikkelfunksjon etter hjerteinfarkt, hos pasienter med hjertesvikt med nedsatt systolisk funksjon og hos pasienter med gjennomgått infarkt uten svekket venstre ventrikkelfunksjon. Har også god symptomatisk effekt ved hjertesvikt. Bl.a. bedres skjelettmuskelfunksjonen.

ACE-hemmere reduserer morbiditet og mortalitet også ved hypertensjon og ved andre risikotilstander for hjerte- og karsykdom, spesielt er det gunstig å velge ACE-hemmere ved behandling av hypertensjon hos diabetikere. ACE-hemmere og AT1-reseptorantagonister har også god dokumentasjon i behandling og forebygging av mikroalbuminuri hos pasienter med hypertensjon eller diabetes. Sannsynligvis bør alle pasienter med diabetes ha

behandling med ACE-hemmere eller AT1-reseptorantagonister. Det er nå god dokumentasjon for at ACE-hemmere har gunstige langtidseffekter også ved koronarsykdom. Samlet sett viser det seg at ACE-hemmere motvirker myokardial og vaskulær remodellering ved hjerte- og karsykdommer.

Klinisk kan det ikke gis strikte kriterier for valg av det ene midlet fremfor det andre i gitte situasjoner.

Studier tyder på at ACE-hemmere reduserer forekomsten av migreneanfall og behov for anfallsbehandling mot migrene, og at de derfor kan brukes som migreneprofylakse (ikke godkjent indikasjon). Dette er best dokumentert for lisinopril.

## Farmakokinetikk

Substansene atskiller seg farmakokinetisk. Se Tabell 4 [Tabell 4 ACE-hemmere. Farmakokinetiske egenskaper](#). Alle, bortsett fra kaptopril og lisinopril, er prodrugs som omdannes til aktiv substans ved førstepassasjemetabolisme. Enalapril og lisinopril har dominerende renal eliminering. Kaptopril, ramipril og zofenopril har både renal og metabolsk eliminering. Halveringstiden varierer mye og har betydning for doseringshyppigheten. Den spiller også en praktisk klinisk rolle ved seponering pga. bivirkninger, ev. overdosering. Effektene av kaptopril reverseres relativt raskt (ca. 1 døgn), for zofenopril ca. 2–3 døgn, mens effektene av de øvrige kan vare inntil en til to uker. Se for øvrig farmakokinetikkomtalen under den enkelte substans.

## Indikasjoner

Studiene over ACE-hemmere tyder samlet sett på at de kliniske effektene og dermed indikasjonene gjelder hele legemiddelgruppen. Likevel varierer de formelle indikasjonene noe for de ulike ACE-hemmerne fordi den individuelle dokumentasjon varierer (angitt nedenfor).

- a) *Hypertensjon*: ACE-hemmere vurderes brukt som førstevalg ved ukomplisert hypertensjon og spesielt når pasienten har hjertesvikt, diabetes eller kardiovaskulær sykdom. Ev. med forsiktighet ved renovaskulær hypertensjon, se forsiktighetsregler ([Legemidler ved hjerte- og karsykdommer Midler med virkning på renin–angiotensinsystemet Angiotensinkonverterende enzymhemmere](#)) og lisinopril [Lisinopril](#).
- b) *Hjertesvikt*:
  - a) Symptomatisk venstresidig hjertesvikt. Førstevalg sammen med betareseptorantagonist og diuretikum ved behov.
  - b) Asymptomatisk venstre ventrikkeldysfunksjon med ejsjonsfraksjon (EF) under 40 %.
- c) *Hjerteinfarkt*: Denne indikasjonen omfatter en rekke kliniske tilstander relatert til hjerteinfarkt: Sekundærprofylaktisk hos pasienter med redusert venstre ventrikkelfunksjon (EF under 40 %) eller hjertesviktsymptomer i forløpet av et hjerteinfarkt. Om en skal gi sekundærprofylakse med ACE-hemmer til alle pasienter med ukomplisert hjerteinfarkt er omdiskutert.
- d) *Aterosklerotisk sykdom*: Profylaktisk mot kardiovaskulære komplikasjoner hos høyrisikopasienter (ramipril, perindopril). Hvorvidt ACE-hemmere også er indisert hos pasienter med intermediær risiko er under diskusjon.
- e) *Diabetisk glomerulær nefropati*: Mikroalbuminuri ved type 1-diabetes (kaptopril, ramipril). Nefropati ved type 2-diabetes (lisinopril, ramipril).
- f) *Ikke-diabetisk glomerulær nefropati* (ramipril).
- g) *Migreneprofylakse* (Best dokumentert for lisinopril. Ikke godkjent indikasjon.)

## Doseringsregler

Redusert dose ved nyresvikt og når det kan være risiko for stort blodtrykksfall. Lav startdose ved hjertesvikt.

## Overdosering

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

## Bivirkninger

Relativt hyppige ved moderate og store doser, mens små doser vanligvis tolereres godt. Tørrhoste er relativt vanlig, særlig om natten og særlig hos kvinner (kan forsvinne ved dosereduksjon). Denne bivirkningen skyldes sannsynligvis økning av bradykinin og andre inflammasjonsmediatorer. Redusert smakssans (doseavhengig). Tretthet, asteni, kvalme, hypotensjon (inkludert ortostatisk), svimmelhet og hodepine. Stomatitt. Økte leverenzymmer. Eksantem, kløe, fotosensibilisering, angioødem og feber. Økning av serum-kalium. Risiko for betydelig økning av serum-kreatinin hos pasienter med generell arteriosklerose pga. hyppig forekomst av nyrearteriestenose. Risikopasienter er også menn med prostatisme og eldre pasienter med risiko for dehydrering. Akutt uremiutvikling samt kaliumstigning kan skje hos disse. Levkopeni. Agranulocytose er rapportert ved bruk av kaptopril.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Skal ikke brukes hos gravide. Risiko for nyreskade hos fosteret (renal dysplasi), vekstrestriksjon og fosterdød, spesielt ved eksponering i 2. eller 3. trimester. Nyere data tyder også på at bruk i 1. trimester kan øke risikoen for misdannelser. *Amming:* For enalapril og kaptopril er det vist at overgangen til morsmelk er minimal. Kan brukes av ammende. Observer barnet for hypotensjon. Opplysninger om de øvrige mangler.

## Forsiktighetsregler

Den initiale blodtrykksreduksjon kan være svært kraftig etter saltfattig kost, ved salttap (svetting, brekninger, diaré), ved diuretikabehandling og hos dialysepasienter. Kan unngås ved dosereduksjon eller forbigående seponering av diuretika når man starter behandling med ACE-hemmer, og/eller ved anvendelse av lav initial dose. Kontroll av nyrefunksjon med kreatininbestemmelse før behandling og etter 14 dager. ACE-hemmere kan gi noe økt serum-kreatinin. Ved mer enn 30 % økning må dosereduksjon vurderes. Vær oppmerksom på at i noen tilfeller skyldes betydelig kreatininstigning hypovolemi, slik at man da skal redusere diuretikadosen. Kontroll av natrium og kalium i serum under behandling. Uventet stort blodtrykksfall kan gi mistanke om ensidig nyrearteriestenose. Blodtrykksfallet varer betydelig lenger med enalapril, lisinopril, prandolapril, ramipril og i mindre grad zofenopril enn med kaptopril. ACE-hemmere er indisert ved renovaskulær hypertensjon, men må brukes ved forsiktighet (risiko for forverret nyrefunksjon) med kontroll av kreatinin og kalium. Forsiktighet må også utvises ved perifer arteriesykdom fordi det da er betydelig økt forekomst av nyrearteriestenose. Både glomerulær og systemisk hypotensjon kan gi nyreskade ved overbehandling med ACE-hemmere. Glomerulonefritt er observert. Risiko for cerebral iskemi hos pasienter med carotisstenose.

Brukes med forsiktighet hos pasienter med systolisk blodtrykk under 100 mm Hg (lav startdose). ACE-hemmere er generelt kontraindisert ved alvorlige klaffestenoser (brukes dog av og til ved disse tilstandene etter nøye vurdering; spesialistoppgave). Hos pasienter med nyrearteriestenose eller manifest nyresvikt (kreatinin > 200 µmol/l) kan ACE-hemmere forverre nyrefunksjonen betydelig og føre til farlig hyperkalemi. Særlig forsiktighet bør utvises ved kombinasjonsbehandling med aldosteronantagonist. Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller renin-hemmer (aliskiren) er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS. Slike kombinasjoner frarådes derfor. Hvis kaliumsparende diuretika gis samtidig med en ACE-hemmer, må det gjøres under nøye kontroll av serum-kalium. Skal ikke brukes sammen med NSAID pga. risiko for forverring av nyrefunksjon og motvirkning av behandlingseffekten. Sikkerhet og effekt hos barn er ikke klarlagt.

## Kontraindikasjoner

Graviditet. Alvorlig aorta- eller mitralstenose. Nyresvikt med hyperkalemi.

## Kombinasjoner

God dokumentasjon for kombinasjonsbehandling med betareseptorantagonister hos pasienter med hjertesvikt. Kan kombineres med tiaziddiuretika eller slyngediuretika som da ofte brukes i lavere dose enn ellers. Serum-natrium kan falle og bør kontrolleres regelmessig, likeens nyrefunksjonen. Ved redusert nyrefunksjon bør slyngediuretika velges. Ved hjertesviktsymptomer til tross for behandling med ACE-hemmer (eller AT1-reseptorantagonist ved ACE-hemmer-intoleranse), betareseptorantagonist og diuretikum anbefales mineralkortikoidreseptorantagonist (aldosteronantagonist) som tilleggsbehandling, forutsatt adekvat nyrefunksjon og serum-kalium (se ...). Dette forutsetter regelmessig kontroll av elektrolytter og nyrefunksjon. Kombinasjonen har gitt økt overlevelse hos pasienter med hjertesvikt. Kombinasjon med kaliumsparende diuretika er ellers bare aktuell i spesielle situasjoner med hyperaldosteronisme og må da foregå under nøye kontroll av serum-kalium. Kombinasjon med kalsiumantagonister er velegnet ved hypertensjon, men kan gi et uttalt blodtrykksfall. Ved denne kombinasjon må man ta i betraktning at dihydropyridinene også motvirker aldosteron. Kombinasjon med betareseptorantagonister er også egnet hos hypertonikere, men tilleggseffekten på blodtrykket er mer beskjeden. ACE-hemmere kan også kombineres med organiske nitrater, som imidlertid øker risikoen for blodtrykksfall. Hos pasienter som står på kombinasjonsbehandling med ACE-hemmer sammen med aldosteronantagonist eller diuretikum må en vurdere dosereduksjon i forbindelse med sykdom som kan medføre dehydrering (f.eks. brekninger, diaré eller feber). Dette pga. risiko for forverret nyresvikt og hyperkalemi.

## Egenskaper

Faste kombinasjoner av ACE-hemmere og relativt lave doser hydroklortiazid for å utnytte synergistisk effekt. Brukes når monoterapi med ett av midlene ikke gir tilstrekkelig effekt og tilleggseffekt er nødvendig, samtidig som minst den angitte dosen av den aktuelle ACE-hemmer tolereres. Dersom pasienten allerede står på en vanlig dose tiazid eller slyngediuretikum, må dette seponeres ett døgn før man går over til den faste kombinasjon. Mht. andre kombinasjoner i tillegg, se ovenfor ([Kombinasjoner](#)).

## Indikasjoner

Hypertensjon.

## Kontroll og oppfølging

Serum-natrium, serum-kalium og nyrefunksjon bør kontrolleres regelmessig. Ved betydelig nedsatt nyrefunksjon bør denne kombinasjonen ikke brukes, i stedet anvendes kombinasjon ACE-hemmer og slyngediuretikum.

### L8.6.1.1. Enalapril

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 23.08.2018

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner og kombinasjoner**, se [Angiotensinkonverterende enzyminhibitorer](#)

#### Farmakokinetikk

Se Tabell 4 [Tabell 4 ACE-hemmere. Farmakokinetiske egenskaper](#). Enalapril er en prodrug. Biotilgjengelighet som aktiv substans (enalaprilat) er ca. 40 % ved peroral tilførsel. Førstepassasjemetabolisme i leveren ved esteraser til aktiv substans. Ca. 90 % av aktiv substans utskilles via nyrene. Aktiv tubulær sekresjon. Halveringstiden er 11 timer ved gjentatt dosering.

#### Dosering og administrasjon

Individualiseres ut fra effekt og bivirkninger. Dosereduksjon ved nedsatt nyrefunksjon (lengre doseintervall, lavere doser). Det kan være hensiktsmessig å ta startdosen om kvelden for å redusere risikoen for ortostatisk hypotensjon.

- Hypertensjon*: Vanlig startdose: 5–10 mg daglig (2,5 mg ved fare for stort blodtrykksfall), senere 10–20 mg  $\times$  1–2
- Hjertesvikt*: 2,5 mg daglig gradvis økende til 10–20 mg  $\times$  1–2 ut fra blodtrykk, effekt og bivirkninger

#### Overdosering

Se G12 E (G12.5.5)

## Kontroll og oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

#### Enalapril Krka KRKA Sverige AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Enalapril: 5 mg	100×1 stk	C	b	92,10
Tablett	Enalapril: 5 mg	30 stk	C	b	70,70
Tablett	Enalapril: 10 mg	100×1 stk	C	b	131,50
Tablett	Enalapril: 10 mg	30 stk	C	b	70,70
Tablett	Enalapril: 20 mg	100×1 stk	C	b	162,20
Tablett	Enalapril: 20 mg	30 stk	C	b	75,20

#### Enalapril SA Sykehusapotekene HF

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur	Enalapril: 1 mg	100 ml	C		–

#### Enalapril Sandoz Sandoz GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Enalapril: 2.5 mg	100 stk	C	b	91,60
Tablett	Enalapril: 5 mg	100 stk	C	b	92,10
Tablett	Enalapril: 10 mg	100 stk	C	b	131,50
Tablett	Enalapril: 20 mg	100 stk	C	b	162,20

**Enalaprilat hikma** Hikma Farmaceutica  
 Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Enalaprilat: 2.5 mg	10×2 ml	C		–

**Renitec** N.V. Organon - Kloosterstraat

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Enalapril: 10 mg	98 stk	C	b	129,60
Tablett	Enalapril: 20 mg	98 stk	C	b	159,10

## L8.6.1.2. Enalapril–hydroklortiazid

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 05.04.2018

For utfyllende legemiddelomtale, se [Enalapril](#) og [Hydroklortiazid](#)

### Egenskaper

Kombinasjon av enalapril og to ulike, lave doser hydroklortiazid for å ha en viss fleksibilitet i den synergistiske effekten.

### Dosering og administrasjon

Vanligvis en tablett daglig. Det er vanlig å starte med mite-kombinasjonen (20 + 6) mg og om nødvendig gå over til kombinasjonen (20 + 12,5) mg.

**Co-Renitec** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Enalapril: 20 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	226,60

**Renitec Comp Mite** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Enalapril: 20 mg Hydroklortiazid: 6 mg	98 stk	C	b	417,50

**Enalapril Comp ratiopharm** ratiopharm GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Enalapril: 20 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	100×1 stk	C	b	231,10

**Renitec Comp** N.V. Organon - Kloosterstraat

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Enalapril: 20 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	226,60

## L8.6.1.3. Kaptopril

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner og kombinasjoner**, se [Angiotensinkonverterende enzymhemmere](#)

## Farmakokinetikk

Se Tabell 4 [Tabell 4 ACE-hemmere. Farmakokinetiske egenskaper](#). Biotilgjengeligheten er 70–75 % ved peroral tilførsel. Denne nedsettes ved samtidig inntak av mat. Metaboliseres delvis i leveren til inaktiv metabolitt. 40–50 % av aktiv substans utskilles via nyrene, aktiv tubulær sekresjon. Halveringstiden er ca. 2 timer.

## Dosering og administrasjon

Individualiseres etter effekt og bivirkninger. Tablettene tas 1 time før eller 2 timer etter måltid.

- a) *Hypertensjon:*
- a) Voksne:
- a) Innledningsvis 12,5 mg × 2 (6,25 mg ved fare for stort blodtrykksfall), økende til 25–50 mg × 2 etter 1–2 uker, maksimalt 75 mg × 2. Tillegg av tiaziddiuretika hvis ikke tilfredsstillende blodtrykksreduksjon er oppnådd med 75 mg × 2. Redusert dose ved nyresvikt
- b) Barn (med kronisk alvorlig hypertensjon): 0,3 mg/kg kroppsvekt/dag, økende inntil 5 mg/kg/dag
- b) *Isolert hypertensjonskrise:* 6,25 mg, ev. gjentatt 6,25–12,5 mg etter 1–2 timer
- c) *Hjertesvikt:* 6,25 mg × 1–2 gradvis økende til 12,5–50 mg × 3 ut fra blodtrykk, effekt og bivirkninger. Dosen bør reduseres til 1/2–1/3 ved sterkt nedsatt nyrefunksjon
- d) *Etter hjerteinfarkt:* Testdose 6,25 mg. 12,5 mg × 3, opptrapping over uker til 50 mg × 3. Dosen justeres etter blodtrykket
- e) *Diabetisk nefropati og mikroalbuminuri:* 6,25–12,5 mg × 2 i 1–2 dager, gradvis økende til 75–100 mg fordelt på 2–3 doser

## Overdosering

Se G12 [K \(G12.5.11\)](#)

### Captopril Viatris Viatris Limited

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Kaptopril: 25 mg	100 stk	C	b	181,70
Tablett	Kaptopril: 50 mg	100 stk	C	b	271,70

### Captopril abz AbZ-Pharma

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Kaptopril: 25 mg	100 stk	C		–

### Captopril abz AbZ-Pharma GmbH

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Kaptopril: 50 mg	100 stk	C		–

### Kaptopril SA Sykehusapoteket Oslo, Ullevål

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur	Kaptopril: 1 mg	100 ml	C		–
Mikstur	Kaptopril: 5 mg	100 ml	C		–

## L8.6.1.4. Lisinopril

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner og kombinasjoner**, se [Angiotensinkonverterende enzymhemmere](#)

## Farmakokinetikk

Se Tabell 4 [Tabell 4 ACE-hemmere. Farmakokinetiske egenskaper](#). Biotilgjengeligheten er 5–45 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres i svært liten grad i leveren. 90–100 % utskilles umetabolisert via nyrene. Halveringstiden er ca. 12 timer.

## Indikasjoner

Også renovaskulær hypertensjon er godkjent Migreneprofylakse (ikke godkjent indikasjon)

## Dosering og administrasjon

Individualiseres etter effekt og bivirkninger. Redusert dose ved nedsatt nyrefunksjon.

- Hypertensjon*: Vanlig vedlikeholdsdose 10–20 mg daglig. 2,5–5 mg initialt ved fare for stort blodtrykksfall. Dette er også startdosen ved renovaskulær hypertensjon
- Hjertesvikt*: 2,5 mg daglig, gradvis økende til 10–40 mg ut fra blodtrykk, effekt og bivirkninger
- Etter hjerteinfarkt*: Initialt 5 mg × 1. Etter 2 døgn 10 mg × 1. Dosen justeres etter blodtrykket

## Overdosering

Se G12 L (G12.5.12)

## Kontroll, oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

### Lisinopril ratiopharm ratiopharm GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Lisinopril: 5 mg	100 stk	C	b	144,40
Tablett	Lisinopril: 10 mg	100 stk	C	b	145,60
Tablett	Lisinopril: 20 mg	100 stk	C	b	246,-

### Zestril Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Lisinopril: 20 mg	98 stk	C	b	242,-

## L8.6.1.5. Lisinopril–hydroklortiazid

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 19.06.2018

For utfyllende legemiddelomtale, se [Lisinopril](#) og [Hydroklortiazid](#)

## Egenskaper

Kombinasjon av to ulike doser lisinopril og en relativt lav dose hydroklortiazid for å oppnå fleksibilitet i den synergetiske effekten.

## Dosering og administrasjon

Vanligvis en tablett daglig. Som regel startes det med mite-kombinasjonen (10 + 12,5) mg og om nødvendig overgang til kombinasjonen (20 + 12,5) mg.

### Lisinoplus Stada

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Lisinopril: 20 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	100 stk	C		–

**Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis** Actavis Group PTC ehf

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Lisinopril: 10 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	210,-
Tablett	Lisinopril: 20 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	248,50

**Lisiplus al** ALUID PHARMA

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Lisinopril: 20 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	100 stk	C		–

**Lisiplus stada** Stada Arzneimittel AG

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Lisinopril: 20 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	100 stk	C		–

**Zestoretic** Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Lisinopril: 20 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	248,50

**L8.6.1.6. Perindopril**

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner** og **kombinasjoner**, se [Angiotensinkonverterende enzymhemmere](#)

**Farmakokinetikk**

Se [Tabell 4 ACE-hemmere. Farmakokinetiske egenskaper](#). Perindopril er en prodrug. Biotilgjengelighet som aktiv substans (perindoprilat) er ca. 25 % ved peroral tilførsel. Utskilles via nyrene. Halveringstiden er 1 time for perindopril og ca. 17 timer for aktiv metabolitt.

**Dosering og administrasjon**

Individualiseres ut fra effekt og bivirkninger. Dosereduksjon ved nedsatt nyrefunksjon (lengre doseintervall, lavere doser, baseres på kreatininclearance). Da inntak av mat reduserer omdannelsen til perindoprilat, og dermed biotilgjengeligheten, bør perindopril tas om morgenen før et måltid.

- **Hypertensjon:** Vanlig startdose: 5 mg x 1 (2,5 mg ved fare for stort blodtrykksfall), kan økes til 10 mg x 1 etter en måned
- **Hjertesvikt:** Startdose 2,5 mg x 1. Kan økes til 5 mg x 1 hvis dosen tolereres
- **Stabil koronarsykdom:** 5 mg x 1 i to uker, økes til 10 mg x 1 om godt tolerert og avhengig av nyrefunksjon

**Overdosering**

Se G12 [MANGLER\_KRYSSREFERANSE]

**Perindoprilarginin Servier** Les Laboratoires Servier (4)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Perindopril: 5 mg	30 stk	C		104,70



## L8.6.1.7. Ramipril

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 20.12.2017

Vedrørende **indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner og kombinasjoner**, se [Angiotensinkonverterende enzymhemmere](#)

### Egenskaper

Ramipril har i en studie vist forebyggende effekt på hjerteinfarkt, hjerneslag og kardiovaskulær død hos pasienter med kjent aterosklerotisk sykdom og hos type 2-diabetikere som i tillegg har minst en annen risikofaktor (hypertensjon, røyking, høyt kolesterol, mikroalbuminuri).

### Farmakokinetikk

Se Tabell 4 [Tabell 4 ACE-hemmere. Farmakokinetiske egenskaper](#). Ramipril er en prodrug. Biotilgjengelighet som aktiv substans (ramiprilat) er ca. 50 % ved peroral tilførsel. Stor grad av førstepassasjemetabolisme i leveren ved esteraser, og omdannelse til aktiv substans. Både metabolsk og renal eliminasjon. Halveringstiden er 13–17 timer ved gjentatt dosering.

### Dosering og administrasjon

Individualiseres etter effekt og bivirkning. Redusert dose ved nedsatt nyrefunksjon.

- Hypertensjon*: 2,5–5 mg daglig, maksimalt 10 mg daglig
- Hjertesvikt*: 1,25 mg daglig, gradvis økende til 5 mg × 2 ut fra blodtrykk, effekt og bivirkninger
- Etter hjerteinfarkt*: 1,25–2,5 mg × 2, økes gradvis inntil 5 mg × 2. Dosen justeres etter blodtrykket
- Nefropati*: 1,25 mg daglig, økes langsomt til maksimalt 10 mg daglig

### Overdosering

Se G12 R ([G12.5.18](#))

### Kontroll, oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

#### Ramipril Actavis Actavis Group PTC ehf (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ramipril: 2.5 mg	100 stk	C	b	111,90
Tablett	Ramipril: 5 mg	100 stk	C	b	200,50
Tablett	Ramipril: 10 mg	100 stk	C	b	287,40

#### Ramipril Hexal Hexal A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ramipril: 1.25 mg	100 stk	C	b	111,90
Tablett	Ramipril: 2.5 mg	100 stk	C	b	165,10
Tablett	Ramipril: 5 mg	30 stk	C	b	120,10
Tablett	Ramipril: 5 mg	100 stk	C	b	200,50
Tablett	Ramipril: 10 mg	100 stk	C	b	182,40

#### Triatec Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ramipril: 10 mg	100 stk	C	b	182,40

**Triatec** Sanofi-aventis Norge (3)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ramipril: 2.5 mg	98 stk	C	b	162,60
Tablett	Ramipril: 5 mg	98 stk	C	b	197,20
Tablett	Ramipril: 10 mg	98 stk	C	b	282,30

**L8.6.1.8. Zofenopril**

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner og kombinasjoner**, se [Angiotensinkonverterende enzymhemmere](#)

**Farmakokinetikk**

Se Tabell 4 [Tabell 4 ACE-hemmere. Farmakokinetiske egenskaper](#). Zofenopril er en prodrug. Absorberes fullstendig etter peroralt inntak og omdannes nesten fullstendig til zofenoprilat. Absorpsjonen forsinkes noe, men reduseres ikke av samtidig matinntak. Utskilles via nyrene (ca. 70–80 %) og leveren (ca. 20–30 %). Halveringstiden til zofenoprilat er ca. 5–6 timer, men øker ved redusert nyre- eller leverfunksjon.

**Dosering og administrasjon**

Individualiseres ut fra effekt og bivirkninger. Dosereduksjon ved nedsatt nyrefunksjon (lengre doseintervall, lavere doser, baseres på kreatininclearance) og ved nedsatt leverfunksjon.

- Hypertensjon*: Vanlig startdose: 15 mg x 1 (7,5 mg ved fare for stort blodtrykksfall), kan økes etter fire uker til 30 mg x 1 (15 mg x 1) og ev. videre til 60 mg daglig, fordelt på en eller to doser.
- Akutt hjerteinfarkt*: Bør starte innen 24 timer etter symptomdebut og fortsette i seks uker, dosert som følger:
  - 1. og 2. dag: 7,5 mg hver 12. time
  - 3. og 4. dag: 15 mg hver 12. time
  - f.o.m. 5. dag: 30 mg hver 12. time

**Overdosering**

Se G12 [Z \(G12.5.26\)](#) [

**Zofenil** Menarini International O.L. S.A.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Zofenopril: 30 mg	28 stk	C		177,40

**L8.6.1.9. Zofenopril–hydroklortiazid**

Publisert: 25.01.2017

For utfyllende legemiddelomtale, se [MANGLER\_KRYSSREFERANSE] og [Hydroklortiazid](#)

**Egenskaper**

Kombinasjon av to ulike doser zofenopril og en relativt lav dose hydroklortiazid for å oppnå fleksibilitet i den synergetiske effekten.

**Dosering og administrasjon**

En tablett daglig.

**Zofenil Comp** Menarini International O.L. S.A.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Zofenopril: 30 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	28 stk	C		208,90

## L8.6.2. Angiotensin II-reseptorantagonister

Publisert: 25.01.2017

### Egenskaper

Det finnes flere angiotensin II-reseptorer (bl.a. AT1 og AT2). De markedsførte angiotensin II-reseptorantagonistene blokkerer AT1-reseptorene selektivt og hemmer derved en rekke effekter av angiotensin II i ulike vev bl.a. karvegg, hjerte, nyrer, binyrer, lever, nevroner i det sympatiske nervesystem og sentralnervesystemet. Gir balansert dilatasjon av arterier og vener med redusert perifer motstand, redusert sympatikusaktivitet, redusert frisetting av aldosteron med økt utskillelse av natrium og vann, økt nyregjennomblødning (men redusert filtrasjonstrykk), redusert lungekapillærtrykk ved hjertesvikt, redusert myokardhypertrofi, redusert frigjøring av vasopressin og nedsatt tørste. Plasma-renin øker og dermed også konsentrasjonen av angiotensin I og II. Bradykinin og andre peptider som brytes ned av ACE, øker ikke slik tilfellet er ved bruk av ACE-hemmere. AT1-reseptorantagonistene hemmer ikke AT2-reseptorene. Disse har bl.a. antiproliferative effekter som kan bidra til at AT1-reseptorantagonistene motvirker hypertrofi. Blodtrykkssenkende effekt er sammenlignbar med effekten av ACE-hemmere. Maksimal blodtrykkssenkende effekt etter en enkeltdose inntreier etter noen timer (3–6 timer) mens maksimaleffekten ved vedlikeholdsdosering inntreier først etter noen uker. Det har i løpet av de siste årene blitt publisert ytterligere dokumentasjon på at kliniske effekter av AT1-reseptorantagonister er tilsvarende som for ACE-hemmere. Begge reduserer kliniske endepunkter som kardiovaskulær mortalitet og morbiditet, hjertesvikt, hjerteinfarkt og slag. Begge virker renoprotektivt hos pasienter med type 2-diabetes. AT1-reseptorantagonistene gir imidlertid færre bivirkninger (bl.a. forekommer ikke tørrhoste, og angioødem opptrer enda sjeldnere enn ved bruk av ACE-hemmere). Studier tyder på at angiotensin II-reseptorantagonister reduserer forekomst av migreneanfall og behov for anfallsbehandling mot migrene og at de derfor kan brukes som migreneprofylakse. Dette er best dokumentert for kandesartan (ikke godkjent indikasjon).

### Farmakokinetikk

Substansene atskiller seg farmakokinetisk, se Tabell 5 [Tabell 5 Angiotensin II-reseptorantagonister](#). [Farmakokinetiske egenskaper](#). Eprosartan, kandesartan og olmesartan gis som prodrugs som omdannes til aktiv substans etter absorpsjon. Forholdet mellom renal og ikke-renal eliminasjon varierer betydelig. Den non-renale eliminasjon er dels metabolisme i lever og dels utskillelse av uforandret substans gjennom galle. Derfor må man vurdere dosereduksjon ved nedsatt leverfunksjon. Se for øvrig farmakokinetikkomtalen under den enkelte substans.

### Indikasjoner

Anvendes alene eller som tilleggsmiddel ved hypertensjon. Er spesielt velegnet hos diabetikere. Alternativ hos pasienter som har fått plagsom hoste og/eller kløe/urtikaria, ev. angioødem, ved bruk av ACE-hemmere. Alternativ behandling hos pasienter med hjertesvikt, hypertensjon eller diabetes hvis ACE-hemmere ikke tolereres. Økende dokumentasjon på at de har tilsvarende effekter ved ateromatøse lidelser og etter hjerteinfarkt (valsartan) som ACE-hemmere samt ved nefropati ved type 2-diabetes. Generelt synes derfor AT1-reseptorantagonistene å kunne brukes ved samme tilstander som ACE-hemmere selv om de formelt ikke er godkjent for alle indikasjonene, men spesielt ved hjertesvikt er det best dokumentasjon for ACE-hemmere som bør prøves først. Migreneprofylakse: Best dokumentert for kandesartan (ikke godkjent indikasjon).

### Dosering og administrasjon

Individualisert etter effekter og bivirkninger. Redusert dose ved risiko for sterkt blodtrykksfall, forverring av nyrefunksjon eller redusert eliminasjon med klinisk betydning (obs. lever- og nyrefunksjon).

### Overdosering

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

### Bivirkninger

Tolereres generelt godt. Bivirkningene er vanligvis milde. Svimmelhet, hypotensjon (ortostatisk). Dessuten angis for noen hodepine, tretthet, muskel-/skjelettsmerter. Insidens av hoste er som for placebo og signifikant mindre enn for ACE-hemmere. Hyperkalemi hos disponerte pasienter. Angioødem er rapportert, men mye sjeldnere enn for ACE-hemmere.

### Graviditet, amming

*Graviditet:* Har gitt lignende skader som ACE-hemmere i dyreforsøk og er derfor kontraindisert, jfr. [Graviditet, amming](#). *Amming:* Opplysninger vedrørende amming mangler.

## Forsiktighetsregler

Prinsipielt gjelder de samme forsiktighetsregler som for ACE-hemmere. Hos hypovolemiske pasienter kan hypotensjon oppstå. Tilstanden bør korrigeres før AT1-reseptorantagonist gis. Forsiktighet ved hyperkalemi og ved nedsatt nyrefunksjon. Behandlingen må kontrolleres med kreatinin- og kaliumbestemmelser. Skal ikke brukes sammen med NSAID pga. risiko for forverring av nyrefunksjon og motvirkning av behandlingseffekten. Forsiktighet må utvises ved nyrearteriestenose (se under ACE-hemmere, [Forsiktighetsregler](#)). Spesiell forsiktighet ved aorta- og mitralstenose samt ved obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati. Sikkerhet og effekt hos barn er ikke dokumentert.

## Kontraindikasjoner

Graviditet. Sterkt nedsatt leverfunksjon, særlig ved kolestase. Alvorlig aorta- eller mitralstenose.

## Kombinasjon

Kan kombineres med tiaziddiuretika og slyngediuretika. Diuretika brukes da ofte i lavere dose enn ellers. Kontroll av elektrolytter og nyrefunksjon. Skal normalt ikke kombineres med kaliumsparende diuretika eller kaliumtilskudd, men ved hjertesvikt anbefales mineralkortikoidreseptorantagonist (aldosteronantagonist) som tilleggshandling ved utilstrekkelig effekt av AT1-reseptorantagonist (ved ACE-hemmer-intoleranse) og betareseptorantagonist og ev. diuretikum, forutsatt adekvat nyrefunksjon og serum-kalium (se ...). Dette forutsetter regelmessig kontroll av elektrolytter og nyrefunksjon. Kombinasjon med betareseptorantagonist er egnet. Kombinasjon med kalsiumantagonist kan gi uttalt blodtrykksfall og må derfor brukes med forsiktighet. Kombinasjon med ACE-hemmere gir større risiko for hypotensive bivirkninger, hyperkalemi og redusert nyrefunksjon og frarådes. Kombinasjonsbehandling med AT1-reseptorantagonist, ACE-hemmer og aldosteronantagonist er kontraindisert.

## Egenskaper

Faste kombinasjoner av AT1-reseptorantagonister og relativt lave doser hydroklortiazid for å utnytte synergistisk effekt. Brukes når monoterapi med ett av midlene ikke gir tilstrekkelig effekt og tilleggseffekt er nødvendig samtidig som minst den angitte dosen av den aktuelle AT1-reseptorantagonist tolereres. Dersom pasienten allerede står på en vanlig dose tiazid- eller slyngediuretikum, må dette seponeres ett døgn før man går over til den faste kombinasjon. Mht. andre kombinasjoner i tillegg, se ovenfor ([Kombinasjon](#)).

## Indikasjoner

Hypertensjon.

## Kontroll og oppfølging

Serum-natrium og nyrefunksjon bør kontrolleres regelmessig. Ved nedsatt nyrefunksjon bør denne kombinasjonen ikke brukes, i stedet anvendes kombinasjon AT1-reseptorantagonist og slyngediuretikum.

## L8.6.2.1. Eprosartan

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 13.08.2018

Vedrørende **indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner** og **kombinasjon**, se [Angiotensin II-reseptorantagonister](#)

## Egenskaper

Maksimal blodtrykkssenkende effekt kan forventes etter 2–3 ukers behandling. Se også over, [Egenskaper](#).

## Farmakokinetikk

Se [Tabell 5 Angiotensin II-reseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper](#). Eprosartanmesylat er en prodrug. Biotilgjengeligheten er ca. 15 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres kun i liten grad i leveren ved konjugering. Inaktiv metabolitt. Utskilles hovedsakelig (90 %) uforandret via gallen i feces. 10 % utskilles renalt. Halveringstiden er 5–9 timer.

## Dosering og administrasjon

600 mg en gang daglig.

## Overdosering

Se G12 E (G12.5.5)

**Teveten** 2care4 ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Eprosartan: 600 mg	98 stk	C	b	603,-

**Teveten** Viatris AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Eprosartan: 600 mg	98 stk	C	b	603,-

**L8.6.2.2. Eprosartan–hydroklortiazid**

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 13.08.2018

For utfyllende legemiddelomtale, se [Eprosartan](#) og [Hydroklortiazid](#)

**Egenskaper**

Kombinasjon av eprosartan og hydroklortiazid for å utnytte den synergistiske effekten ved behandling av hypertensjon.

**Dosering og administrasjon**

Anbefalt dosering er 1 tablett (600 + 12,5) mg én gang daglig.

**Teveten Comp** Viatris Healthcare Ltd.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Eprosartan: 600 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	642,-

**L8.6.2.3. Irbesartan**

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 21.02.2018

Vedrørende **indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner og kombinasjon**, se [Angiotensin II-reseptorantagonister](#)

**Egenskaper**

Maksimal effekt etter første dose oppnås etter 3–6 timer. Maksimal blodtrykkssenkende effekt ved vedlikeholdsbehandling etter 4–6 uker. Se også over, [Egenskaper](#).

**Farmakokinetikk**

Se [Tabell 5 Angiotensin II-reseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper](#). Biotilgjengeligheten er 60–80 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres (ca. 10 %) i leveren ved CYP2C9. Inaktive metabolitter. Eliminering hovedsakelig via gallen i feces (ca. 80 %), men også via nyrene. Halveringstiden er 11–15 timer.

**Dosering og administrasjon**

Vanlig start- og vedlikeholdsdose er 150 mg en gang daglig. Ved behov økes til 300 mg. Til pasienter i hemodialyse og pasienter over 75 år bør 75 mg vurderes som initialdose.

**Overdosering**

Se G12 I (G12.5.9)

**Kontroll, oppfølging**

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

**Aprovel** Sanofi Winthrop Industrie

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Irbesartan: 150 mg	98 stk	C	b	522,90
Tablett	Irbesartan: 300 mg	98 stk	C	b	522,90

**Ifirmasta** KRKA, d.d. Novo mesto

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Irbesartan: 150 mg	98 stk	C	b	522,90
Tablett	Irbesartan: 300 mg	98 stk	C	b	522,90

**Irbesartan Actavis** Actavis Group PTC ehf

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Irbesartan: 150 mg	98 stk	C	b	522,90
Tablett	Irbesartan: 300 mg	98 stk	C	b	522,90

**Irbesartan Sandoz** Sandoz A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Irbesartan: 150 mg	100 stk	C	b	532,80
Tablett	Irbesartan: 300 mg	100 stk	C	b	532,80

**L8.6.2.4. Irbesartan–hydroklortiazid**

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 21.02.2018

For utfyllende legemiddelomtale, se [Irbesartan](#) og [Hydroklortiazid](#)

**Egenskaper**

Kombinasjon av to ulike doser irbesartan og en relativt lav dose hydroklortiazid for å oppnå fleksibilitet i den synergetiske effekt. Maksimal blodtrykkssenkende effekt etter 6–8 uker.

**Dosering og administrasjon**

Vanlig startdose er (150 + 12,5) mg én gang daglig. Kan om nødvendig økes til (300 + 12,5) mg daglig, ev. til (300 + 25) mg daglig.

**CoAprovel** Sanofi Winthrop Industrie

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Irbesartan: 150 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	542,50
Tablett	Irbesartan: 300 mg Hydroklortiazid: 25 mg	98 stk	C	b	570,10
Tablett	Irbesartan: 300 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	560,10

**CoAprovel** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Irbesartan: 300 mg Hydroklortiazid: 25 mg	98 stk	C	b	570,10

**Ifirmacombi** KRKA, d.d. Novo mesto

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Irbesartan: 150 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	90 stk	C	b	501,20
Tablett	Irbesartan: 300 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	90 stk	C	b	517,40
Tablett	Irbesartan: 300 mg Hydroklortiazid: 25 mg	90 stk	C	b	526,50

**Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz** Sandoz - København

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Irbesartan: 150 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	100 stk	C	b	552,80
Tablett	Irbesartan: 300 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	100 stk	C	b	570,80
Tablett	Irbesartan: 300 mg Hydroklortiazid: 25 mg	100 stk	C	b	580,90

**Irbesartan/Hydroklortiazid Actavis** Actavis Group PTC ehf

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Irbesartan: 150 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	542,50
Tablett	Irbesartan: 300 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	560,10
Tablett	Irbesartan: 300 mg Hydroklortiazid: 25 mg	98 stk	C	b	570,10

**L8.6.2.5. Kandesartan**

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 21.02.2018

Vedrørende **indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner og kombinasjon**, se [Angiotensin II-reseptorantagonister](#)

**Egenskaper**

Maksimal blodtrykksenkende effekt oppnås etter ca. 4 ukers behandling. Se også over, [Egenskaper](#).

**Farmakokinetikk**

Se [Tabell 5 Angiotensin II-reseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper](#). Kandesartan cileksetil er en prodrug. Biotilgjengeligheten er ca. 40 % ved peroral tilførsel. Førstepassasjemetabolisme i tarmveggen og omdanning til aktiv substans. Metaboliseres i liten grad i leveren ved CYP2C9. Inaktiv metabolitt. Utskilles både via gallen i feces (ca. 50 %) og via nyrene (ca. 50 %). Halveringstiden for aktiv substans er 5–11 timer.

**Dosering og administrasjon**

Vanlig startdose 8 mg en gang daglig som kan økes til 16 mg, ev. til maks. 32 mg daglig. Hos pasienter over 75 år eller med moderat nedsatt nyrefunksjon anbefales en startdose på 4 mg daglig. Migreneprofylakse: 8–16 mg en gang daglig (ikke godkjent indikasjon).

**Overdosering**

Se G12 K (G12.5.11)

**Kontroll, oppfølging**

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

**Atacand** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Kandesartancileksetil: 4 mg	60 stk	C	b	315,-
Tablett	Kandesartancileksetil: 8 mg	98 stk	C	b	491,60
Tablett	Kandesartancileksetil: 16 mg	98 stk	C	b	562,10
Tablett	Kandesartancileksetil: 32 mg	98 stk	C	b	771,20

**Atacand** Cheplapharm Arzneimittel GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Kandesartancileksetil: 4 mg	56 stk	C	b	296,40
Tablett	Kandesartancileksetil: 8 mg	98 stk	C	b	491,60
Tablett	Kandesartancileksetil: 16 mg	98 stk	C	b	562,10
Tablett	Kandesartancileksetil: 32 mg	98 stk	C	b	771,20

**Candesartan Krka** KRKA Sverige AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Kandesartancileksetil: 4 mg	50 stk	C	b	268,60
Tablett	Kandesartancileksetil: 4 mg	28 stk	C	b	166,30
Tablett	Kandesartancileksetil: 8 mg	98 stk	C	b	491,60
Tablett	Kandesartancileksetil: 8 mg	28 stk	C	b	166,30
Tablett	Kandesartancileksetil: 16 mg	28 stk	C	b	186,50
Tablett	Kandesartancileksetil: 16 mg	98 stk	C	b	562,10
Tablett	Kandesartancileksetil: 32 mg	28 stk	C	b	246,20
Tablett	Kandesartancileksetil: 32 mg	98 stk	C	b	771,20

**Candesartan Sandoz** Sandoz A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Kandesartancileksetil: 4 mg	50x1 stk	C	b	268,60
Tablett	Kandesartancileksetil: 4 mg	100 stk	C	b	87,90
Tablett	Kandesartancileksetil: 8 mg	100 stk	C	b	500,90
Tablett	Kandesartancileksetil: 16 mg	100 stk	C	b	572,80
Tablett	Kandesartancileksetil: 32 mg	100 stk	C	b	786,20

**L8.6.2.6. Kandesartan–hydroklortiazid**

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 15.10.2018

For utfyllende legemiddelomtale, se [Kandesartan](#) og [Hydroklortiazid](#)

**Egenskaper**

Kombinasjon av tre ulike doser av kandesartan og en relativt lav dose hydroklortiazid for å oppnå fleksibilitet i den synergistiske effekten. Mesteparten av den blodtrykkssenkende effekten oppnås etter 4 ukers behandling.

**Dosering og administrasjon**

Vanlig dose: En tablett daglig.



**Atacand Plus** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Kandesartancileksetil: 16 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	553,20
Tablett	Kandesartancileksetil: 32 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	1 055,70

**Atacand Plus** Cheplapharm Arzneimittel GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Kandesartancileksetil: 16 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	553,20
Tablett	Kandesartancileksetil: 32 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	1 055,70

**Atacand Plus Mite** Cheplapharm Arzneimittel GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Kandesartancileksetil: 8 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	553,20

**Atacand Plus** 2care4 ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Kandesartancileksetil: 16 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	553,20

**Atacand Plus Mite** 2care4 ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Kandesartancileksetil: 8 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	100 stk	C	b	563,80

**Candemox comp** Sandoz - København

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Kandesartancileksetil: 8 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	100 stk	C	b	563,80
Tablett	Kandesartancileksetil: 16 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	100 stk	C	b	563,80
Tablett	Kandesartancileksetil: 32 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	100 stk	C	b	1 076,50

**Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka** KRKA, d.d. Novo mesto

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Kandesartancileksetil: 8 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	553,20
Tablett	Kandesartancileksetil: 8 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	28 stk	C	b	184,-
Tablett	Kandesartancileksetil: 16 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	28 stk	C	b	184,-
Tablett	Kandesartancileksetil: 16 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	553,20

**Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka** KRKA, d.d. Novo mesto

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Kandesartancileksetil: 32 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	1 055,70

**L8.6.2.7. Losartan**

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 07.11.2018

Vedrørende **indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner og kombinasjon**, se [Angiotensin II-reseptorantagonister](#)

**Egenskaper**

Maksimal blodtrykkssenkende effekt etter første dose oppnås etter 5–6 timer. Den maksimale effekt ved vedlikeholdsbehandling oppnås etter 3–6 uker. Losartan øker utskillelsen av urinsyre. Se også over, [Egenskaper](#).

**Farmakokinetikk**

Se Tabell 5 [Tabell 5 Angiotensin II-reseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper](#). Biotilgjengeligheten er 30–40 % ved peroral tilførsel. Førstepassasjemetabolisme i leveren ved CYP2C9 og CYP3A4. Ca. 15 % omdannes til en metabolitt som er 10–20 ganger mer potent enn losartan. 65–70 % utskilles hovedsakelig via gallen i feces, resten via nyrene. Halveringstiden for losartan er ca. 2 timer og for den aktive metabolitten 6–9 timer.

**Dosering og administrasjon**

Vanlig start- og vedlikeholdsdose er 50 mg en gang daglig. Kan om nødvendig økes til 100 mg daglig. Redusert dose ved nedsatt nyre- og leverfunksjon.

**Overdosering**

Se G12 L ([G12.5.12](#))

**Kontroll, oppfølging**

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

**Cozaar** N.V. Organon - Kloosterstraat

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Losartan: 50 mg	98 stk	C	b	279,20
Tablett	Losartan: 100 mg	98 stk	C	b	522,10

**Cozaar** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Losartan: 50 mg	98 stk	C	b	279,20
Tablett	Losartan: 100 mg	98 stk	C	b	522,10

**Losartan Krka** KRKA Sverige AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Losartan: 12.5 mg	28 stk	C	b	100,10
Tablett	Losartan: 12.5 mg	98 stk	C		259,80
Tablett	Losartan: 50 mg	28 stk	C	b	105,60
Tablett	Losartan: 50 mg	98 stk	C	b	279,20
Tablett	Losartan: 100 mg	98 stk	C	b	522,10

**Losartan Medical Valley** Medical Valley Invest AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Losartan: 12.5 mg	98 stk	C		259,80
Tablett	Losartan: 12.5 mg	28 stk	C	b	100,10
Tablett	Losartan: 50 mg	56 stk	C	b	175,-
Tablett	Losartan: 50 mg	28 stk	C	b	105,60
Tablett	Losartan: 50 mg	98 stk	C	b	279,20
Tablett	Losartan: 100 mg	28 stk	C	b	175,-
Tablett	Losartan: 100 mg	98 stk	C	b	522,10

**Losartan SA** Sykehusapotekene HF

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, suspensjon	Losartan: 2.5 mg	100 ml	C		–

**L8.6.2.8. Losartan–hydroklortiazid**

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 07.11.2018

For utfyllende legemiddelomtale, se [Losartan](#) og [Hydroklortiazid](#)

**Egenskaper**

Kombinasjon av to ulike doser av losartan og av hydroklortiazid for å oppnå fleksibilitet i de synergistiske effekter. Maksimal blodtrykkssenkende effekt oppnås etter ca. 3 ukers behandling.

**Dosering og administrasjon**

Vanlig start- og vedlikeholdsdose er (50 + 12,5) mg 1 gang daglig som om nødvendig forsøksvis kan økes til (100 + 25) mg daglig. Høyere dose anbefales ikke.

**Cozaar Comp** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Losartan: 50 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	616,40
Tablett	Losartan: 100 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	700,60

**Cozaar Comp Forte** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Losartan: 100 mg Hydroklortiazid: 25 mg	98 stk	C	b	799,70

**Cozaar Comp** N.V. Organon - Kloosterstraat

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Losartan: 50 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	616,40
Tablett	Losartan: 100 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	700,60

**Cozaar Comp Forte** N.V. Organon - Kloosterstraat

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Losartan: 100 mg Hydroklortiazid: 25 mg	98 stk	C	b	799,70

**Cozaar Comp** 2care4 ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Losartan: 100 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	700,60

**Cozaar Comp Forte** 2care4 ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Losartan: 100 mg Hydroklortiazid: 25 mg	98 stk	C	b	799,70

**Losartan/Hydrochlorothiazide Krka** KRKA Sverige AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Losartan: 50 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	28 stk	C	b	202,-
Tablett	Losartan: 50 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	616,40
Tablett	Losartan: 100 mg Hydroklortiazid: 25 mg	28 stk	C	b	254,40
Tablett	Losartan: 100 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	700,60
Tablett	Losartan: 100 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	28 stk	C	b	226,10
Tablett	Losartan: 100 mg Hydroklortiazid: 25 mg	98 stk	C	b	799,70

**L8.6.2.9. Olmesartan**

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 15.10.2018

Vedrørende **indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner og kombinasjon**, se [Angiotensin II-reseptorantagonister](#)

**Egenskaper**

Blodtrykksenkende effekt sees etter 2 uker, maksimal effekt etter 8 ukers behandling. Dosering en gang daglig gir jevn blodtrykksreduksjon gjennom døgnet. Se også over, [Egenskaper](#).

**Farmakokinetikk**

Se Tabell 5 [Tabell 5 Angiotensin II-reseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper](#). Olmesartan medoksomil er en prodrug. Biotilgjengeligheten er ca. 25 % ved peroral tilførsel. Fullstendig førstepassasjemetabolisme ved esteraser i tarmveggen og i portveneblod, med omdannelse til aktiv substans. Utskilles via gallen i feces og via nyrene i omtrent like store mengder. Halveringstiden er 10–15 timer.

**Dosering og administrasjon**

Anbefalt startdose er 10 mg en gang daglig, kan økes til 20 mg en gang daglig. Maksimaldose 40 mg daglig. Hos eldre eller ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon maksimalt 20 mg daglig.

**Overdosering**

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

**Olmesartan Medoxomil Accord** Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Olmesartanmedoxomil: 10 mg	28 stk	C	b	165,-
Tablett	Olmesartanmedoxomil: 10 mg	98 stk	C	b	486,90
Tablett	Olmesartanmedoxomil: 20 mg	28 stk	C	b	197,60
Tablett	Olmesartanmedoxomil: 20 mg	98 stk	C	b	601,-
Tablett	Olmesartanmedoxomil: 40 mg	98 stk	C	b	710,70
Tablett	Olmesartanmedoxomil: 40 mg	28 stk	C	b	228,90

**Olmesartan medoxomil Krka** KRKA, d.d. Novo mesto

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Olmesartanmedoxomil: 10 mg	98 stk	C	b	486,90
Tablett	Olmesartanmedoxomil: 20 mg	98 stk	C	b	601,-
Tablett	Olmesartanmedoxomil: 40 mg	98 stk	C	b	710,70

**L8.6.2.10. Olmesartan–amlodipin**

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 23.08.2018

For utfyllende legemiddelomtale, se [Olmesartan](#) og [Amlodipin](#)

**Egenskaper**

Kombinasjon av olmesartan og amlodipin for å utnytte den synergistiske effekt ved behandling av hypertensjon.

**Dosering og administrasjon**

1 tablett daglig.

**Sevikar** Daiichi Sankyo Europe GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Olmesartanmedoxomil: 20 mg Amlodipin: 5 mg	98 stk	C	b	695,-
Tablett	Olmesartanmedoxomil: 40 mg Amlodipin: 10 mg	98 stk	C	b	808,20
Tablett	Olmesartanmedoxomil: 40 mg Amlodipin: 5 mg	98 stk	C	b	799,30

**L8.6.2.11. Olmesartan–hydroklortiazid**

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 30.07.2018

For utfyllende legemiddelomtale, se [Olmesartan](#) og [Hydroklortiazid](#)

**Egenskaper**

Kombinasjon av olmesartan og hydroklortiazid for å utnytte den synergistiske effekt ved behandling av hypertensjon.

**Dosering og administrasjon**

1 tablett daglig.

**Olmetec Comp** 2care4 ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Olmesartanmedoksomil: 20 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	616,40
Tablett	Olmesartanmedoksomil: 20 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	28 stk	C	b	210,10

**L8.6.2.12. Olmesartan–amlodipin–hydroklortiazid**

Publisert: 25.01.2017

For utfyllende legemiddelomtale, se [Olmesartan](#), [Amlodipin](#) og [Hydroklortiazid](#)

**Egenskaper**

Kombinasjon av olmesartan, amlodipin og hydroklortiazid for å utnytte den synergistiske effekten ved behandling av hypertensjon.

**Dosering og administrasjon**

1 tablett daglig.

**Alea Comp** Menarini International O.L. SA

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Olmesartanmedoksomil: 20 mg Amlodipin: 5 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	14 stk	C		150,70

**L8.6.2.13. Telmisartan**

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 08.12.2017

Vedrørende **indikasjoner, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner og kombinasjon**, se [Angiotensin II-reseptorantagonister](#)

**Egenskaper**

Den antihypertensive effekten inntreer gradvis i løpet av 3 timer etter første dose. Maksimal blodtryksreduksjon oppnås vanligvis 4–8 uker etter behandlingsstart. Den antihypertensive effekten er konstant i minst 24 timer etter dosering. Se også over, [Egenskaper](#).

**Farmakokinetikk**

Se Tabell 5 [Tabell 5 Angiotensin II-reseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper](#). Biotilgjengeligheten er 30–60 % ved peroral tilførsel og er doseavhengig. Metaboliseres kun i liten grad i leveren. Inaktiv metabolitt. Utskilles nesten fullstendig via gallen i feces, umetabolisert. Halveringstiden er 24 timer.

**Bivirkninger**

Gastrointestinale blødninger er rapportert i sjeldne tilfeller og da først og fremst hos pasienter med gastrointestinal sykdom på forhånd. Se også over, [Bivirkninger](#).

**Dosering og administrasjon**

Vanlig dose er 40 mg én gang daglig. Noen pasienter kan imidlertid få tilfredsstillende effekt på 20 mg daglig. Om nødvendig kan dosen økes til maksimum 80 mg én gang daglig. Ved mild til moderat nedsatt leverfunksjon bør dosen ikke overstige 40 mg daglig.

**Overdosering**

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

**Kontroll og oppfølging**

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

**Micardis** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Telmisartan: 40 mg	98 stk	C	b	595,80
Tablett	Telmisartan: 80 mg	98 stk	C	b	731,-

**Micardis** Boehringer Ingelheim International GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Telmisartan: 40 mg	98 stk	C	b	595,80

**Telmisartan Actavis** Actavis Group PTC ehf

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Telmisartan: 40 mg	98 stk	C	b	595,80
Tablett	Telmisartan: 80 mg	98 stk	C	b	731,-

**L8.6.2.14. Telmisartan–hydroklortiazid**

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 13.03.2018

For utfyllende legemiddelomtale, se [Telmisartan](#) og [Hydroklortiazid](#)

**Egenskaper**

Kombinasjon av telmisartan og hydroklortiazid for å utnytte den synergistiske effekt ved behandling av hypertensjon.

**Dosering og administrasjon**

1 tablett daglig.

**Actelsar HCT** Actavis Group PTC ehf

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Telmisartan: 80 mg Hydroklortiazid: 25 mg	28 stk	C	b	267,70
Tablett	Telmisartan: 80 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	764,30

**MicardisPlus** 2care4 ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Telmisartan: 80 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	764,30
Tablett	Telmisartan: 80 mg Hydroklortiazid: 25 mg	30×1 stk	C	b	284,20

**MicardisPlus** Boehringer Ingelheim International GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Telmisartan: 80 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	764,30
Tablett	Telmisartan: 80 mg Hydroklortiazid: 25 mg	28 stk	C	b	267,70

## L8.6.2.15. Valsartan

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 07.11.2018

Vedrørende **indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner og kombinasjon**, se [Angiotensin II-reseptorantagonister](#)

### Egenskaper

Maksimal blodtrykksreduksjon etter første tablett oppnås etter 4–6 timer. Maksimal effekt ved vedlikeholdsbehandling etter ca. 4 uker. Se også over, [Egenskaper](#).

### Farmakokinetikk

Se [Tabell 5 Angiotensin II-reseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper](#). Biotilgjengeligheten er 10–35 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres kun i liten grad i leveren. Inaktiv metabolitt. Utskilles hovedsakelig via gallen i feces (70 %), resten renalt. Halveringstiden er 6–12 timer.

### Dosering og administrasjon

Hypertensjon: Vanligvis 80 mg én gang daglig som om nødvendig kan økes til 160 mg og ev. 320 mg daglig. Nylig gjennomgått infarkt, hjertesvikt: 20–40 mg 2 ganger daglig, økende til 40 mg, 80 mg og 160 mg 2 ganger daglig, til høyeste dose som tolereres av pasienten. Ved moderat redusert leverfunksjon uten kolestase må dosen ikke overstige 80 mg daglig.

### Overdosering

Se G12 V ([G12.5.22](#))

### Kontroll og oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

#### Diovan Novartis Norge (2)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, oppløsning	Valsartan: 3 mg	160 ml	C		142,60
Tablett	Valsartan: 40 mg	28 stk	C	b	84,50
Tablett	Valsartan: 80 mg	98 stk	C	b	219,30
Tablett	Valsartan: 160 mg	98 stk	C	b	275,70
Tablett	Valsartan: 320 mg	98 stk	C	b	341,80

#### Valsartan Krka KRKA Sverige AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Valsartan: 40 mg	28 stk	C	b	84,50
Tablett	Valsartan: 80 mg	98 stk	C	b	219,30
Tablett	Valsartan: 160 mg	98 stk	C	b	275,70
Tablett	Valsartan: 320 mg	98 stk	C	b	341,80

#### Valsartan Sandoz Sandoz - København

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Valsartan: 40 mg	28 stk	C	b	84,50
Tablett	Valsartan: 80 mg	98 stk	C	b	219,30
Tablett	Valsartan: 160 mg	98 stk	C	b	275,70
Tablett	Valsartan: 320 mg	98 stk	C	b	341,80



## L8.6.2.16. Valsartan–hydroklortiazid

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 05.09.2018

For utfyllende legemiddelomtale, se [Valsartan](#) og [Hydroklortiazid](#)

### Egenskaper

Kombinasjon av ulike doser valsartan og hydroklortiazid for å oppnå fleksibilitet i de synergistiske effekter. Maksimal blodtrykkssenkende effekt etter første dose oppnås i løpet av 4–6 timer, og maksimal effekt ved vedlikeholdsbehandling oppnås etter 2–4 uker.

### Dosering og administrasjon

En tablett daglig.

### Øvrige kombinasjoner, se

[Amlodipin–valsartan](#)

[Amlodipin–valsartan–hydroklortiazid](#)

#### Diovan Comp Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Valsartan: 80 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	458,10
Tablett	Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	588,-
Tablett	Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 25 mg	98 stk	C	b	637,-
Tablett	Valsartan: 320 mg Hydroklortiazid: 25 mg	98 stk	C	b	1 237,80
Tablett	Valsartan: 320 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	1 139,80

#### Diovan Comp Novartis Norge (2)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Valsartan: 80 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	458,10
Tablett	Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 25 mg	98 stk	C	b	637,-
Tablett	Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	588,-
Tablett	Valsartan: 320 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	1 139,80
Tablett	Valsartan: 320 mg Hydroklortiazid: 25 mg	98 stk	C	b	1 237,80

#### Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka KRKA Sverige AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Valsartan: 80 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	458,10
Tablett	Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 25 mg	98 stk	C	b	637,-
Tablett	Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	588,-

**Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka** KRKA Sverige AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Valsartan: 320 mg Hydroklortiazid: 25 mg	98 stk	C	b	1 237,80
Tablett	Valsartan: 320 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C	b	1 139,80

**Valsartan/Hydrochlorothiazide krka** KRKA Sverige AB (2)

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Valsartan: 80 mg Hydroklortiazid: 12.5 mg	98 stk	C		–
Tablett	Valsartan: 160 mg Hydroklortiazid: 25 mg	98 stk	C		–

## L8.6.3. Reninhemmer

Publisert: 25.01.2017

### L8.6.3.1. Aliskiren

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 08.12.2017

#### Egenskaper

Aliskiren er en direkte reninhemmer og reduserer selektivt den enzymatiske aktivitet til renin som katalyserer omdannelsen av angiotensinogen til angiotensin I. Dermed reduseres konsentrasjonen av angiotensin I. Det fører igjen til reduksjon av angiotensin II som dannes fra angiotensin I, først og fremst ved ACE, men også via andre enzymer. Teoretisk vil derfor aliskiren kunne gi reduksjon av angiotensin II utover det som oppnås med ACE-hemmere. Reninhemmeren vil indirekte føre til redusert stimulering av angiotensinreseptorene. Til forskjell fra AT1-reseptorantagonister (se ...) gir aliskiren også redusert stimulering av AT2-reseptorer og vil derfor ha effekter som tilsvarende effektene av ACE-hemmere. Aliskiren gir en effektiv senkning av blodtrykket. Det synes å være noe mindre effektivt hos afroamerikanske pasienter enn hos kaukasere. På samme måte som ACE-hemmere og AT1-reseptorantagonister vil reninhemmeren øke konsentrasjonen av renin. I tillegg til den enzymatiske aktiviteten stimulerer renin og prorenin egne reseptorer: (pro)reninreseptorer ((P)RR). Reninhemmere motvirker ikke denne reseptorstimuleringen. Funksjonene til disse reseptorene er bare delvis klarlagt. Stimulering fører til aktivering av genekspressjon med celleproliferasjon og fibrotisk respons som følge. Dette kan vise seg å bidra til å forklare noen av virkningene til reninhemmere, ACE-hemmere og AT1-reseptorantagonister.

Aliskiren må ikke kombineres med ACE-hemmere eller AT1-reseptorantagonister hos pasienter med diabetes pga. økt forekomst av nyresvikt, hyperkalemi og hypotensjon. Aliskiren gitt i tillegg til annen optimalisert behandling av systolisk hjertesvikt ga ingen endring av mortalitet etter 6–12 mnd. Også i denne studien forekom de samme bivirkningene som hos pasienter med diabetes. Studier som dokumenterer effekt av aliskiren på harde endepunkter som mortalitet eller hospitalisering foreligger ikke, og aliskirens plass i hypertensjonsbehandling er derfor foreløpig ikke klarlagt. Basert på foreliggende dokumentasjon synes aliskiren så langt ikke å ha noen plass i behandling av ukomplisert hypertensjon, og det foreligger så langt ikke resultater fra studier som har undersøkt det som alternativ til ACE-hemmer eller AT1-antagonist ved hjertesvikt.

#### Farmakokinetikk

Lav biotilgjengelighet (2–3 %). Gjentatte fettrike måltider reduserer biotilgjengeligheten betydelig. Halveringstiden er ca. 40 timer. Ved samme dosering er maksimal plasmakonsentrasjon ca. 50 % høyere hos eldre (> 65 år) og 50–100 % høyere ved nedsatt nyrefunksjon. Ved doseøkning øker plasmakonsentrasjonen noe mer enn svarende til proporsjonalitet.

#### Indikasjoner

Essensiell hypertensjon.

#### Dosering og administrasjon

Anbefalt dose er 150 mg 1 gang daglig som kan økes til 300 mg 1 gang daglig.

## Bivirkninger

Hypotensjon, hyperkalemi, nyresvikt. Diaré kan forekomme ved høye doser. Angioødem sees svært sjelden.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Skal ikke brukes av gravide, da andre farmaka som griper inn i renin-angiotensin-systemet er skadelige for fosteret. *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler. Teoretisk risiko for hypotensjon, sedasjon og slapphet hos diebarn.

## Forsiktighetsregler

Forsiktighet må utvises hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, særlig hvis hyperkalemi. Elektrolytter og kreatinin må følges nøye. Det samme gjelder i kombinasjon med andre legemidler som kan redusere nyrefunksjonen og/eller øke serum-kalium (f.eks. kaliumsparende diuretika). Skal ikke gis i kombinasjon med ACE-hemmer eller AT1-reseptorantagonist hos pasienter med diabetes eller nyresvikt. Skal ikke brukes sammen med NSAID pga. risiko for forverring av nyrefunksjon og motvirkning av behandlingseffekten. Ved saltmangel og dehydrering vil det initiale blodtrykksfall bli markert. Dette kan være tilfelle dersom pasienten på forhånd har fått diuretikabehandling. Alvorlig BT-reduksjon kan da unngås ved dosereduksjon av diuretika eller forbigående seponering før reninhemmeren gis. Forsiktighet ved nyrearteriestenose. Behandlingen bør avbrytes ved alvorlig, vedvarende diaré. Ved risiko for hypotensjon må det vises forsiktighet ved bilkjøring og betjening av maskiner. Sikkerhet og effekt hos barn er ikke klarlagt.

## Kontraindikasjoner

Graviditet. Samtidig bruk av ciklosporin og andre P-glykoprotein-hemmere (f.eks. verapamil). Skal ikke brukes sammen med ACE-hemmere eller angiotensinreseptorantagonister ved diabetes.

## Kombinasjoner

Aliskiren kan ut fra virkningsprinsipper og flere kliniske studier kombineres med flere andre antihypertensiva. Ved kombinasjoner må dosering og effekt følges nøye. Da anses følgende kombinasjoner for trygge. Kombinasjon med tiazider gir økt blodtrykkssenkende effekt. Aldosteronøkningen som diuretika gir vil motvirkes. Kombinasjon med kalsiumantagonisten amlodipin gir større blodtrykkssenkning. Det kan være rasjonelt å kombinere med betareseptorantagonist som bl.a. reduserer økningen av renin som skjer ved reduksjon av angiotensin II. Kombinasjon med ACE-hemmere eller angiotensinreseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med diabetes og bør ikke gis til pasienter med nyresvikt. Slik kombinasjonsbehandling er spesialistoppgave.

### Rasilez Noden Pharma

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Aliskiren: 150 mg	28 stk	C		–

### Rasilez Novartis

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Aliskiren: 150 mg	98 stk	C		–
Tablett	Aliskiren: 300 mg	98 stk	C		–

## L8.6.4.

Publisert: 07.12.2023  
Geir Øystein Andersen og Finn Olav Levy

## Egenskaper

Angiotensin II er et naturlig forekommende peptidhormon. Markedsføres som Giapreza som er syntetisk fremstilt, humant angiotensin II. Angiotensin II er en vasokonstriktor som øker blodtrykket. Effekt på refraktær hypotensjon er vist i studier på pasienter med septisk sjokk eller andre former for distributivt sjokk som ikke responderer på katekolaminer eller vasopressin. Angiotensin II binder seg til G-protein-koblet angiotensin II-reseptortype 1 (AT1) på glatte muskelceller i karveggen som fører til Ca<sup>2+</sup>/kalmodulin-avhengig fosforylering av myosin lett kjede. Dette gir økt kontraksjon av glatt muskulatur og dermed vasokonstriksjon. I tillegg vil angiotensin II gi økt frigjøring av aldosteron fra binyrebarken.

## Farmakokinetikk

Effekten inntreffer raskt.

*Halveringstid:* <1 minutt ved intravenøs administrasjon.

*Metabolisme:* Metaboliseres av aminopeptidase A og angiotensin konverterende enzym (ACE) 2 til henholdsvis angiotensin III og angiotensin (1-7) i plasma, erythrocytter og flere store organer.

## Indikasjoner

Behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributivt sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat volumterapi og behandling med katekolaminer (vanligvis noradrenalin > 0.2 µg/kg/min) og andre vasopressorer (vanligvis vasopressin).

## Dosering og administrasjon

Brukes i akutsituasjoner primært på sykehus med invasiv monitorering av blodtrykk.

Fortynnes i 0.9% saltvann før bruk.

*Voksne:* Startdose: 20 ng/kg pr. minutt via kontinuerlig iv infusjon. Blodtrykket overvåkes nøye ved oppstart. Dosen kan justeres hvert 5. minutt i intervaller på opptil 15 ng/kg pr. minutt etter behov. Maksimal dosering i løpet av de 3 første timene av behandlingen er 80 ng/kg pr. minutt. Vedlikeholdsdosen bør ikke overstige 40 ng/kg pr. minutt. Bruk lavest mulig dose som oppnår og opprettholder adekvat arterielt blodtrykk og vevsperfusjon (vanlig mål er MAP > 65 mmHg). Doser så lave som 1,25 ng/kg/min kan gi ønsket effekt.

*Seponering:* Seponeres straks underliggende sjokktilstand er tilstrekkelig bedret. Dosen titreres ned gradvis i intervaller på opptil 15 ng/kg pr. minutt basert på blodtrykk for å unngå hypotensjon ved rask nedtrapping.

## Overdosering

Symptomer på overdosering er hypertensjon og perifer vasokonstriksjon. Behandlingen nedtitreres under nøye observasjon og oppstart av hensiktsmessige støttetiltak.

## Bivirkninger

Hypigst forekommende bivirkning er tromboemboliske hendelser. Takykardi, perifer iskemi og forbigående hypertensjon kan forekomme.

## Graviditet og amming

*Graviditet:* Bruk under graviditet må unngås grunnet begrensede data.

*Amming:* Amming skal opphøre under bruk av angiotensin II. Utskillelse i morsmelk er ukjent.

## Kontraindikasjoner

Overfølsomhet for innholdsstoffene.

## Forsiktighetsregler

Bruk anbefales ikke for andre typer sjokk enn septisk eller distributivt sjokk.

*Tromboemboliske hendelser:* Det er potensielt økt risiko for venøs og arteriell tromboembolisk sykdom og samtidig profylakse mot venøs tromboembolisme (VTE) skal brukes med mindre dette er kontraindisert. Ikke-farmakologisk VTE-profylakse kan vurderes når farmakologisk profylakse er kontraindisert.

*Perifer iskemi:* Bruk lavest mulig dose som oppnår/opprettholder adekvat MAP og vevsperfusjon.

Se seponering under Dosering og administrasjon.

## Interaksjoner

Interaksjonsstudier er ikke utført. Angiotensin II kan administreres sammen med noradrenalin, adrenalin, vasopressin, terlipressin, dopamin og/eller fenylefrin. Dosejustering av vasopressor ved samtidig bruk kan være nødvendig. Nylig eller samtidig bruk av angiotensin II-reseptorblokker (ARB) kan medføre redusert effekt av angiotensin II, mens samtidig bruk av ACE-hemmer kan potensierte effekten. Mekansimen for interaksjon med ACE-hemmer er ukjent.

## Metodevurdering

Se [angiotensin II \(Giapreza\)](#) Nye metoder

**Giapreza** PAION Pharma GmbH**Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!**

Form	Virkestoff/styrke		R.gr. Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Angiotensin-II: 2.5 mg	10x1 ml	C	127 552,90

## L8.7. Sympatikushemmere

Publisert: 25.01.2017

### Egenskaper

Gruppen, som også kalles sentralt virkende antihypertensiva, består av legemidler som hemmer aktiviteten i det sympatiske nervesystem ved å stimulere hemmende adrenerge alfa-2-reseptorer i sentralnervesystemet og presynaptisk på perifere nevroner og/eller ved å stimulere hemmende II-imidazolinreseptorer i sentralnervesystemet og i binyremarg. De sentralnervøse påvirkningene nedsetter impulsaktiviteten i sympatikusevneronene mens den perifere reseptorstimuleringen reduserer frisettingen av noradrenalin fra nerveendene og av adrenalin fra binyremargen.

Preparatene har en blodtrykkssenkende effekt som kan komme i tillegg til effekten av andre antihypertensiva (større eller mindre tilleggseffekt avhengig av virkningsmekanisme) og kan brukes som tilleggsmedikasjon ved hypertensjon der man ikke oppnår tilstrekkelig blodtrykkskontroll med andre antihypertensiva. Det foreligger ikke studier som dokumenterer positiv effekt av sympatikushemmere på sykelighet og død, og de er derfor ikke blant førstehåndspreparatene ved hypertensjon, med unntak for metyldopa ved svangerskaphypertensjon/preeklampsi, se [Svangerskapsindusert hypertensjon \(T15.1.2.2\)](#) og [Preeklampsi \(T15.1.2.3\)](#).

Den sentralnervøse effekten av klonidin anvendes også til sedering av respiratorpasienter i oppvåkingsfasen for å motvirke uro, takykardi og hypertensjon selv om bruken i liten grad er dokumentert i kliniske studier (se også [Deksmedetomidin \(L22.3.1.6\)](#)).

### L8.7.1. Metyldopa

Publisert: 25.01.2017

Se også [Sympatikushemmere](#)

### Egenskaper

Metyldopa (alfametyldopa) tas opp i nevronene ved en aktiv transport og omdannes til alfametylnoradrenalin som er en potent alfa-2-reseptorstimulator. Derved reduseres blodtrykket ved hemning av sympatikusaktiviteten først og fremst ved en sentralnervøs påvirkning, men også ved en effekt på perifere sympatiske nerveender. Det skjer dessuten en reduksjon av dopamin- og noradrenalininnholdet i hjernen. Metabolitten alfametylnoradrenalin som fungerer som en «falsk» transmittersubstans, er en noe svakere stimulator av postsynaptiske adrenerge alfa-1-reseptorer enn noradrenalin. Dette kan bidra til den blodtrykkssenkende effekten. Glomerulus- og nyregjennomblødningen reduseres ikke. Natrium- og væskeretensjon sees ikke sjelden. Bør derfor brukes i kombinasjon med et diuretikum. Effekten er maksimal etter 4–6 timer og varer ca. 24 timer. Den lange virkningstiden skyldes akkumulering av den aktive metabolitten i adrenerge nevroner.

### Farmakokinetikk

Metyldopa er en prodrug. Biotilgjengeligheten er 10–60 % ved peroral tilførsel, med store individuelle forskjeller. Metaboliseres i nervesystemet til aktiv substans. Utskilles hovedsakelig via nyrene, ca. 50 % uomdannet. Aktiv tubulær sekresjon. Halveringstiden er 5–15 timer.

### Indikasjoner

Hypertensjon. Ved moderat og alvorlig hypertensjon som tillegg når andre legemidler ikke reduserer blodtrykket tilfredsstillende. Egnert ved nyresvikt og hos gravide ved svangerskaphypertensjon/preeklampsi hypertensjon.

### Dosering og administrasjon

125 mg morgen og kveld, eller bare kveldsdose. Gradvis økning med ukers mellomrom til 1–2 g, fordelt på 2–3 doser. Redusert dose ved nedsatt nyrefunksjon. Døsighet om dagen, motvirkes ved lavere dagdose og større kveldsdose. Bør kombineres med et diuretikum, men ikke ved graviditet.

## Overdosering

Se G12 M (G12.5.13)

## Bivirkninger

Sedasjon (doseavhengig) med tretthet, initiativløshet, reduksjon av intellektuelle prestasjoner, impotens og depresjonstendens sees relativt ofte. Ortostatisk hypotensjon. Munntørrhet. Hodepine. Feberreaksjon. Utvikling av positiv Coombs test og økning i transaminaser og alkaliske fosfataser. Sjeldnere sees hemolytisk anemi og alvorlig leverskade.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Ingen holdepunkter for teratogen effekt. Har i mange år vært hovedlegemiddel ved behandling av hypertensjon hos gravide (preeklampsi). *Amming:* Overgang til morsmelk er liten. Observer barnet for hypotensjon, sedasjon og slapphet.

## Forsiktighetsregler

Klassifisert som potensielt trafikkfarlig.

## Kontraindikasjoner

Sinusknutedysfunksjon (fare for «sinus arrest»). Akutt hepatitt. Levercirrhose. Tidligere leverlidelser, nylig gjennomgått hjerneinfarkt, mistanke om feokromocytom. Samtidig bruk av monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere).

## Kontroll/oppfølging

Få frem ev. subjektive bivirkninger. Kontrollér leverfunksjonen etter 2–3 måneder, senere en gang årlig. Seponering: Gradvis. Rebound-effekt forekommer.

## Informasjon til pasient

Initial tretthet vil ofte bedres. Mulighet for feberreaksjon. Forsterket effekt av alkohol og sedativa. Forsiktighet ved bilkjøring før en kjenner reaksjonen på legemidlet. Potensielt trafikkfarlig.

## Kombinasjoner

Med unntak for svangerskaphypertensjon/preeklampsi bør metyldopa brukes sammen med et tiazid/tiazidlignende diuretikum.

**Aldomet** Aspen Global Health and Development  
Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Metyldopa: 250 mg	60 stk	C		–

**Dopegyt** Cheplapharm Arzneimittel GmbH  
Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Metyldopa: 250 mg	100 stk	C		–

**Methyldopa stada** Stada  
Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Metyldopa: 250 mg	100 stk	C		–

## L8.7.2. Moksonidin

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 13.08.2018

Se også [Sympatikushemmere](#)

## Egenskaper

Imidazolinderivat. Stimulerer selektivt I1-imidazolinreseptorer i binyremargen og i hjernestammen med derav følgende redusert aktivitet i de sympatiske nerver. Adrenerg stimulering av hjertet og systemisk vaskulær motstand reduseres. Moksonidin har relativt lav affinitet for alfa-2-reseptorene.

## Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er 80–90 % ved peroral tilførsel. 10–20 % metaboliseres i leveren til svakt aktive metabolitter. 50–70 % utskilles uendret via nyrene. Halveringstiden er 2–3 timer.

## Indikasjon

Hypertensjon.

## Dosering og administrasjon

- Voksne*: Initialt 0,2 mg om morgenen. Om nødvendig kan dosen økes til 0,4 mg daglig etter tre uker, enten som enkeltdose eller fordelt på to doser. Dosen kan ev. økes til 0,6 mg etter ytterligere 3 uker. Høyere daglig dose enn 0,6 mg og høyere enkeltdose enn 0,4 mg bør ikke gis. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon er maksimal daglig dose 0,3 mg og maksimal enkeltdose 0,2 mg.
- Barn*: Ingen erfaring ved bruk til barn under 15 år.

## Overdosering

Se G12 M (G12.5.13)

## Bivirkninger

Munntørhet (spesielt i begynnelsen av behandlingen), hodepine, asteni, hypotensjon, svimmelhet, kvalme og søvnforstyrrelser er relativt vanlige bivirkninger. Sedasjon og svakhet i underekstremitetene er sjeldne.

## Graviditet, amming

*Graviditet*: Klinisk erfaring mangler. *Amming*: Opplysninger vedrørende amming mangler.

## Forsiktighetsregler

Selv om moksonidin ikke antas å påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner direkte, må man være oppmerksom på at svimmelhet, hypotensjon og sedasjon kan forekomme hos enkelte. Noen studier indikerer at moksonidin forverrer hjertesvikt.

## Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved syk sinusknutesyndrom, ved alvorlig bradykardi eller ved sterkt nedsatt nyrefunksjon.

## Kontroll

Nyrefunksjon før start av behandling.

## Seponering

Selv om det ikke er observert «rebound effect» etter seponering, anbefales gradvis nedtrapping.

## Informasjon til pasient

Kan forsterke effekten av alkohol og sedativa/hypnotika.

### Moxonidin Actavis Actavis Group PTC ehf (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Moksonidin: 0.2 mg	98 stk	C	b	324,90
Tablett	Moksonidin: 0.4 mg	98 stk	C	b	484,90

### Physiotens Viatrix AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Moksonidin: 0.4 mg	98 stk	C	b	484,90
Tablett	Moksonidin: 0.2 mg	98 stk	C	b	324,90

**Physiotens 2care4 ApS**

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Moksonidin: 0.2 mg	112 stk	C	b	366,20
Tablett	Moksonidin: 0.4 mg	112 stk	C	b	549,-

## L8.7.3. Klonidin

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 20.12.2017

Se også [Sympatikusheppure](#)

### Egenskaper

Imidazolderivat. Sentralnervøs og perifer sympatikushemming (ved stimulering av alfa-2-reseptorer og I1-imidazolinreseptorer). Reduserer både hjertefrekvens, minuttvolum og perifer karmotstand. Gir væske- og saltretensjon, bør oftest kombineres med tiazid. Gis som intravenøs infusjon (godkjenningsfritak) til pasienter med behov for rask og kraftig blodtryksreduksjon (eks. aortadisseksjon) og ved avvenning av respiratorpasienter som ofte får en abstinensreaksjon med økning av blodtrykk og hjertefrekvens, samt angst og uro når opioider seponeres.

### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er ca. 95 % ved peroral tilførsel. Ca. 40 % metaboliseres i leveren til inaktive metabolitter. Ca. 60 % utskilles umetabolisert via nyrene. Aktiv tubulær sekresjon. Halveringstiden er ca. 12 timer, forlenges ved nedsatt nyrefunksjon.

### Indikasjoner

Migreneprofylakse. Menopausale hetetokter. Tics og Tourettes syndrom, se .... Kan ha god effekt ved abstinensreaksjoner etter opioider. Kan ha effekt ved moderat og alvorlig hypertensjon, inkludert hypertensiv krise, som er resistent mot annen terapi, men denne indikasjonen er formelt ikke godkjent lenger. Gis som intravenøs infusjon (godkjenningsfritak) til pasienter med behov for rask og kraftig blodtryksreduksjon (eks. aortadisseksjon) og ved avvenning av respiratorpasienter som ofte får en abstinensreaksjon med økning av blodtrykk og hjertefrekvens, samt angst og uro når opioider seponeres.

### Dosering og administrasjon

- Migreneprofylakse, menopausale hetetokter:* 25–75 µg × 2
- Hypertensjon:* Start med små doser. 75 µg × 2, gradvis økning til 450 µg × 2, etter behov. NB! Gradvis seponering under nøye kontroll. Lavere dose ved redusert nyrefunksjon

### Overdosering

Se G12 [K \(G12.5.11\)](#)

### Bivirkninger

Tretthet, initiativløshet, munntørhet og impotens er relativt vanlig. Ortostatisk besvær ved høyere doser. Gastrointestinale besvær. Akkomodasjonsforstyrrelser. Depresjon.

### Graviditet, amming

*Graviditet:* Ingen kjent risiko ved bruk under graviditeten. *Amming:* Når det gjelder amming, er det liten risiko for påvirkning av barnet ved sporadisk bruk av de doser som brukes ved *migreneprofylakse*, men barnet bør observeres for hypotensjon. Ved bruk av de doser som brukes ved *hypertensjon*, er det vist moderat overgang til morsmelk. Tilbakeholdenhet med bruk hos ammende. Kan redusere melkeproduksjonen.

### Forsiktighetsregler

Klonidin må ikke seponeres brått pga. risiko for rebound fenomen (blodtrykkskrise etter noen timer, takykardi, angst), av og til livstruende. Intravenøs tilførsel kan forbigående øke blodtrykket via alfa-2-reseptorstimulering i motstandskar, men dette har ingen praktisk betydning. Klassifisert som potensielt trafikkfarlig.

### Kontraindikasjoner

Feokromocytom. Alvorlig bradyarytmi som følge av syk sinusknutesyndrom eller AV-blokk grad II eller III.



**Kontroll**

Få frem ev. subjektive bivirkninger. Kontrollér leverfunksjonen etter 2–3 måneder, senere en gang årlig.

**Seponering**

Alltid gradvis og under nøye kontroll av blodtrykk, hjerterefrekvens og ev. myokardiskemisymptomer pga. rebound-effekt. Rask seponering kan være livstruende.

**Informasjon til pasient**

Understrek faren ved rask seponering. Sedativ effekt. Forsterker effekten av alkohol og sedativa. Potensielt trafikkfarlig.

**Catapres-TTS-2** Boehringer Ingelheim

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotplaster	Klonidin: 0.2 mg	4 stk	C		–

**Catapresan** Boehringer Ingelheim

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Klonidin: 75 mikrog	100 stk	C		–
Tablett	Klonidin: 150 mikrog	100 stk	C		–

**Catapressan** Boehringer Ingelheim

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Klonidin: 0.15 mg	30 stk	C		–

**Catapresan TTS-2** Lavipharm

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotplaster	Klonidin: 0.2 mg	2 stk	C		–

**Catapresan orifarm** Glenwood

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Klonidin: 75 mikrog	100 stk	C		–

**Catapresan øresund** Glenwood

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Klonidin: 150 mikrog	5×1 ml	C		–

**Clonidin retard-ratiopharm** Ratiopharm

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotkapsel, hard	Klonidin: 250 mikrog	100 stk	C		–

**Clonidin-ratiopharm** Ratiopharm

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Klonidin: 75 mikrog	100 stk	C		–

**Clonidine HCl actavis** Actavis

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Klonidin: 0.1 mg	60 stk	C		–

**Clonidine HCl aurobindo** Aurobindo Pharma

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Klonidin: 0.025 mg	30 stk	C		–

**Clonidine HCl cf farma mondo** Centrafarm B.V

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Klonidin: 0.025 mg	100 stk	C		–

**Clonidine teva** Centrafarm

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Klonidin: 0.025 mg	30 stk	C		–

**Clonidine teva** Teva

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Klonidin: 0.025 mg	100 stk	C		–

**Teva-Clonidine** Teva

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Klonidin: 0.025 mg	100 stk	C		–

**Clotaxip** 2care4 Generics ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Klonidin: 150 mikrog	10×1 ml	C	b	1 808,30

**Kapvay** Concord Pharmaceutical

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Klonidin: 0.1 mg	60 stk	C		–

**Klonidin SA** Sykehusapotekene HF

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur	Klonidin: 10 mikrog	100 ml	C		–
Mikstur	Klonidin: 20 mikrog	100 ml	C		–

**Klonidin SA i Ora-Blend** Sykehusapotekene HF

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, suspensjon	Klonidin: 10 mikrog	100 ml	C		–
Mikstur, suspensjon	Klonidin: 20 mikrog	100 ml	C		–

**Mar-Clonidine** Marcan

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Klonidin: 0.025 mg	100 stk	C		–

**Mint-Clonidine** Mint Pharmaceuticals

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Klonidin: 0.025 mg	100 stk	C		–

**Paracefan** Hikma

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Klonidin: 0.75 mg	5×5 ml	C		–

## L8.8. Neprilysinhemmere

Publisert: 25.01.2017

### L8.8.1. Sakubitril-valsartan

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 16.05.2017Se også [Valsartan](#)

#### Egenskaper

Kombinasjonspreparat med neprilysinhemmeren sakubitril og AT1 angiotensin-reseptorantagonisten (ARB) valsartan. Kombinasjonen omtales også som en angiotensinreseptor-neprilysin inhibitor eller «ARNI».

Sakubitril er en neprilysin-hemmer og representerer en ny virkningsmekanisme. Det er et prodrug som omdannes til den aktive metabolitten LBQ657, som hemmer neprilysin (nøytral endopeptidase; NEP). Neprilysin bryter ned vasoaktive peptider, bl.a. natriuretiske peptider, som ved å aktivere membranbundne reseptorer med guanylylsyklaseaktivitet øker dannelsen av syklisk GMP i målcellene. Hemning av neprilysin øker nivået av disse peptidene. Det kan medføre vasodilatasjon, natriurese og diurese, økt glomerulær filtrasjonshastighet og renal blodgjennomstrømning, hemning av renin- og aldosteronfrigjøring, reduksjon av sympatisk aktivitet, samt antihypertrofiske og antifibrotiske effekter. Neprilysin bryter også ned bradykinin og adrenomedullin. Tilgjengelig bare som kombinasjonspreparat med AT1 angiotensin-reseptorantagonisten (ARB) valsartan. Valsartan blokkerer angiotensin II-reseptoren AT1. For effekter av valsartan, se [Angiotensin II-reseptorantagonister](#).

Effekten av kombinasjonspreparatet ved hjertesvikt er godt dokumentert i en klinisk studie hos pasienter med kronisk systolisk hjertesvikt, NYHA klasse II-IV, forhøyede nivåer av natriuretiske peptider og redusert ejejsjonsfraksjon (EF 35 %). Pasientene fikk annen hjertesviktbehandling i tillegg. Sammenlignet med kontrollgruppen som fikk ACE-hemmeren enalapril, reduserte sakubitril-valsartan forekomsten av kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt. Også total mortalitet ble redusert. Alle inkluderte pasienter hadde først brukt enalapril og deretter sakubitril-valsartan i en «run-in»-periode, hvor pasienter som ikke tolererte ACE-hemmer eller sakubitril-valsartan ble ekskludert. Kombinasjonen er først og fremst benyttet på pasienter som allerede har brukt en ACE-hemmer eller ARB, og er ikke anbefalt gitt til pasienter som ikke har forsøkt ACE-hemmer (evt. ARB ved intoleranse) først. BNP kan ikke brukes som en biomarkør for hjertesvikt hos pasienter som behandles med sakubitril-valsartan da BNP er et neprilysinsubstrat. NT-proBNP er ikke et substrat og kan derfor brukes til monitorering.

### Farmakokinetikk

Valsartan i kombinasjonspreparatet er ca. 50 % mer biotilgjengelig enn valsartan i andre markedsførte tablettformuleringer. Se ellers omtalen av valsartan [Valsartan](#). Sakubitril metaboliseres til den aktive metabolitten LBQ657, som ikke omdannes videre i signifikant grad. Både renal og hepatisk eliminasjon, relativt likt fordelt. Halveringstid for sakubitril og LBQ657 er hhv. ca 1,5 og 11,5 timer.

### Indikasjoner

Behandling av symptomatisk, kronisk hjertesvikt med redusert ejejsjonsfraksjon hos voksne. Anbefales som erstatning for ACE-hemmer hos pasienter som fortsatt har hjertesviktsymptomer til tross for optimal behandling med ACE-hemmer (evt. ARB dersom ACE-hemmer ikke tolereres), betablokker og en aldosteronantagonist. Skal ikke gis i kombinasjon med ACE-hemmer eller ARB.

### Dosering og administrasjon

Anbefalt startdose 49 mg/51 mg x 2, dobles i løpet av 2–4 uker til måldosen 97 mg/103 mg x 2, etter hva pasienten tolererer. Lav startdose (24 mg/26 mg x 2) anbefales ved tendens til hypotensjon og ved moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Overdosering

Se G12 [MANGLER\_KRYSSREFERANSE]

### Bivirkninger

Symptomatisk hypotensjon (inkl. ortostatisk hypotensjon, særlig hos eldre > 75 år) er den vanligste bivirkningen. Hyperkalemi (hypokalemi er også observert), nedsatt nyrefunksjon, ev. nyresvikt. Hypoglykemi, svimmelhet, hodepine, synkope, hoste, diaré, kvalme, gastritt, tretthet, asteni. Mindre vanlig: Kløe, utslett, angioødem (økt risiko hos pasienter med afro-amerikansk eller asiatisk etnisitet).

### Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk av sakubitril hos gravide mangler. For valsartan se [MANGLER\_KRYSSREFERANSE]. *Amming:* Opplysninger om bruk av sakubitril og valsartan ved amming mangler.

### Forsiktighetsregler

Ved toleranseproblemer (SBP 95 mm Hg, symptomatisk hypotensjon, hyperkalemi, nyresvikt) anbefales midlertidig nedtitrering eller seponering, ev. justering av samtidig brukte legemidler som diuretika. Betablokkerdosen bør opprettholdes. Skal ikke gis i kombinasjon med ACE-hemmer eller ARB. Redusert startdose (24 mg/26 mg x 2) bør vurderes hos pasienter med SBP 100–110 mm Hg eller pasienter med nedsatt nyrefunksjon. På grunn av økt risiko for angioødem ved bruk sammen med ACE-hemmer, må behandling ikke startes opp før minst 36 timer etter seponering av behandling med ACE-hemmer. Svært begrenset erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, som kan ha størst risiko for hypotensjon, og medikamentet anbefales vanligvis ikke.

### Kontraindikasjoner

Behandlingen skal ikke initieres hos pasienter med serumkaliumnivå > 5,4 mmol/l eller med systolisk blodtrykk (SBP) < 100 mm Hg. Samtidig bruk av ACE-hemmer eller ARB. Må ikke administreres før 36 timer etter seponering av ACE-hemmer (og omvendt). Kjent angioødem i anamnesen ved tidligere behandling med ACE-hemmer eller ARB. Arvelig eller idiopatisk angioødem. Kombinasjon med direkte reninhemmer (aliskiren) er ikke anbefalt. Terminal nyresykdom/nyresvikt. Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase.

**Entresto** Novartis Europharm Limited

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Granulat	Sakubitril: 6 mg Valsartan: 6 mg	60 stk	C		189,70
Granulat	Sakubitril: 15 mg Valsartan: 16 mg	60 stk	C		412,90

**Entresto** Novartis Europharm Limited (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Sakubitril: 24 mg Valsartan: 26 mg	28 stk	C	b	716,20
Tablett	Sakubitril: 49 mg Valsartan: 51 mg	56 stk	C	b	1 396,10
Tablett	Sakubitril: 49 mg Valsartan: 51 mg	168 stk	C	b	4 115,70
Tablett	Sakubitril: 97 mg Valsartan: 103 mg	168 stk	C	b	4 115,70
Tablett	Sakubitril: 97 mg Valsartan: 103 mg	56 stk	C	b	1 396,10

## L8.9. Kardilaterende midler

Publisert: 25.01.2017

### L8.9.1. Vasodilaterende antihypertensiva

Publisert: 25.01.2017

#### L8.9.1.1. Hydralazin

Publisert: 25.01.2017

##### Egenskaper

Hydralazin gir en selektiv arterioledilatasjon uten å virke på kjente reseptorer. Virker sannsynligvis ved å omdannes til NO og derved øke cGMP i glatt muskulatur og dessuten muligens ved å åpne kaliumkanaler. Senker motstanden i prekapillære kar og forårsaker sympatikusaktivering (vesentlig reflektorisk, men sannsynligvis også mer direkte), med økning av hjerterefrekvens og minuttvolum. Dette motvirker den blodtrykkssenkende effekten. Bør kombineres i første rekke med adrenerge betareseptorantagonister, ev. med sympatikushemmere eller tiazider. Effekt på kronisk hjertesvikt med redusert venstre ventrikkelfunksjon er vist i kombinasjon med langtidsvirkende nitrat (isosorbid dinitrat), særlig hos pasienter med afrikansk-amerikansk etnisk bakgrunn, hvor redusert dødelighet er påvist. Kombinasjonen ser ut til å redusere utvikling av nitrattoleranse. Hydralazin øker eller opprettholder nyregjennomblødningen. Kan øke minuttvolumet ved hjertesvikt. Blodtrykk og hjerterefrekvens påvirkes vanligvis lite ved alvorlig hjertesvikt.

##### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er 10–40 % ved peroral tilførsel og er avhengig av acetylator-fenotype og av dose. Førstepassasjemetabolisme i leveren ved N-acetyltransferase. Mettes ved høye doser. Eliminering hovedsakelig ved metabolisme. 2–15 % utskilles umetabolisert via nyrene. Halveringstiden er 1 time.

##### Indikasjoner

Hypertensjon resistent mot annen terapi (se bivirkninger). Brukes aldri alene. Ved faretruende blodtrykkstigning ved preeklampsi. Særlig effektivt hos pasienter som behandles med metyldopa. Kan forsøkes ved hjertesvikt med symptomer på lavt minuttvolum, ev. kombinert med et langtidsvirkende nitrat ved ledsagende symptomer på lungestuvning, dersom behandling med ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonist er kontraindisert eller ikke tolerert.

## Dosering og administrasjon

### a) *Hypertensjon:*

- a) Voksne: Startdose: 12,5 mg × 2 gradvis økende til 25 mg × 2 i annen uke. Over 100 mg daglig bør helst ikke gis uten at acetylatorstatus er kjent.
- b) Barn (ved kronisk, alvorlig hypertensjon): 1–2 mg/kg kroppsvekt/dag økende inntil 8 mg/kg/dag
- b) *Hjertesvikt:* Innledningsvis 25 mg × 1–2 økende til 50–75 mg × 3. Effekten er dokumentert i kombinasjon med isosorbid dinitrat

Langsomme acetylerere (50 % av nordmenn) trenger lavere doser enn raske og er særlig utsatt for bivirkninger.

## Overdosering

Se G12 H (G12.5.8)

## Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er hodepine, svimmelhet/hypotensjon, takykardi, uro og kvalme. Disse bivirkningene reduseres ved kombinasjon med betareseptorantagonister. Sympatikusaktivering, dilatasjon av små koronarkar som leder blod vekk fra iskemiske områder («koronar stjeling») med forverring av koronarsykdom. SLE-lignende syndrom med leddplager, høy SR, positiv antinukleær faktor, oftest etter måneder/år; særlig ved doser over 200 mg daglig, men også ved lavere doser (langsomme acetylerere). Reversibelt ved seponering (uker/måneder). Bloddyskrasier og utslett forekommer.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Ingen kjent risiko i siste trimester. Bør unngås i første trimester pga. mutagene effekter in vitro.

*Amming:* Overgang til morsmelk er minimal. Kan brukes av ammende.

## Forsiktighetsregler

Ved hjertesvikt: Bør unngås ved systolisk blodtrykk under 100 mm Hg. Dosering startes forsiktig og økes gradvis. Ved mistanke om koronarsykdom bør betareseptorantagonist alltid gis først. Forsiktighet ved tendens til takykardi.

## Kontraindikasjoner

Kjent overømfintlighet og SLE. Autoimmunsykdommer, f.eks. revmatoid artritt og Mb. Bekhterev. Ved angina pectoris når betareseptorantagonistbehandling ikke er startet på forhånd. Akutt hjerteinfarkt. Alvorlig takykardi. Hjertesvikt med høyt minuttvolum. Aorta- eller mitralstenose. Konstriktiv perikarditt. Høyresidig hjertesvikt som følge av pulmonal hypertensjon. Må ikke kombineres med fosfodiesterase 5-hemmere (f.eks. sildenafil; risiko for alvorlig blodtrykksfall).

## Kontroll

Nøye bivirkningsanamnese. Ved allmennsymptomer vurderes skade på bloddannende organer, ev. SLE.

## Kombinasjoner

I første rekke med betareseptorantagonister, ev. med diuretika. Ved hjertesvikt med langtidsvirkende nitrat. Metyldopa ved preeklampsi. Kombinasjon muliggjør relativ lav dose og mindre risiko for bivirkninger.

### Apresolin Amdipharm Ltd

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Hydralazin: 25 mg	100 stk	C	b	97,20

### Hydralazine accord Accord

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Hydralazin: 25 mg	56 stk	C		–

### Hydrapres Rubió

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Hydralazin: 25 mg	30 stk	C		–

## L8.9.1.2. Dihydralazin

Publisert: 25.01.2017

Se også [Hydralazin](#)

### Egenskaper

Virker på samme måte som hydralazin. Dilaterer arterioler, reduserer perifer motstand og gir økning av minuttvolumet. Øker nyregjennomblødning. Rask virkning, ca. 30 minutter etter intramuskulær injeksjon og ca. 10 minutter etter intravenøs injeksjon. Virkningen varer 3–8 timer.

### Farmakokinetikk

Metaboliseres i leveren ved både N-acetylering og N-oksidasjon. Acetylatorstatus kan ha betydning. Omdannes delvis til hydralazin. Eliminering hovedsakelig ved metabolisme. Halveringstiden er 1–5 timer.

### Indikasjon

Eklampsi/preeklampsi. Kan anvendes som alternativ ved hypertensive krisetilstander.

### Dosering og administrasjon

- a) *Intravenøs infusjon* (vanlig administrasjonsform).
  - a) Voksne: 100 mg dihydralazin i 500 ml NaCl 9 mg/ml eller Ringer-acetat som infusjon. Glukose kan inaktivere dihydralazin. Infusjonshastighet avpasses etter blodtrykkseffekten. Intravenøs standarddose: 4 mg per time. Dobles hver halvtime til effekt.
  - b) Barn: 1–3 mg/kg legemsvekt/døgn.
- b) *Intramuskulær/intravenøs injeksjon*: Voksne: 12,5–25 mg intramuskulært. Intravenøst: Initialt 6,25 mg, langsomt. Ved behov gjentas dosen etter 20–30 minutter. Normaldose 6,25–25 mg. Maksimal effekt ved intravenøs dose etter 10–20 minutter.

### Overdosering

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

### Bivirkninger, interaksjoner, kontraindikasjoner/forsiktighetsregler

Se hydralazin [Bivirkninger](#). Reflektorisk økning av sympatikustonus gjør stoffet uegnet gitt alene ved koronarsykdom, akutt hjertesvikt og aortadisseksjon.

### Nepresol nordic prime Teofarma

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning	Dihydralazin: 25 mg	5 Sett	C		–

## L8.9.1.3. Nitroprussid

Publisert: 25.01.2017

### Egenskaper

Omdannes raskt til nitrogenoksid (NO) ved å reagere med sulfhydrylgrupper i erythrocytter, albumin og andre plasmaproteiner. NO stimulerer produksjonen av cGMP i blodårenes glatte muskelceller og gir derved relaksasjon. Det skjer en raskt innsettende vasodilaterende effekt både av arterioler og av vener, vanligvis uten særlig grad av reflektorisk hjertefrekvensøkning. Blodtrykkfallet kommer svært raskt (i løpet av sekunder). Spesielt velegnet ved alvorlig hypertensjon komplisert med aortadisseksjon, akutt hjertesvikt/hypertensivt lungeødem samt i andre kliniske situasjoner der en ønsker umiddelbar reduksjon i perifer motstand i systemkretsløpet («afterload»). Den renale blodstrøm holdes uendret.

Natriumnitroprussid er et ustabil molekyl som må gis ved kontinuerlig intravenøs infusjon. Effekten starter i løpet av 30 sekunder, når maksimum innen 2 minutter og opphører i løpet av 3 minutter etter stans av infusjonen.

## Farmakokinetikk

Metaboliseres raskt og fullstendig ved sulfhydrylforbindelser. Det dannes NO og cyanid. Dette metaboliseres videre i leveren og i nyrene til tiocyanat som utskilles fullstendig via nyrene. Halveringstiden for nitroprussid er 3–4 minutter. Tiocyanat har halveringstid på ca. 3 døgn.

## Indikasjoner

Malign hypertensjon og hypertensive krisetilstander. Akutt alvorlig hjertesvikt.

## Dosering og administrasjon

Sensitiviteten varierer betydelig. Lav startdose. Gis som intravenøs infusjon under nøye regulering. Startdose: 0,25–1 µg/kg/minutt, gradvis økning (hvert 5.–10. minutt) inntil ønsket effekt, vanligvis ikke over 3 µg/kg/minutt (doser opp til 8 µg/kg/minutt kan gis helt kortvarig, < 10 minutter).

## Overdosering

Se G12 N (G12.5.14)

## Bivirkninger

Hypotensjon, slapphet, kvalme, vertigo, hypoksi, tinnitus, muskelspasmer, metabolsk acidose. Uro, agitasjon, takykardi. Psykotiske trekk. Flere av disse symptomene kan skyldes cyanid/tiocyanattoksisitet som forekommer ved langvarig infusjon (over 48 timer) særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Risikoen for akkumulering av cyanid er doseavhengig. Cyanidintoksikasjon viser seg blant annet som venøs hyperoksemi og laktacidose. Ved nyresvikt kan det være en viss risiko for tiocyanatintoksikasjon (ved tiocyanatkonsentrasjoner over 1,5–2 mmol/l). Større doser over lengre tid kan gi hypotyreose (pga. tiocyanatakkumulering) og methemoglobinemi.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Opplysninger mangler. *Amming:* Bruk bør unngås hos ammende pga. stoffets toksisitet.

## Forsiktighetsregler

Forutsetter nøye overvåking pga. risiko for livstruende blodtrykksfall. NB! Antidotberedskap, se antidotlisten i G12 Metylenblått (metyltionin) (G12.3). Infusjonen må trappes ned gradvis fordi «rebound»-hypertensjon ellers kan opptre. Må ikke kombineres med fosfodiesterase 5-hemmere (f.eks. sildenafil, tadalafil; risiko for alvorlig blodtrykksfall). Under pågående iskemi anbefales heller bruk av glyseryltrinitrat, pga. mulig ugunstig effekt på regional koronarflow (koronar «stjeling») selv om dette er et usikkert funn.

## Kontroll

Laktat og arteriell pH bør måles regelmessig under infusjon. Tiocyanat bør måles ved langvarig infusjon.

### Nipruss Øresund Pharma ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til infusjonsvæske, oppløsning	Nitroprussid: 60 mg	5 × 60 mg	C		7 048,80

## L8.9.2. Organiske nitrater

Publisert: 25.01.2017

### Egenskaper

Organiske nitrater omdannes via flere mellomtrinn bl.a. til NO som stimulerer produksjonen av cGMP bl.a. i glatte muskelceller og derved fremkaller relaksasjon. Det skjer dilatasjon først og fremst av vener og dernest av «store» koronararterier (diameter > 1–2 mm). Ved vanlige terapeutiske doser dilateres arterioler i liten grad. Dermed reduseres den venøse tilbakestrømmen til hjertet (nedsatt «preload»). Den perifere karmotstanden og det arterielle blodtrykket («afterload») reduseres vanligvis først ved høyere doser. Denne veneselektive dilatasjonen reduserer først og fremst vumbelastningen på hjertet selv om det også fremkommer en liten reduksjon av trykkbelastningen. Dette nedsetter hjertets arbeid og dermed oksygenbehovet. Dilatasjon av store koronarkar motvirker koronarspasmer ved vanlig koronarsykdom (aterosklerotiske koronarkar har økt tendens til spasmer) og ved variantangina («spasmeangina»). Nitrater kan også øke kollateralflow både epikardialt og intramuralt. Reduksjon i ventriklens endediastoliske trykk kan indirekte øke blodtilførsel til iskemiske myokardområder. Koronar «stjeling» (redistribusjon av blod vekk fra iskemisk område) unngås ved bruk av nitrater fordi de ikke fremkaller arterioledilatasjon i nevneverdig grad i det ikke-iskemiske myokard. Nitrater har også en direkte



effekt på myokards kalsium- og energistoffskifte. Dessuten øker nitratene NO også i blodplatene og reduserer derved blodplateaggregasjonen.

Hyppig dosering av nitrattabletter med protrahert effekt, kontinuerlig bruk av nitratplaster eller langvarig glyseryltrinitratinfusjon kan gi utvikling av toleranse for alle nitrater med nedsatt effekt som følge.

Toleranseutviklingen skjer ved flere mekanismer, bl.a. ved forbruk av SH-grupper. Dette reduserer den kliniske effekten, men er også gunstig ved at de vanlige bivirkningene, hodepine og flushing nedsettes.

Toleranseutvikling motvirkes ved å dosere preparatene ved vedlikeholdsbehandling slik at pasienten regelmessig får tilstrekkelig langt nitratfritt eller nitratlvt intervall (6–8 timer) i løpet av døgnet. Toleranse kan også motvirkes av acetylcystein og av høye doser vitamin C.

Siden organiske nitrater og andre NO-donorer virker ved å øke mengden av cGMP vil effekten forsterkes kraftig av fosfodiesterase 5-hemmere (f.eks. sildenafil, tadalafil, vardenafil), som hemmer nedbrytningen av cGMP.

Denne legemiddelkombinasjonen kan gi alvorlig blodtrykksfall og må unngås. Det er i denne forbindelse viktig å huske at noen fosfodiesterase 5-hemmere har lang halveringstid (15–20 timer).

## Indikasjoner

Angina pectoris. Akutt hjerteinfarkt. Akutt hjertesvikt/lungeødem.

- *Sublingvalt (resoribletter) og munnaerosol (glyseryltrinitrat)*: Behandling av akutte angina pectoris-anfall. Kan gjentas flere ganger med 5–10 minutters mellomrom ved mer langvarige eller residiverende anfall. Ved manglende effekt etter 15–20 minutter bør lege kontaktes. Profylaktisk (3–5 minutter) før større fysiske anstrengelser.
- «*Tyggetabletter*» (*isosorbiddinitrat*): Hvis glyseryltrinitrat sublingvalt ikke tolereres, kan i stedet 2,5–5 mg isosorbiddinitrat tygges ved anfall.
- *Nitrattabletter med protrahert effekt (isosorbiddinitrat, isosorbidmononitrat)*: Alvorlig angina pectoris med stort forbruk av sublingvalt glyseroltrinitrat, nattlige angina pectoris-anfall. Særlig velegnet ved angina pectoris kombinert med hjertesvikt. Kan gis alene eller kombinert med kalsiumantagonist ved variantangina og som tilleggsmedisasjon ved kronisk alvorlig hjertesvikt (ev. i kombinasjon med hydralazin).
- *Transdermalt (depotplaster) (glyseryltrinitrat)*: Profylaktisk mot anstrengelsesrelatert angina og nattlige angina-anfall, kronisk hjertesvikt med nattlig dyspné som hovedsymptom.
- *Infusjon (glyseryltrinitrat)*: Pasienter med ustabil angina (truende infarkt), akutt hjerteinfarkt med langvarige smerter eller hjertesvikt med lungestuvning. Infusjonspumpe må brukes, nøye blodtrykkskontroll i startfasen, særlig hvis blodtrykket er lavt.

Smerter ved kroniske analfissurer.

- *Rektalsalve (glyseryltrinitrat)*.

## Bivirkninger

Pulserende hodepine (doseavhengig, avtar etter noe tids bruk), flushing, kvalme, ortostatisk hypotensjon og ev. synkope (særlig eldre, og ved kombinasjon med alkohol, antihypertensiva, betareseptorantagonister, antiarytmika, antipsykotika eller antidepressiva). Reflektorisk utløst takykardi. Kløe, rødme og varmfølelse på applikasjonsstedet kan oppstå ved bruk av depotplaster, men skyldes sjelden allergi. Høye doser kan gi methemoglobinemi.

## Overdosering

Se G12 N (G12.5.14)

## Graviditet, amming

*Graviditet*: Begrenset klinisk erfaring. *Amming*: Opplysninger vedrørende amming mangler.

## Forsiktighetsregler

Må ikke brukes ved truende eller manifest sjokk uten muligheter for overvåking. Forsiktighet (små startdoser) ved symptomer på cerebral iskemi, labilt blodtrykk, aorta- og mitralstenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati og akutt nedreveggsinfarkt. Etter lengre tids nitratinfusjon (mer enn 12 timer) kan brå seponering gi et «rebound-fenomen» med økende/ustabil angina eller hjerteinfarkt pga. spasmer i koronarkar. Dette kan unngås ved gradvis dosereduksjon før seponering eller ved å gi et peroralt preparat med protrahert effekt i tilstrekkelig dose 15–30 minutter før nitratinfusjonen avbrytes.

## Kontraindikasjoner

Hypotensjon. Må ikke kombineres med fosfodiesterase 5-hemmere (f.eks. sildenafil; risiko for alvorlig blodtrykksfall).

## Informasjon til pasient

*Resoribletter* har begrenset holdbarhet. De må oppbevares i originalpakningen som må holdes tett tillukket (se holdbarhetsdato på pakningen). Ved bruk av *depotplaster* kan risikoen for toleranseutvikling reduseres ved å fjerne plasteret ca. 8 timer i døgnet. Av samme grunn bør nitrattabletter med protraisert effekt doseres asymmetrisk slik at ett av intervallene blir på minst 12 timer for isosorbiddinitrat og på minst 16 timer for vanlige tabletter isosorbidmononitrat (ikke depottabletter). Isosorbidmononitrat depotpreparater gis kun en gang i døgnet for å unngå toleranseutvikling.

### L8.9.2.1. Glyseryltrinitrat

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 25.06.2018

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner** og **informasjon til pasient**, se [Organiske nitrater](#)

#### Farmakokinetikk

Absorberes raskt gjennom slimhinner og hud. Biotilgjengeligheten er ca. 70 %. Førstepassasjemetabolisme i leveren, hovedsakelig ved glutatinnitratreduktase, til to glyseryldinitrater med betydelig redusert aktivitet. Disse metaboliseres videre til inaktive forbindelser. Peroral tilførsel lite hensiktsmessig. Halveringstiden for modersubstans er 2–4 minutter, for aktive metabolitter 30–70 minutter.

- Resoribletter/munnspray*: Sublingval tilførsel gir rask absorpsjon av aktiv substans direkte til det systemiske kretsløpet. Førstepassasjemetabolisme unngås. Effekt oppnås etter 1/2–1 minutt, er maksimal etter 5–7 minutter og er opphørt etter 20–30 minutter.
- Depotplaster*: Transdermal tilførsel gir forlenget, gradvis absorpsjon. Førstepassasjemetabolisme unngås. Effekt oppnås etter ca. 30 minutter. Plasmakonsentrasjonen synker raskt når plasteret fjernes.
- Infusjonsvæske*: Gitt som infusjon sees store intra- og interindividuelle forskjeller, sannsynligvis bl.a. pga. stor og variabel ekstrahepatisk metabolisme.

#### Dosering og administrasjon

- Resoribletter (sublingval)*: Start med 0,25 mg, øk om nødvendig til 0,5 mg eller 1 mg etter noen tids bruk. Ved dårlig effekt eller intolerable bivirkninger av ett preparat bør et annet prøves.
- Munnspray*: Start med ett støt (0,4 mg) og følg bruksanvisningen. Skal ikke innåndes. Dosen kan økes ved manglende effekt.
- Depotplaster*: Ett plaster festes på intakt, ren, tørr og ubehåret hud, på brystkasse eller overarm en gang i døgnet. Applikasjonsstedet bør varieres. Start med liten dose (5 mg/24 t), som kan økes til 10 eller 20 mg/24 t ved utilstrekkelig effekt. Bør fjernes ca. 8 timer i døgnet for å unngå toleranseutvikling.
- Infusjonsvæske*: 4 ml konsentrat (5 mg/ml) blandes i 200 ml glukose 50 mg/ml (gir 100 µg glyseroltrinitrat per ml ferdig infusjonsvæske). Infusjonsflasker av glass eller diffusjonstett plast bør benyttes. Ca. 50 ml av løsningen bør passere infusjonssettet før infusjon starter for å mette platen med glyseroltrinitrat. Settet bør ikke skiftes mer enn en gang i døgnet. Initial infusjonshastighet er 0,2–0,5 µg/kg/minutt. Trappes opp gradvis til klinisk effekt eller hypotensjon inntreffer, store individuelle forskjeller. Sjelden nødvendig å gå høyere enn 2,5 µg/kg/minutt.
- Rektalsalve*: 2,5 cm salvestreng påføres intraanalt 2 ganger daglig i opptil 8 uker.

#### Overdosering

Se G12 G (G12.5.7)

**Glyseroltrinitrat-carinopharm** Carinopharm  
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Glyseryltrinitrat: 1 mg	10×50 ml	C		–

**Nitroglicerina eg stada** Lavipharm

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotplaster	Glyceryltrinitrat: 10 mg	15 stk	C		–

**Nitroglycerin Abboxia** Abboxia AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Infusjonsvæske, oppløsning	Glyceryltrinitrat: 1 mg	10×50 ml	C		3 976,30

**Nitroglycerin Macure** Macure Healthcare Limited

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Infusjonsvæske, oppløsning	Glyceryltrinitrat: 1 mg	10×50 ml	C		3 976,30

**Nitroglycerin Orifarm** Orifarm Healthcare A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Sublingvaltablett	Glyceryltrinitrat: 0.5 mg	25 stk	C	b	125,50
Sublingvaltablett	Glyceryltrinitrat: 0.5 mg	100 stk	C	b	290,-
Sublingvaltablett	Glyceryltrinitrat: 0.25 mg	100 stk	C	b	290,-
Sublingvaltablett	Glyceryltrinitrat: 0.25 mg	25 stk	C	b	125,50

**Nitrolingual** G. Pohl-Boskamp GmbH & Co.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Sublingvalspray	Glyceryltrinitrat: 0.4 mg	200 doser	C	b	116,60

**Nitronal** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Infusjonsvæske, oppløsning	Glyceryltrinitrat: 1 mg	10×50 ml	C		3 976,30

**Rectogesic** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Rektalsalve	Glyceryltrinitrat: 4 mg	30 g	C		597,30

**Rectogesic** Grünenthal GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Rektalsalve	Glyceryltrinitrat: 4 mg	30 g	C		597,30

**Transiderm-Nitro** Sandoz A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotplaster	Glyceryltrinitrat: 5 mg	100 stk	C	b	520,80
Depotplaster	Glyceryltrinitrat: 10 mg	100 stk	C	b	715,-

## L8.9.2.2. Isosorbiddinitrat

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 11.07.2017

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner og informasjon til pasient**, se [Organiske nitrater](#)

### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er ca. 20 % ved peroral tilførsel. Absorpsjonen reduseres ved samtidig inntak av mat. Betydelig førstepassasjemetabolisme i leveren ved glutatjonnitratreduktase til isosorbid-5-mononitrat (ca. 50 %) og isosorbid-2-mononitrat (ca. 20 %) som begge er aktive. Videre eliminasjon ved metabolisme. Halveringstiden for modersubstans er 50–70 minutter, for de aktive metabolitter 2–6 timer.

### Dosering og administrasjon

10–40 mg × 2–3 hvor ett av doseringsintervallene bør være på minst 12 timer for å unngå toleranseutvikling. Effekt oppnås innen 1 time og varer i 6–8 timer. Tablettene bør tas 1 time før eller 2 timer etter måltid. Hvis glyseryltrinitrat sublingvalt ikke tolereres, kan 2,5–5 mg isosorbiddinitrat tygges i stedet ved anfall. Effekten inntreer da etter noen minutter og opprettholdes i 2–3 timer.

### Overdosering

Se G12 I (G12.5.9)

## L8.9.2.3. Isosorbidmononitrat

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 13.03.2018

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner og informasjon til pasient**, se [Organiske nitrater](#)

### Egenskaper

Isosorbidmononitrat = isosorbid-5-mononitrat som er en av metabolittene til isosorbiddinitrat.

### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er 80–100 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres i stor grad i leveren ved denitrering og konjugering. Inaktive metabolitter. Halveringstiden er 4–6 timer.

### Dosering og administrasjon

Isosorbidmononitrat (ikke depottabletter): 10–40 mg × 2 profylaktisk mot anfall. Ett av doseintervallene bør være på minst 16 timer for å unngå toleranseutvikling. Av samme grunn doseres depottabletter kun en gang i døgnet: Startdose 30–40 mg daglig. Vanlig vedlikeholdsdose: 40–60 mg daglig.

### Overdosering

Se G12 I (G12.5.9)

#### Imdur Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Isosorbidmononitrat: 60 mg	3 × 30 stk	C	b	400,10

#### Imdur TopRidge Pharma (Ireland) Limited

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Isosorbidmononitrat: 30 mg	98 stk	C	b	256,70
Depottablett	Isosorbidmononitrat: 60 mg	98 stk	C	b	432,40

**Imdur** 2care4 ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Isosorbidmononitrat: 60 mg	98 stk	C	b	432,40
Depottablett	Isosorbidmononitrat: 60 mg	100 stk	C	b	440,50

**Ismn stada** Stada

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Isosorbidmononitrat: 100 mg	50 stk	C		–
Depottablett	Isosorbidmononitrat: 100 mg	100 stk	C		–

**Ismn stada** Stada Arzneimittel AG

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotkapsel, hard	Isosorbidmononitrat: 50 mg	100 stk	C		–

**Ismo** Riemser Pharma GmbH

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Isosorbidmononitrat: 20 mg	100 stk	C		–

**Isomex** RPH Pharmaceuticals AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Isosorbidmononitrat: 30 mg	98 stk	C	b	256,70

**Mono-Cedocard Retard** Cheplapharm

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel med modifisert Isosorbidmononitrat: 25 mg frisetting, hard		30 stk	C		–
Kapsel med modifisert Isosorbidmononitrat: 50 mg frisetting, hard		30 stk	C		–
Kapsel med modifisert Isosorbidmononitrat: 100 mg frisetting, hard		30 stk	C		–

**Monoket OD** Merus Labs Luxco II S.à r.l.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotkapsel, hard	Isosorbidmononitrat: 25 mg	98 stk	C	b	227,40
Depotkapsel, hard	Isosorbidmononitrat: 50 mg	98 stk	C	b	387,90
Depotkapsel, hard	Isosorbidmononitrat: 100 mg	98 stk	C	b	543,50

**Monoket retard** Merus Labs Luxco II S.à r.l.

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Isosorbidmononitrat: 50 mg	30 stk	C		–

## L8.9.3. Guanylylsyklase-stimulatorer

Publisert:

### L8.9.3.1. Riociguat

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 21.11.2023

#### Egenskaper

Riociguat fører til vasodilatasjon ved å stimulere nitrogenoksid (NO)-syklisk guanosin monofosfat (cGMP)-signalveien. NO binder seg til løselig guanylylsyklase (sGC) som er et enzym som katalyserer syntesen av cGMP. Riociguat virker både ved å stimulere sGC direkte, men også ved å stabilisere bindingen mellom NO og sGC. Den direkte effekten på cGMP er uavhengig av tilgjengeligheten av endogent NO, som ofte er redusert ved pulmonal hypertensjon. Økning i cGMP medfører systemisk og pulmonal vasodilatasjon. Moderat økning i hjertets minuttvolum er også beskrevet. Riociguat er vist å gi en moderat bedring i fysisk yteevne ved pulmonal hypertensjon i placebokontrollerte studier. sGC-stimulatorer er også vist å ha antiproliferative og antiinflammatoriske effekter i dyrestudier. Riociguat kan kombineres med endotelinhemmeren bosentan, men ikke med andre midler som påvirker NO eller cGMP (f.eks. fosfodiesterase 5-hemmere og nitroglyserin). Plasmakonsentrasjonen og dermed effekten (ved samme dose) er redusert hos røykere.

#### Farmakokinetikk

Ca. 90 % biotilgjengelighet. Metaboliseres via CYP1A1 til aktiv metabolitt (M1), men også via CYP3A4, CYP2C8 og CYP2J2. M1 blir videre metabolisert til inaktivt N-glukuronid. Halveringstid ca. 12 timer.

#### Indikasjoner

Behandling av voksne pasienter med enten kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon eller pulmonal hypertensjon (PAH) type 1 i WHO funksjonsklasse II og III, for å forbedre fysisk kapasitet.

<18 år med kroppsvekt 50 kg. Behandling av PAH i WHO funksjonsklasse II og III i kombinasjon med endotelinreseptorantagonister.

Se [SPC](#) for detaljer.

#### Dosering og administrasjon

Spesialistbehandling.

*Anbefalt startdose:* 1 mg 3 ganger daglig i 2 uker. Dosetitrering: Etter 2 uker: 1) Ved systolisk blodtrykk 95 mm Hg og ingen tegn/symptomer på hypotensjon, økes dosen hver 2. uke med 0,5 mg 3 ganger daglig til maks. 2,5 mg 3 ganger daglig, 2) Ved systolisk blodtrykk < 95 mm Hg og ingen tegn/symptomer på hypotensjon, opprettholdes dosen uten ytterligere doseøkning, 3) Ved systolisk blodtrykk < 95 mm Hg og tegn/symptomer på hypotensjon reduseres dosen med 0,5 mg 3 ganger daglig. *Vedlikeholdsdose:* Etablert individuell dose opprettholdes, med mindre tegn/symptomer på hypotensjon oppstår. Maks. total daglig dose er 7,5 mg. Hvis behandlingen må avbrytes i 3 dager, skal den gjenopptas med 1 mg 3 ganger daglig i 2 uker, og fortsettes med dosetitreringsregimet som beskrevet over.

#### Overdosering

Se G12 [R \(G12.5.18\)](#)

#### Bivirkninger

Hypotensjon, perifert ødem. Dyspepsi, diaré, kvalme og oppkast. Hodepine, svimmelhet. Anemi.

#### Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler.

#### Forsiktighetsregler

Blodtrykk og symptomer på hypotensjon må følges nøye i titreringsfasen. Dosen reduseres, ev. seponeres, ved tegn til alvorlig hypotensjon. Hypovolemi og alvorlig venstre ventrikkel utløpsobstruksjon må utelukkes før behandlingsstart. Økt fare for hypotensjon også ved samtidig behandling med antihypertensiva, hos eldre og hos pasienter med autonom dysfunksjon. Økt risiko for alvorlig blødning, særlig i kombinasjon med pågående antikoagulasjon. Bør ikke gis ved tidligere alvorlig hemoptyse eller tidligere bronkialarterieembolisering. Skal ikke gis til pasienter med pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD). Ved tegn til lungeødem skal en tenke på

PVOD, og behandlingen seponeres. Graviditet må utelukkes før oppstart. Månedlige graviditetstester under behandling og inntil en måned etter avsluttet behandling.

### Kontraindikasjoner

Middels/alvorlig nedsatt leverfunksjon. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon/dialysebehandling (manglende data). Graviditet. Behandling med ciklosporin A. Skal ikke kombineres med fosfodiesterase 5 (PDE5)-hemmere (sildenafil, tadalafil, vardenafil) eller nitrater pga. risiko for hypotensjon.

### Informasjon til pasient

Tablettene kan knuses.

#### Adempas Abacus Medicine A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Riociguat: 0.5 mg	42 stk	C	h	14 729,90
Tablett	Riociguat: 1.5 mg	42 stk	C	h	14 729,90
Tablett	Riociguat: 1 mg	84 stk	C	h	29 423,60
Tablett	Riociguat: 2 mg	84 stk	C	h	29 423,60
Tablett	Riociguat: 2.5 mg	84 stk	C	h	29 423,60

#### Adempas Bayer AG

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Riociguat: 1 mg	84 stk	C	h	29 423,60
Tablett	Riociguat: 0.5 mg	42 stk	C	h	14 729,90
Tablett	Riociguat: 1 mg	42 stk	C	h	14 729,90
Tablett	Riociguat: 2 mg	84 stk	C	h	29 423,60
Tablett	Riociguat: 1.5 mg	42 stk	C	h	14 729,90
Tablett	Riociguat: 2.5 mg	84 stk	C	h	29 423,60
Tablett	Riociguat: 2.5 mg	42 stk	C	h	14 729,90
Tablett	Riociguat: 2 mg	42 stk	C	h	14 729,90

## L8.9.4. Endotelinreseptorantagonister

Publisert: 25.01.2017

### Egenskaper

Endotelinreseptorantagonister hemmer effekten av endotelin 1 på endotelinreseptorene ETA og ETB. Endotelin 1 er en kraftig vasokonstriktor og stimulerer hjertemuskelceller til hypertrofi og noe økt kontraksjon. Det øker fibroblastproliferasjon, ekstracellulær matriks, inflammasjon og nevrohumoral stimulering. Endotelin 1 produseres først og fremst i karendotel, men dannes også i en rekke andre vev, inkludert lungevev. Endotelin 1-konsentrasjonene i plasma og vev øker ved en rekke kardiovaskulære sykdommer og bindevevssykdommer: aterosklerose, hjertesvikt, pulmonal arteriell hypertensjon og annen hypertensjon. Ved endotelinreseptorblokade reduseres både pulmonal og systemisk karmotstand, noe som fører til økt minuttvolum uten økning i hjertefrekvensen.

### L8.9.4.1. Ambrisentan

Publisert: 29.11.2017

### Egenskaper

Relativt selektiv endotelin A (ETA)-reseptorantagonist (> 4000 ganger høyere affinitet for ETA enn ETB). Blokkering av ETA-reseptorer i vaskulært endotel og glatt muskel, særlig i lungekarene medfører vasodilatasjon og anti-proliferative effekter. Selektivitet (ETA >> ETB) er teoretisk gunstig da stimulering av ETB-reseptorer medvirker til produksjon av nitrogenoksyd og prostacyclin. Effekt er vist på 6-minutters gangtest i to randomiserte studier. Særlig nyttig i kombinasjon med tadalafil.

## Farmakokinetikk

Halveringstid ca. 15 timer. Metaboliseres i lever hovedsakelig via CYP3A4, men også CYP2C19 og via glukuronidering (UGT-isoenzymer) til i hovedsak inaktive metabolitter.

## Indikasjoner

Behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hos voksne pasienter med WHO funksjonsklasse II-III, alene eller i kombinasjon med tadalafil. Effekt er også dokumentert ved PAH relatert til bindevevssykdom og hiv.

## Dosering og administrasjon

Voksne: 5 mg en gang daglig i monoterapi. Dosen kan økes til 10 mg en gang daglig avhengig av respons og toleranse. I kombinasjon med tadalafil titreres dosen gradvis opp til 10 mg daglig fra 5 mg startdose. Det er ikke nødvendig med dosereduksjon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos eldre pasienter.

## Overdosering

Se G12 A (G12.5.1)

## Bivirkninger

Svært vanlige: Hodepine, perifert ødem, anemi, væskeretensjon. Vanlige: Abdominalmerter, kvalme, oppkast, diaré. Hjertesvikt, palpitasjoner, hypotensjon, rødme. Økte leveraminotransferaser. Neseblødning, dyspné, øvre luftveistetthet, sinusitt, faryngitt, rhinitt. Svimmelhet, brystmerter/ubehag, asteni og tretthet. Mindre vanlig er overfølsomhetsreaksjoner, leverskade og autoimmun hepatitt.

## Kontraindikasjoner

Middels/alvorlig nedsatt leverfunksjon. Behandling med ciklosporin A.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Kontraindisert ved graviditet. Teratogen i dyreforsøk. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon.

*Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler. Se antihypertensiva

[MANGLER\_KRYSSREFERANSE]

## Forsiktighetsregler

Anbefales ikke ved moderat nedsatt leverfunksjon. Måling av leverenzymer før behandlingsstart. Autoimmun hepatitt og økning av leverenzymer har vært observert, og det anbefales regelmessig kontroll av leverenzymer sammen med hemoglobin. Anbefales ikke ved klinisk relevant anemi. Anbefales ikke ved alvorlig nyresvikt/dialysebehandling. Forsiktighet ved samtidig bruk av andre legemidler som hemmer eller induserer CYP3A4. Ved samtidig bruk av ciklosporin anbefales ikke doser over 5 mg daglig.

## Kontraindikasjoner

Behandling bør ikke startes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller leveraminotransferaser (ALAT) > 3 x øvre normalgrense. Graviditet, amming. Idiopatisk pulmonal fibrose med eller uten sekundær pulmonal hypertensjon.

### Ambrisentan Accord Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ambrisentan: 5 mg	30×1 stk	C	h	25 013,30
Tablett	Ambrisentan: 10 mg	30×1 stk	C	h	25 744,30

### Ambrisentan Mylan Mylan Pharmaceuticals Limited

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ambrisentan: 5 mg	30×1 stk	C	h	25 013,30
Tablett	Ambrisentan: 10 mg	30×1 stk	C	h	25 744,30

### Volibris GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ambrisentan: 5 mg	30×1 stk	C	h	25 013,30
Tablett	Ambrisentan: 10 mg	30×1 stk	C	h	25 744,30



## L8.9.4.2. Bosentan

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 25.06.2018

### Egenskaper

Bosentan er en ikke-selektiv endotelinreseptorantagonist, men med noe høyere affinitet for ETA-reseptoren enn for ETB-reseptoren. Bosentan har i flere studier vist reduksjon i symptomer og bedret fysisk yteevne hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) både av idiopatisk type og assosiert med bindevevssykdom, samt Eisenmenger syndrom.

### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er ca. 50 % ved peroral tilførsel og påvirkes ikke av samtidig matinntak. Metaboliseres i leveren ved CYP2C9 og CYP3A4. En av metabolittene er aktiv. Eliminering hovedsakelig via galleutskillelse etter metabolisme. Halveringstiden er 5–8 timer. Induserer CYP2C9, CYP3A4 og muligens CYP2C19.

### Indikasjoner

Behandling av PAH for å forbedre funksjonsnivå og symptomer hos pasienter med WHO funksjonsstatus grad II og III. Effekt er vist ved primær PAH, ved PAH sekundært til sklerodermi uten signifikant interstitiell pulmonal lidelse og ved PAH forbundet med medfødte systemisk-til-pulmonal shunter og eisenmengerfysiologi. Er også indisert ved systemisk sklerose for å redusere antall nye digitale sår og aktiv sår dannelse.

### Dosering og administrasjon

*Voksne og eldre:* Startdose 62,5 mg 2 ganger daglig, vedlikeholdsdose 125 mg 2 ganger daglig, ev. 250 mg × 2. «Steady state» nås i løpet av 3–5 dager. Kan tas med eller uten mat. *Barn:* 10–20 kg: 31,25 mg 2 ganger daglig. 20–40 kg: 62,5 mg 2 ganger daglig.

Behandlingen bør startes og følges opp av lege som har erfaring med behandling av PAH og/eller systemisk sklerose.

### Overdosering

Se G12 B (G12.5.2)

### Bivirkninger

Hodepine, rødme, hypotensjon, palpitasjoner, stigning i leverenzymmer, kløe, ødemer, anemi, dyspepsi, kvalme, obstipasjon, rhinitt, munntørhet, muskelsmerter.

### Kontraindikasjoner

Middels/alvorlig nedsatt leverfunksjon. Behandling med ciklosporin A.

### Graviditet, amming

*Graviditet:* Skal ikke brukes under graviditet. Behandling av kvinner i fertil alder krever pålitelig prevensjon.

*Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler. Observer barnet for hypotensjon, sedasjon og slapphet.

### Forsiktighetsregler

Behandling er spesialistoppgave. Behandling bør kun startes hvis systemisk systolisk blodtrykk er > 85 mm Hg. Selv om det ikke er holdepunkter for «rebound»-effekt ved brå seponering, skal man overveie gradvis dosereduksjon. Doseavhengig, reversibel, aminotransferasestigning skjer hos ca 10 %, og kontroll av lever aminotransferasenivåer skal utføres før oppstart, deretter månedlig. Skal ikke brukes sammen med glibenklamid, økt risiko for aminotransferasestigning, svekket hypoglykemisk effekt.

### Kombinasjonsbehandling

Ved behandling av PAH anbefales det nå om nødvendig å kombinere ET-reseptorantagonist med prostasyklinderivat og/eller fosfodiesterase 5-hemmer.

### Bosentan Accord Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bosentan: 62.5 mg	56 stk	C	h	15 310,20
Tablett	Bosentan: 125 mg	56 stk	C	h	15 310,20

**Bosentan Cipla** Cipla Europe NV

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bosentan: 62.5 mg	56x1 stk	C	h	11 491,70
Tablett	Bosentan: 125 mg	56x1 stk	C	h	11 491,70

**Bosentan cipla** Cipla Europe NV

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bosentan: 125 mg	56 stk	C	h	–

**Bosentan Sandoz** Sandoz - København

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bosentan: 62.5 mg	56 stk	C	h	15 310,20
Tablett	Bosentan: 125 mg	56 stk	C	h	15 310,20

**Stayveer** Janssen-Cilag International N.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bosentan: 62.5 mg	56 stk	C	h	15 310,20
Tablett	Bosentan: 125 mg	56 stk	C	h	15 310,20

**Tracleer** Janssen-Cilag

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Bosentan: 125 mg	56 stk	C		–

**L8.9.4.3. Macitentan**

Publisert: 25.01.2017

**Egenskaper**

Macitentan er en ikke-selektiv endotelinreseptorantagonist (hemmer både ETA- ETB-reseptoren). Macitentan er evaluert i en relativt stor randomisert studie hvor en fant reduksjon i et kombinert endepunkt som bestod av sykdomsforverring og død. Effekten var vesentlig drevet av mindre forverring av pulmonal hypertensjon i behandlingsgruppen. Levertoksisitet ble ikke rapportert i denne studien.

**Farmakokinetikk**

Halveringstiden er ca. 8 timer. Metaboliseres i lever via særlig CYP3A4 (ca. 99 %). Aktiv metabolitt med lang halveringstid (ca. 48 timer). Utskillelse: Ca. 50 % utskilles via urin.

**Indikasjoner**

Behandling av PAH hos voksne pasienter med WHO funksjonsstatus grad II og III.

**Dosering og administrasjon**

*Voksne:* 10 mg 1 gang daglig. Behandlingen bør startes og følges opp av lege som har erfaring med behandling av PAH (spesialistoppgave).

**Overdosering**

Se G12 M (G12.5.13)

**Bivirkninger**

Anemi forekommer hyppig. Hodepine, infeksjoner (bronkitt, nasofaryngitt), hypotensjon (selv om effekten på blodtrykket ser ut til å være liten). Væskeretensjon.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Kontraindisert hos gravide. Teratogent i dyreforsøk. *Amming:* Opplysninger mangler. Se antihypertensiva [A \(G8.1.1\)](#)

## Forsiktighetsregler

Anbefales ikke ved anemi. Anbefales ikke ved moderat nedsatt leverfunksjon. Måling av leverenzymmer før behandlingsstart. Selv om aminotransferasesstigning ser ut til å være et mindre problem enn ved bosentanbehandling, anbefales regelmessig kontroll av leverenzymmer i tillegg til kontroll av hemoglobin. Ingen doseendring ved nedsatt nyrefunksjon. Anbefales ikke ved alvorlig nyresvikt/ dialysebehandling. Forsiktighet ved samtidig bruk av andre legemidler som hemmer eller induserer CYP3A4.

## Kontraindikasjoner

På grunn av manglende klinisk erfaring med macitentan hos pasienter med moderat til alvorlig leversvikt er macitentan kontraindisert hos pasienter med alvorlig leversvikt og/eller aminotransferasesstigning > 3 ganger referanseverdien ved baseline.

## Informasjon til pasient

Tabletten skal svelges hel sammen med vann. Bør tas til omtrent samme tid hver dag. Tas med eller uten mat.

### Opsumit Abacus Medicine A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Macitentan: 10 mg	30 stk	C	h	32 178,10

### Opsumit Janssen-Cilag International N.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Macitentan: 10 mg	30 stk	C	h	32 178,10

## L8.9.5. Fosfodiesterase 5-hemmere

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 20.11.2017

### Egenskaper

Hemmere av enzymet fosfodiesterase type 5 (PDE5) hindrer nedbryting av syklisk guanosin monofosfat (cGMP). Dette medfører vasodilatasjon via nitrogenoksid (NO)/cGMP-signalveien i vev som inneholder dette enzymet. PDE5-enzymet finnes i særlig grad i pulmonalsirkulasjonen og corpus cavernosum, og hemning medfører hhv. pulmonal vasodilatasjon og ereksjon. I tillegg har PDE5-hemmere antiproliferative effekter.

Behandling av *erektil dysfunksjon*: Ved seksuell stimulering sendes cerebrale nerveimpulser til corpora cavernosa. Med NO som signalsubstans omdannes GTP til cGMP som gir relaksasjon av glatt muskulatur, kardilatasjon og derved ereksjon. cGMP vil nedbrytes kontinuerlig av PDE5. Når PDE5 blokkeres av enzymhemmer, blir det opphoping av cGMP og ereksjon fremmes.

Behandling av *pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)*: I pulmonalsirkulasjonen vil PDE5-hemmere medføre vasodilatasjon via økning i cGMP. Alle fire PDE5-hemmere godkjent for erektil dysfunksjon gir signifikant vasodilatasjon med maksimum effekt etter 30–45, 60, 75–90 og 45 minutter for hhv. avanafil, sildenafil, tadalafil og vardenafil. Effekt på symptomer, fysisk yteevne og hemodynamikk, men ikke overlevelse, er så langt vist for sildenafil, tadalafil og vardenafil i randomiserte studier på pasienter med PAH. Dokumentasjon og anbefaling for behandling av pasienter med PAH er sterkest for sildenafil og tadalafil, mens vardenafil så langt har svakere anbefaling i europeiske retningslinjer. Avanafil er så langt ikke godkjent for behandling av PAH. Tadalafil har lengre halveringstid enn sildenafil og kan doseres en gang daglig. Effekt og indikasjon er på primær pulmonal hypertensjon (type 1, PAH) og dels ved pulmonal hypertensjon assosiert med bindevevssykdommer. Det er ikke vist effekt av PDE5-hemmere på pulmonal hypertensjon som følge av hjertesvikt.

Tadalafil har vist effekt på *benign prostatahyperplasi*. Mekanismen for dette er ikke sikkert kartlagt, men er ment å involvere cGMP-mediert hemning av glatt muskel og endotelcelleproliferasjon, samt relaksasjon av glatt muskel og økt vevsperfusjon i prostata.

### Indikasjoner

- Erektil dysfunksjon

- b) Behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) i WHO funksjonsklasse II og III, enten alene (sildenafil, tadalafil) eller i kombinasjon med en endotelinreseptorantagonist.
- c) Benign prostatahyperplasi (tadalafil)

### Bivirkninger

De vanligste er vaskulære, doserelaterte og skyldes fosfodiesterase 5-hemmernes farmakologiske virkemåte. Hyppigst er hodepine (svært vanlig), dyspepsi, diaré, svimmelhet, ansiktsrødme (flushing), og neseblødning. Nesetetthet, muskelsmerter, synsforstyrrelser og endret fargesyn. Det er ikke avklart om det utvikles toleranse overfor de vanligste symptomene. Priapisme er rapportert, men er sjelden. Potensielt alvorlige: Hjerteinfarkt, plutselig hjertedød, cerebrovaskulær blødning og andre kardiovaskulære hendelser, først og fremst hos pasienter med underliggende risiko. Non-arteritisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION). Hørselstap.

### Overdosering

Se G12 M (G12.5.13)

### Forsiktighetsregler

Risiko for svimmelhet og synsforstyrrelser (fargesyn) tilsier at den enkelte pasient må gjøre seg kjent med egen reaksjon på midlet før bilkjøring, betjening av maskiner e.l. Det bør vises generell forsiktighet ved samtidig alvorlig kardiovaskulær sykdom og spesielt for pasienter med systemisk hypotensjon, dehydrering eller alvorlig obstruksjon av utløpet av venstre ventrikel. Tilbakeholdenhet tilrådes hos pasienter med anatomiske deformasjoner av penis, likeledes ved tilstander som kan disponere for priapisme (levkemi, myelomatose, sigdcelleanemi). Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

### Kontraindikasjoner

Samtidig bruk av midler som stimulerer dannelse av cGMP, dvs. NO-donorer og alle former for nitrater, samt direkte stimulatorer av løselig guanylylsyklase (riociguat). Bør ikke brukes av pasienter som nylig har gjennomgått hjerteinfarkt eller hjerneslag, har alvorlig hypotensjon, ustabil angina eller angina som har oppstått under samleie, hjertesvikt av NYHA klasse II eller høyere, ukontrollerte arytmier, alvorlig nedsatt leverfunksjon, og skal heller ikke brukes av pasienter som har mistet synet på ett øye pga. non-arteritisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION).

### Informasjon til pasient

Pasienten bør informeres om bivirkninger, betydningen av å overholde anbefalte doser og hyppighet, faren ved å kombinere med NO-donorer og preparatets pris.

## L8.9.5.1. Avanafil

Publisert: 6.09.2017

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner og informasjon til pasient**, se [Fosfodiesterase 5-hemmere](#).

### Farmakokinetikk

Maksimal plasmakonsentrasjon innen 30–45 minutter. Forsinkes og nedsettes noe ved samtidig inntak av fettrik mat. Metaboliseres i stor grad i leveren ved CYP3A4 samt CYP2C9. Noe aktiv hovedmetabolitt. Utskilles hovedsakelig som metabolitter i feces. Halveringstiden er 6–17 timer.

### Dosering og administrasjon

Erekttil dysfunksjon: Anbefalt dose er 100 mg tatt 15–30 minutter før seksuell aktivitet. Dosen kan justeres til 200 mg (maksimum) basert på erfart effekt og toleranse. Mer enn én dose daglig frarådes.

**Spedra** Menarini International Operations Luxembourg S.A.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Avanafil: 100 mg	12×1 stk	C		586,70
Tablett	Avanafil: 100 mg	4×1 stk	C		216,20
Tablett	Avanafil: 200 mg	4×1 stk	C		308,20
Tablett	Avanafil: 200 mg	12×1 stk	C		826,80

## L8.9.5.2. Sildenafil

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 19.09.2018

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner og informasjon til pasient**, se [Fosfodiesterase 5-hemmere](#).

### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er ca. 40 % ved peroral tilførsel. Denne kan bli nedsatt ved samtidig inntak av mat. Metaboliseres i leveren ved CYP2C9 og CYP3A4. Aktiv hovedmetabolitt. Utskilles hovedsakelig via gallen i feces. Halveringstiden er 3–4 timer.

### Dosering og administrasjon

Anbefalt startdose til friske menn er 50 mg tatt ca. 1 time før seksuell aktivitet. Hos mange kommer virkningen raskere, ofte innen 30 minutter. Samtidig inntak av mat kan forsinke virkningen. Dosen kan justeres opp eller ned etter behov, men doser over 100 mg gir ingen økt effekt. Mer enn en dose daglig frarådes. Til eldre menn og pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon anbefales 25 mg som startdose. Ved pulmonal hypertensjon: 20 mg 3 ganger daglig (Granpidam, Orisild, Revatio).

### Overdosering

Se G12 S (G12.5.19)

#### Granpidam Accord Healthcare S.L.U.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Sildenafil: 20 mg	90 stk	C	h	4 871,90

#### Mysildecard Viartis Limited

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Sildenafil: 20 mg	90 stk	C	h	4 871,90

#### Revatio Upjohn EESV

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til mikstur, suspensjon	Sildenafil: 10 mg	112 ml	C	h	2 951,20
Tablett	Sildenafil: 20 mg	90 stk	C	h	4 871,90

#### Viagra Upjohn EESV

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Sildenafil: 25 mg	4 stk	C		294,30
Tablett	Sildenafil: 25 mg	12 stk	C		810,40
Tablett	Sildenafil: 50 mg	4 stk	C		346,80
Tablett	Sildenafil: 50 mg	12 stk	C		968,-
Tablett	Sildenafil: 100 mg	4 stk	C		401,80
Tablett	Sildenafil: 100 mg	12 stk	C		1 079,90

#### Viagra Reseptfri Upjohn EESV

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Sildenafil: 50 mg	4 stk	F		–
Tablett	Sildenafil: 50 mg	8 stk	F		–

**Sildenafil Actavis** Actavis Group PTC ehf

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Sildenafil: 25 mg	12 stk	C		810,40
Tablett	Sildenafil: 25 mg	4 stk	C		294,30
Tablett	Sildenafil: 50 mg	4 stk	C		346,80
Tablett	Sildenafil: 50 mg	12 stk	C		968,-
Tablett	Sildenafil: 100 mg	4 stk	C		401,80
Tablett	Sildenafil: 100 mg	12 stk	C		1 079,90

**Sildenafil Krka** KRKA, d.d. Novo Mesto

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Sildenafil: 50 mg	8x1 stk	F		–
Tablett	Sildenafil: 50 mg	4x1 stk	F		–

**Sildenafil SA** Sykehusapotekene HF

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur	Sildenafil: 1 mg	100 ml	C	h	–

**Viagra** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Sildenafil: 50 mg	12 stk	C		968,-
Tablett	Sildenafil: 100 mg	12 stk	C		1 079,90

**L8.9.5.3. Tadalafil**

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 02.05.2018

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner og informasjon til pasient**, se [Fosfodiesterase 5-hemmere](#).

**Farmakokinetikk**

Absorberes godt ved peroral tilførsel. Data for biotilgjengelighet mangler. Metaboliseres i stor grad i leveren ved CYP3A4. Inaktive metabolitter. Utskilles hovedsakelig via gallen i feces. Halveringstiden er ca. 17 timer.

**Dosering og administrasjon**

- Erekttil dysfunksjon: Anbefalt dose er 10 mg tatt 30 minutter til 12 timer før seksuell aktivitet. Dosen kan økes til 20 mg dersom effekten er utilstrekkelig, men ikke hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Virkningen kan vare i opp til 36 timer. Ved hyppig og regelmessig bruk, som f.eks. to ganger ukentlig eller mer, kan en fast, daglig dosering på 2,5–5 mg vurderes som et alternativ.
- Pulmonal arteriell hypertensjon: 40 mg en gang daglig (Adcirca tabletter)
- Benign prostatahyperplasi: 5 mg daglig

**Overdosering**

Se G12 T (G12.5.20)

**Cialis** Eli Lilly Nederland BV

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Tadalafil: 2.5 mg	28 stk	C		938,40
Tablett	Tadalafil: 5 mg	28 stk	C		938,40

**Cialis** Eli Lilly Nederland BV

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Tadalafil: 10 mg	4 stk	C		573,30
Tablett	Tadalafil: 20 mg	8 stk	C		1 077,50
Tablett	Tadalafil: 20 mg	12 stk	C		1 598,10
Tablett	Tadalafil: 20 mg	4 stk	C		573,30

**Cialis** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Tadalafil: 5 mg	28 stk	C		938,40
Tablett	Tadalafil: 10 mg	4 stk	C		573,30
Tablett	Tadalafil: 20 mg	12 stk	C		1 598,10
Tablett	Tadalafil: 20 mg	4 stk	C		573,30
Tablett	Tadalafil: 20 mg	8 stk	C		1 077,50

**Cialis** 2care4 ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Tadalafil: 20 mg	12 stk	C		1 598,10

**Tadalafil Accord** Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Tadalafil: 2.5 mg	28 stk	C		938,40
Tablett	Tadalafil: 5 mg	28 stk	C		938,40
Tablett	Tadalafil: 10 mg	4 stk	C		573,30
Tablett	Tadalafil: 20 mg	4 stk	C		573,30
Tablett	Tadalafil: 20 mg	8 stk	C		1 077,50
Tablett	Tadalafil: 20 mg	56 stk	C	h	4 501,10
Tablett	Tadalafil: 20 mg	12 stk	C		1 598,10

**Tadalafil Cipla** Cipla Europe NV

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Tadalafil: 2.5 mg	28 stk	C		938,40
Tablett	Tadalafil: 5 mg	28 stk	C		938,40
Tablett	Tadalafil: 10 mg	4 stk	C		573,30
Tablett	Tadalafil: 20 mg	8 stk	C		1 077,50
Tablett	Tadalafil: 20 mg	4 stk	C		573,30
Tablett	Tadalafil: 20 mg	12 stk	C		1 598,10

**Tadalafil Sandoz** Sandoz - København

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Tadalafil: 5 mg	28×1 stk	C		938,40
Tablett	Tadalafil: 10 mg	4×1 stk	C		573,30
Tablett	Tadalafil: 20 mg	4×1 stk	C		573,30

**Tadalafil Sandoz** Sandoz - København

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Tadalafil: 20 mg	8×1 stk	C		1 077,50
Tablett	Tadalafil: 20 mg	12×1 stk	C		1 598,10

**Talmanco** Viatriis Limited

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Tadalafil: 20 mg	56 stk	C	h	4 501,10

**L8.9.5.4. Vardenafil**

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 07.11.2018

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner og informasjon til pasient**, se [Fosfodiesterase 5-hemmere](#).

**Farmakokinetikk**

Biotilgjengeligheten er ca. 15 % ved peroralt inntak. Denne nedsettes noe ved samtidig inntak av mat. Metaboliseres i stor grad i leveren ved CYP3A4 samt CYP2C9 og CYP3A5. Aktiv hovedmetabolitt. Utskilles nesten fullstendig via gallen i feces. Halveringstiden er 4–5 timer.

**Dosering og administrasjon**

Erekttil dysfunksjon: Anbefalt dose er 10 mg tatt 25–60 minutter før seksuell aktivitet. Dosen kan justeres ned til 5 mg eller opp til 20 mg (maksimum) basert på erfart effekt og toleranse av midlet. Mer enn en dose daglig frarådes.

**Overdosering**

Se G12 V ([G12.5.22](#))

**Vardenafil Krka** KRKA, d.d. Novo mesto

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Vardenafil: 10 mg	4×1 stk	C		247,80
Tablett	Vardenafil: 10 mg	12×1 stk	C		670,80
Tablett	Vardenafil: 20 mg	12×1 stk	C		1 200,80
Tablett	Vardenafil: 20 mg	4×1 stk	C		424,40

**L8.9.6. Andre vasodilaterende midler**

Publisert: 25.01.2017

**L8.9.6.1. Prostasykliner og andre IP-prostanoidreseptoragonister**

Publisert: 25.01.2017  
Sist oppdatert: 29.11.2017

Se også [Alprostadil \(L13.2.1\)](#)

**Egenskaper**

Prostasyklin virker via IP-prostanoidreseptoren. Prostasyklin, prostasyklinanaloger og andre IP-reseptoragonister stimulerer IP-prostanoidreseptoren i en rekke celler og vev. Derved øker intracellulært syklisk AMP som ved sin mediatorfunksjon dilaterer arterioler og venyer, hemmer proliferasjon av glatte muskelceller, hemmer aktivering, adhesjon og aggregasjon av trombocytter, reduserer frisetting av frie radikaler, cytokiner, proteolytiske enzymer og vasokonstringerende stoffer, stimulerer fibrinolytisk aktivitet, beskytter endotelcellenes funksjon (bl.a. nedsettes endotelpermeabiliteten) og relaxerer uterus. Midlene kan ha en cytoprotektiv effekt og



kan bedre mikrosirkulasjonen i iskemisk vev. Mange av effektene skyldes reduksjon av konsentrasjonen og/eller effekter av intracellulært kalsium. Epoprostenol er den eneste behandlingen som er vist å redusere mortalitet ved primær pulmonal arteriell hypertensjon.

### Bivirkninger

Bivirkningene er meget hyppige (i lette grader opp til 80 %). De fleste er doseavhengige og avtar eller forsvinner ved dosereduksjon eller kortvarig seponering. De vanligste er hypotensjon, svimmelhet, hodepine, flushing, kjevesmerter, kvalme, brekninger og abdominalsmerter. Bradykardi er også observert. Takyarytmier har vært beskrevet ved for rask doseøkning. Angina pectoris-anfall forekommer pga. dilatasjon av små koronararterier som leder blod vekk fra iskemiske områder («koronar stjeling»). Tretthet, svetting, angst og rastløshet kan opptre. Prostasykliner er sterkt lokalirriterende og kan gi flebitt ved infusjon i perifer vene med lav blodstrøm og vevsnekrose ved ekstravasal infusjon. Ved inhalasjon av iloprost er vanlige bivirkninger synkope, økt hoste, hodepine.

### Graviditet, amming

I motsetning til andre prostaglandiner har prostasykliner en relakserende effekt på uterus. For sterk intensitet i den vasodilaterende effekten kan være uheldig for fosteret. Opplysninger vedrørende amming mangler. Iloprost til inhalasjon skal ikke brukes under graviditet eller ved amming. Se forøvrig de enkelte virkestoffene.

### Kontraindikasjoner

Blødningstendens og defekter i hemostasemekanismen. Venstresidig hjertesvikt. Lungeødem ved dosetitrering. Alvorlig koronarsykdom. Arytmier.

## L8.9.6.1.1. Epoprostenol

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **bivirkninger, graviditet, amming og kontraindikasjoner**, se [Prostasykliner og andre IP-prostanoidreseptoragonister](#)

### Egenskaper

Epoprostenol er det samme som prostasyklin (PGI<sub>2</sub>).

### Farmakokinetikk

Metaboliseres ved hydrolyse i plasma og ved enzymatisk nedbryting. Inaktive eller svakt aktive metabolitter. Estimert halveringstid er ca. 3 minutter.

### Indikasjoner

Primær pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) i WHO funksjonsklasse III og IV. Sekundær PAH ved systemisk sklerose WHO funksjonsklasse III og IV.

### Kombinasjonsbehandling

Ved behandling av PAH anbefales det om nødvendig å kombinere prostasyklin med ET-reseptorantagonist og/eller fosfodiesterase 5-hemmer.

### Dosering og administrasjon

- Dosetitrering:** Intravenøs infusjon i perifer eller sentral vene. Startdose for langtidsinfusjon testes ut ved dosetitrering. Det anbefales 2 ng/kg kroppsvekt/minutt. Dersom dette ikke tolereres, justeres infusjonshastigheten ned. Ellers økes dosen med 2 ng/kg kroppsvekt/minutt hvert 15. minutt eller mer inntil ønsket hemodynamisk effekt eller til bivirkninger begrenser ytterligere økning. Gjennomsnittlig tolerert maksimaldose ved dosetitrering er ca. 9 ng/kg kroppsvekt/minutt. Hemodynamiske effekter er normalisert i løpet av 10–30 minutter og effekt på blodplater 2 timer etter endt infusjon.
- Kontinuerlig langtidsinfusjon:** Intravenøs infusjon i sentralt venekateter med infusjonspumpe startes med 4 ng/kg kroppsvekt/minutt mindre enn den maksimalt tolererte dose ved dosetitreringen (se ovenfor). Dersom denne er mindre enn 5 ng/kg kroppsvekt/minutt, startes langtidsinfusjonen med halv dose.
- Dosejustering:** Dosen justeres etter klinisk effekt eller bivirkninger. Behov for doseøkning er vanlig. Dosen økes da med 1–2 ng/kg kroppsvekt/minutt med minst 15 minutters intervall. Ved uakseptable bivirkninger reduseres dosen gradvis med 2 ng/kg kroppsvekt/minutt med minst 15 minutters intervall til tolerabelt nivå.

### Forsiktighetsregler

Behandlingen skal initieres på sykehus med spesiell kompetanse i behandling av primær PAH. Dosetitrering og doseøkning må foregå under nøye hemodynamisk kontroll og med tilgang på intensivbehandling. Pasienten bør overvåkes både liggende og stående. Rask seponering eller hurtige og større dosereduksjoner bør unngås.

Dosereduksjon må kun skje etter avtale med legen. Hos pasienter > 65 år må doseringen velges spesielt omhyggelig. Det må tas hensyn til nedsatt lever-, nyre- og hjertefunksjon og til medikasjon som påvirker hemodynamikk og hemostase.

**Veletri** Janssen-Cilag International N.V.

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til infusjonsvæske, oppløsning	Epoprostenol: 0.5 mg	0.5 mg	C	h	–

### L8.9.6.1.2. Iloprost

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 20.12.2017

Vedrørende **bivirkninger, graviditet, amming og kontraindikasjoner**, se [Prostasyliner og andre IP-prostanoidreseptoragonister](#)

#### Egenskaper

Iloprost er en syntetisk prostasylinanalogue.

#### Farmakokinetikk

Maksimal plasmakonsentrasjon: Ved inhalasjon etter 30 minutter. Ved intravenøs infusjon etter 15 minutter. Elimineres ved metabolisme, hovedsakelig ved oksydasjon. P450-systemet er lite involvert. Inaktiv hovedmetabolitt. Halveringstiden er 20–30 minutter.

#### Indikasjoner

Alvorlig, perifer oblitererende arteriesykdom hvor karkirurgi eller perkutan transluminal angioplastikk ikke kan gjennomføres. Ekstremitetsangiografi bør være gjort og intervensjonsmulighetene vurdert før behandling med iloprost igangsettes. Behandlingen er dyr, langvarig, ressurskrevende og komplisert. Den bør derfor overlates til avdelinger med spesiell erfaring og høy kompetanse når det gjelder karkirurgi og intervensjonsradiologi. Primær pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) i funksjonsklasse III etter utprøving i spesialavdeling (eneste indikasjon for preparat til inhalasjon).

#### Kombinasjonsbehandling

Ved behandling av PAH anbefales det om nødvendig å kombinere prostasylin/prostasylinderivat med ET-reseptorantagonist og/eller fosfodiesterase 5-hemmer.

#### Dosering og administrasjon

- Intravenøs infusjon:** Start infusjonen med laveste dose (0,5 ng/kg kroppsvekt/minutt) og øk gradvis. Den individuelle følsomheten varierer sterkt. Både pga. midlets lokalirriterende virkning og fordi det skal gis over lang tid, bør det gis i kateter innlagt i stor, sentral vene. 0,5–2 ng/kg kroppsvekt/minutt som intravenøs infusjon over 6 timer i inntil 3 uker. (Ferdig infusjonsløsning på 200 ng/ml lages ved å fortynne 0,5 ml (0,1 mg/ml) i 250 ml natriumklorid 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml.)
- Inhalasjon:** 2,5–5 µg i nebulisator 6–9 ganger daglig. Lav startdose med gradvis opptrapping etter behov og toleranse.

#### Overdosering

Se G12 I (G12.5.9)

#### Forsiktighetsregler

Forsiktighet (reduerte doser) ved lavt blodtrykk. Metabolisme og eliminasjon forsinkes sterkt hos pasienter med sterkt redusert lever- og nyrefunksjon. Hvis midlet skal gis til slike pasienter, må dosen reduseres til det halve eller mindre. Bruk ved primær pulmonal hypertensjon krever spesialkompetanse.

**Ilomedin** Bayer AB - Solna

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Iloprost: 20 mikrog	5×2.5 ml	C		3 763,40

**Ilomedin** Bayer AB - Solna

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Iloprost: 20 mikrog	5×1 ml	C		2 354,70

**Ventavis** Bayer AG

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning	Iloprost: 10 mikrog	168×1 ml	C	h	28 844,40
Inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning	Iloprost: 20 mikrog	168×1 ml	C	h	32 549,40

**L8.9.6.1.3. Seleksipag**

Publisert: 29.11.2017

Vedrørende **bivirkninger, graviditet og amming**, se [Prostasykliner og andre IP-prostanoidreseptoragonister](#)

**Egenskaper**

Selektiv IP-reseptoragonist til peroral bruk. Skiller seg fra prostasyklin og dets analoger. Hovedeffekt via aktiv metabolitt. Seleksipag og den aktive metabolitten er IP-reseptoragonister med høy affinitet og selektivitet for IP-reseptoren i forhold til andre prostanoid-reseptorer. Seleksipag har direkte vasodilaterende effekt i pulmonale og systemiske arterier, hemmer blodplateaggregasjon og har også antiproliferative og antifibrotiske effekter. Effekt på sykdomsprogresjon og sykehusinnleggelse for dette er vist i en pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)-populasjon som inkluderte idiopatisk og arvelig PAH og PAH relatert til bindevevssykdom og til korrigert og ukomplisert medfødt hjertesykdom. Effekt på mortalitet er ikke vist.

**Farmakokinetikk**

Hydrolyseres av karboksylestaser til aktiv metabolitt (ACT-333679), som er 35–40 ganger mer potent enn seleksipag. Biotilgjengeligheten av seleksipag etter peroral dosering er ca. 50 %, hovedsakelig pga. førstepassasjeomdannning til aktiv metabolitt. Maksimal plasmakonsentrasjon etter peroral administrering oppnås etter 1–2 timer for seleksipag og 2–4 timer for aktiv metabolitt. Seleksipag elimineres hovedsakelig via omdanning til den aktive metabolitten. Denne har lengre halveringstid (7–14 timer) enn seleksipag (ca. 1 time) og elimineres hovedsakelig via glukuronidering (UGT-isoenzymer) og oksydering ved CYP2C8 og i noen grad CYP3A4.

**Indikasjoner**

Behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hos voksne pasienter i WHO funksjonsklasse II–III, som kombinasjonsbehandling ved utilstrekkelig effekt av endotelinreseptor-antagonist og/eller fosfodiesterase 5-hemmer (PDE5-hemmer), eller som monoterapi om disse behandlingene ikke er egnet.

**Dosering og administrasjon**

Tabletter som doseres to ganger daglig. Titreres individuelt fra startdose 200 µg x 2 med ukentlig økning med 200 µg x 2 inntil maksimalt tolererte dose, maksimalt 1600 µg x 2. Ved start og opptitrering skal første nye dose tas om kvelden. Ev. seponering bør gjøres gradvis. Ved moderat leversvikt startdose 200 µg x 1 og opptrapping hver uke med 200 µg x 1 til maks 1600 µg x 1.

**Overdosering**

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

**Bivirkninger**

Vanligst rapportert er hodepine, diaré, kvalme og oppkast, kjevesmerte, myalgi, smerte i ekstremiteter, artralgi og rødme. Hyppigst under opptitreringsfasen og som regel av lett til moderat intensitet. Vanlig er også anemi, stoffskifteforstyrrelser, redusert matlyst, vekttap, hypotensjon, nesetetthet, utslett, urtikaria og erytem.

**Graviditet, amming**

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* Opplysninger mangler.

## Forsiktighetsregler

Tross vasodilaterende effekt var hypotensjon i hovedstudien ikke signifikant økt i forhold til placebogruppen. Mulig fare for lungeødem ved veno-okklusiv lungesykdom. Overhyppighet av hypertyreose (obs symptom). Begrenset erfaring hos pasienter over 75 år, forsiktighet anbefales. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon pga. manglende erfaring. Halvert dose ved moderat nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet under dosetitrering ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Forsiktighet ved samtidig bruk av moderate CYP2C8-hemmere.

## Kontraindikasjoner

Alvorlig koronar hjertesykdom eller ustabil angina, hjerteinfarkt siste 6 mnd. Dekompensert hjertesvikt, såfremt den ikke er under nøye medisinsk overvåking. Alvorlige arytmier. Cerebrovaskulære hendelser (TIA, slag) siste 3 mnd. Klaffefeil av klinisk betydning, som ikke er relatert til pulmonal hypertensjon. Samtidig bruk av sterke CYP2C8-hemmere.

### Uptravi Janssen-Cilag International N.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Seleksipag: 200 mikrog	140 stk	C	h	105 479,70
Tablett	Seleksipag: 200 mikrog	60 stk	C	h	45 226,30
Tablett	Seleksipag: 400 mikrog	60 stk	C	h	45 229,10
Tablett	Seleksipag: 600 mikrog	60 stk	C	h	45 229,10
Tablett	Seleksipag: 800 mikrog	60 stk	C	h	46 691,-
Tablett	Seleksipag: 1000 mikrog	60 stk	C	h	46 691,-
Tablett	Seleksipag: 1200 mikrog	60 stk	C	h	46 691,-
Tablett	Seleksipag: 1400 mikrog	60 stk	C	h	46 691,-
Tablett	Seleksipag: 1600 mikrog	60 stk	C	h	46 691,-

## L8.9.6.1.4. Treprostinil

Publisert: 29.11.2017

Vedrørende **bivirkninger, graviditet og amming**, se [Prostasykliner og andre IP-prostanoidreseptoragonister](#)

### Egenskaper

Prostasyklinanalog. Treprostinil er en epoprostenol (prostasyklin)-analog med kjemiske egenskaper som gjør det stabilt ved romtemperatur. Har direkte vasodilaterende effekt på pulmonal og systemisk arteriell sirkulasjon og hemmer blodplateaggregasjon. Gis som kontinuerlig s.c. eller i.v. infusjon. Kliniske studier har vist effekt på symptomer og fysisk yteevne hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon i WHO funksjonsklasse III.

### Farmakokinetikk

Halveringstid varierer etter behandlingstid og angis til 2,9 timer etter > 3 ukers infusjon. Nærmere 80 % utskilles i urinen, knapt 4 % uforandret.

### Indikasjoner

Behandling av pulmonal arteriell hypertensjon hos pasienter i WHO funksjonsklasse III.

### Dosering og administrasjon

Gis som kontinuerlig s.c. eller i.v. infusjon. Anbefalt startdose er 1,25 ng/kg/min, reduseres til 0,625 ng/kg/min dersom dosen tolereres dårlig. Infusjonshastigheten økes under overvåking med 1,25 ng/kg/min per uke de første 4 ukene, deretter med 2,5 ng/kg/min per uke. Dosen justeres individuelt under overvåking for å oppnå effektiv vedlikeholdsdose som tolereres. Som regel behov for senere dosejustering. Gjennomsnittsdose er 26 ng/kg/min etter 1 år, 36 ng/kg/min etter 2 år og 42 ng/kg/min etter 4 år. I.v. infusjon: Gis via sentralvenøst kateter tilkoblet bærbar infusjonspumpe. S.c. infusjon (ufortynnet) er den foretrukne administreringsmåten pga. risikoen forbundet med kontinuerlig i.v. infusjon via kronisk innsatte sentralvenøse katetre, inkl. alvorlige blodbainfeksjoner. Kontinuerlig i.v. infusjon skal derfor forbeholdes pasienter som er stabilisert med s.c. infusjon og som blir intolerante for den s.c. administreringen, og der disse risikoene anses som akseptable. En sprøyte med ufortynnet legemiddel kan brukes i inntil 72 timer ved 37° C til s.c. infusjon, maks 24 timer ved i.v. infusjon (for å hindre infeksjon).

## Overdosering

Se G12 T (G12.5.20)

## Bivirkninger

Bivirkninger er i stor grad doseavhengige. Svært vanlige: Diaré, kvalme, kjevesmerter, hodepine, flushing, utslett, reaksjoner på infusjonsstedet. Vanlige: Hypotensjon, kløe, svimmelhet, ødem, blødninger, muskel- og leddsmerter.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. Se prostasykliner [MANGLER\_KRYSSREFERANSE]

*Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler. Kan teoretisk påvirke melkeutskillelsen.

## Forsiktighetsregler

Forsiktighet hos pasienter med risiko for hypotensjon. Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon pga. redusert eliminasjon med risiko for økt systemisk eksponering. Forsiktighet også ved redusert nyrefunksjon pga. mulighet for økt systemisk eksponering. Dette må vurderes individuelt siden behandlingsanbefalinger for pasienter med nedsatt nyrefunksjon ikke er etablert.

## Kontraindikasjoner

Stuvningssvikt pga. alvorlig venstre ventrikkeldysfunksjon. Pulmonal hypertensjon relatert til veno-okklusiv sykdom. Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Aktivt gastrointestinalt sår. Intrakraniell blødning, skade eller annen blødningslidelse. Alvorlig koronar hjertesykdom eller ustabil angina pectoris, hjerteinfarkt siste 6 mnd., dekompenstert venstresidig hjertesvikt, alvorlig rytmefortyrrelse, cerebrovaskulære hendelser (TIA, slag) siste 3 mnd. Anbefales ikke ved systolisk arterielt trykk < 85 mm Hg.

### Remodulin Ferrer Internacional S.A.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Infusjonsvæske, oppløsning	Treprostinil: 1 mg	20 ml	C	h	29 658,50
Infusjonsvæske, oppløsning	Treprostinil: 2.5 mg	20 ml	C	h	67 462,-
Infusjonsvæske, oppløsning	Treprostinil: 5 mg	20 ml	C	h	115 433,-
Infusjonsvæske, oppløsning	Treprostinil: 10 mg	20 ml	C	h	222 718,-

### Tresuvi Amomed Pharma GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Infusjonsvæske, oppløsning	Treprostinil: 1 mg	10 ml	C	h	11 648,20
Infusjonsvæske, oppløsning	Treprostinil: 2.5 mg	10 ml	C	h	26 467,20
Infusjonsvæske, oppløsning	Treprostinil: 5 mg	10 ml	C	h	45 271,80
Infusjonsvæske, oppløsning	Treprostinil: 10 mg	10 ml	C	h	87 327,50

## L8.9.6.2. Pentoksyfyllin

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 25.10.2017

### Egenskaper

Pentoksyfyllin er et xantin (teobromin)derivat som er praktisk talt uten sentralnervøse virkninger. In vivo har det en meget beskjeden vasodilaterende effekt og virker først og fremst inn på lokale hemoreologiske forhold. Gir økt erytrocyttfleksibilitet, redusert fullblodviskositet gjennom en reduksjon av fibrinogen og hemning av trombocyttaggregasjon og en viss økning av den fibrinolytiske aktivitet. Dette kan bedre oksygentilførsel og

vevsernæring lokalt selv om total og lokal blodstrøm ikke øker. Pentoksyfyllin synes også å hemme flere inflammatoriske mekanismer og er en cytokinantagonist som reduserer syntesen av tumornekrosefaktor (TNF). Pentoksyfyllin er også vist å redusere proteinuri hos pasienter med type 2-diabetes med nyreaffeksjon. Den kliniske verdi ved claudicatio intermittens er omdiskutert, da effekten vanligvis er meget moderat. Den inntreer gradvis i løpet av 2–4 uker.

### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er ca. 20 % ved peroral tilførsel. Uttalt førstepassasjemetabolisme i leveren. En aktiv og flere inaktive metabolitter som hovedsakelig utskilles via nyrene. Halveringstiden for aktive substanser totalt er 0,5–1,5 time.

### Indikasjoner

Claudicatio intermittens.

### Dosering og administrasjon

400 mg × 2–3. Tablettene skal svelges hele, til et måltid eller like etter. Dosereduksjon ved bivirkninger. Hvis bedring ikke har vist seg etter åtte ukers behandling, kan effekt ikke ventes og preparatet bør seponeres.

### Overdosering

Se G12 P (G12.5.16)

### Bivirkninger

Blodtrykksfall, takykardi ev. arytmier, hodepine, svimmelhet, flushing, kvalme, brekninger og abdominalsmerter.

### Graviditet, amming

*Graviditet:* Begrenset klinisk erfaring. *Amming:* Overgang til morsmelk er minimal. Kan brukes av ammende.

### Forsiktighetsregler

Forsiktighet (blodtrykkskontroll) tilrådes hos pasienter med labilt eller lavt blodtrykk. Likeledes kontroll av pasienter med hjertearytmier pga. risiko for forverring. Forsiktighet må utvises (halvér dosen!) hos pasienter med alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

### Kontraindikasjoner

Akutt hjerteinfarkt. Pågående blødninger. Må ikke gis til pasienter som er allergiske overfor teofyllin eller andre xantiner.

#### Trental Neuraxpharm Sweden AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Pentoksyfyllin: 400 mg	100 stk	C	b	221,60

#### Trental 2care4 ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Pentoksyfyllin: 400 mg	100 stk	C	b	221,60

## L8.10. Adrenerge agonister

Publisert: 25.01.2017

### Generelle egenskaper

Adrenerge agonister i vid forstand utgjøres av naturlig forekommende («endogene») katekolaminer og syntetiske agonister. De stimulerer direkte og/eller indirekte adrenerge reseptorer: Betareseptorer, alfa-1-reseptorer og alfa-2-reseptorer, som igjen omfatter flere reseptorsubtyper (beta-1-, beta-2-, beta-3-, alfa-1A-, alfa-1B, alfa-1D, alfa-2A, alfa-2B, alfa-2C).

Agonistene har forskjellig selektivitet overfor de ulike adrenerge reseptorene. Dessuten kan maksimaleffektene variere mellom agonistene. Dopamin gitt som legemiddel stimulerer i tillegg til adrenerge reseptorer også perifere dopaminreseptorer. De nevnte forhold gjør at de adrenerge agonistene har forskjellige virkningsprofiler.

De tre hovedtypene adrenerge reseptorer er koblet til forskjellige signalsystemer: Stimulering av betareseptorene virker via signalmolekylet cAMP, stimulering av alfa-1-reseptorene via inositoltrisfosfat, diacylglycerol og myosin lett-kjede kinase, mens stimulering av alfa-2-reseptorer hemmer produksjonen av cAMP.

Hjertets funksjoner (kontraksjon, relaksasjon, frekvens, ledningshastighet) og metabolisme økes for det meste ved stimulering av beta-1-reseptorer, men også i noen grad ved stimulering av beta-2-reseptorer (spesielt i sinusknuten, hvor stimulering gir frekvensøkning). Betareseptorstimulering i hjertet øker O<sub>2</sub>-behovet mer enn arbeidet («oxygen waste»), øker pacemakeraktiviteten (automati) og reduserer refraktærperioden (økt arytmirisiko). Ved koronarsykdom vil betareseptorstimulering fremkalle/forverre myokardiskemi pga. økt O<sub>2</sub>-behov og nedsatt perfusjon (pga. økt frekvens og kontraksjon).

Hjertets kontraksjonskraft økes i moderat grad av alfa-1-reseptorstimulering som også aktiverer ekspresjon av en rekke gener i hjertet og gir bl.a. hypertrofi.

Vasodilatasjon fremkalles ved stimulering av beta-2-reseptorer, mens vasokonstriksjon fremkalles ved stimulering av alfa-1- og alfa-2-reseptorer.

Bronkiedilatasjon skjer fortrinnsvis ved stimulering av beta-2-reseptorer.

Stimulering av presynaptiske alfa-2-reseptorer på sympatiske nerveender hemmer frigjøringen av noradrenalin. Substansene som stimulerer reseptorene indirekte (f.eks. efedrin, se [Efedrin](#)), gjør dette ved å øke frigjøringen av noradrenalin fra nerveendene. Stimulering av perifere dopaminreseptorer gir vasodilatasjon i noen karområder (D1-reseptorer) og redusert frigjøring av noradrenalin fra nerveender (D2-reseptorer). (Se [Dopamin](#).)

OBS: Bruk av adrenerge agonister ved akutt hjertesvikt, inkludert kardiogent sjokk, bør gjøres med stor forsiktighet, spesielt når det foreligger myokardiskemi. Alltid væsketilførsel først for optimalisering av venstre ventrikkels fylningsvolum. Inotrope legemidler (bør gis i sentral vene) medfører økt oksygenforbruk, uheldig høye kalsiumnivåer i hjertecellene, arytmitendens samt økt mortalitet. Bruk lavest mulig dose som opprettholder organperfusjon.

### Graviditet, amming

*Graviditet:* Kortvarig bruk av ikke-selektive agonister i krisesituasjoner: Mangelfulle data. *Amming:* Opplysninger vedrørende systemisk bruk ved amming mangler.

## L8.10.1. Endogene katekolaminer

Publisert: 25.01.2017

### L8.10.1.1. Adrenalin

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 22.03.2022

Vedrørende **generelle egenskaper** og **graviditet, amming**, se [Adrenerge agonister](#)

#### Egenskaper

Adrenalin gir en relativt balansert stimulering av de adrenerge reseptorhovedtypene: Alfa-1-, alfa-2- og betareseptorene og stimulerer subtype beta-1 og beta-2 omtrent like effektivt. Sammenlignet med noradrenalin har imidlertid adrenalin en klar preferanse for beta-2-reseptorene. Det relative effektbidrag fra de ulike reseptorer varierer med dosen. Adrenalin har en kraftig stimulerende effekt på hjertet (kontraksjon, frekvens, ledningshastighet, metabolisme). Effekten på blodårer og dermed den totale perifere motstand varierer både kvantitativt og kvalitativt med dosen. Ved lave doser dominerer vasodilatasjonen, og den totale perifere karmotstand reduseres. Ved høye doser dominerer vasokonstriksjonen, og den totale perifere motstanden økes. Ved moderate doser kan den totale perifere motstand være nærmest uendret. Ved lave doser øker systolisk og middelblodtrykk, mens diastolisk blodtrykk faller. Ved høye doser øker blodtrykket markert. I hud, slimhinner og nyre fås vasokonstriksjon, også i lave doser. Bruk av racemisk adrenalin (godkjenningsfritak) som inhalasjonsbehandling ved falsk krupp og akutt bronkiolitt hos barn er omdiskutert pga. manglende dokumentasjon på bedre effekt sammenlignet med inhalasjon av vanlig adrenalin (L-adrenalin) eller saltvann.

#### Farmakokinetikk

Adrenalin nedbrytes raskt i mage-tarm og kan derfor ikke gis peroralt. Ved subkutan injeksjon forsinkes absorpsjonen noe pga. lokal karkonstriksjon. Effekten inntrer etter 3–5 minutter, noe raskere ved intramuskulær injeksjon. Rask effekt ved inhalasjon og ved intravenøs tilførsel. Kort halveringstid på ca. 2–3 minutter. Metaboliseres av MAO og COMT først og fremst i lever til inaktive metabolitter. Utskilles via nyrene, hovedsakelig metabolisert.

## Indikasjoner

Asystole, hjertestans. Alvorlige anafylaktiske reaksjoner. Ev. ved kardiogent sjokk eller uttalt hjertesvikt med hypotensjon. Alvorlig hypotensjon av annen årsak. Kraftig astmaanfall, særlig hos barn. Bronkialslimhinneødem og akutt subglottisk laryngitt (falsk krupp) hos barn, for å frembringe lokal vasokonstriksjon. Glaukom se Primært glaukom med åpen kammervinkel (T7.9.3) og Ikke-selektive adrenerge agonister (L7.3.4.1).

## Dosering og administrasjon

- *Hjertestans:*
  - a) Voksne: 1 mg i.v. (etterfulgt av 10–20 ml NaCl 9 mg/ml). Gjentas hvert 3. minutt.
  - b) Barn: 0,1 mg per 10 kg kroppsvekt (10 µg/kg) i.v. Dette tilsvarer 1 ml per 10 kg (0,1 ml/kg) av adrenalin 0,1 mg/ml (katastrofeadrenalin). Kan gjentas etter 3 minutter.
- *Kardiogent sjokk o.l.:* Intravenøs infusjon: 0,01–0,5 µg/kg kroppsvekt/minutt. Gi så lav dose som mulig. Kombinasjon med vasodilatator kan være aktuelt.
- *Anafylaktisk sjokk:*
  - Adrenalin 1 mg/ml (*ikke* katastrofeadrenalin) intramuskulært eller dypt subkutant (*ikke* intravenøst) *snarest mulig* i godt sirkulert muskel (deltoid/lårmuskel)..
    - a) Voksne: 0,3–0,5 mg (0,3–0,5 ml)
    - b) Barn: 0,1 mg (0,1 ml) per 10 kg kroppsvekt (10 µg/kg)

Dosen kan, om nødvendig, gjentas med 5–20 minutters mellomrom. Massering av injeksjonsstedet øker absorpsjonshastigheten.
  - Ved vedvarende alvorlig sirkulasjonssvikt: Adrenalin 0,1 mg/ml (katastrofeadrenalin) *langsomt* intravenøst: 0,05–0,1 mg (0,5–1 ml). Bruk minst ett minutt. Kan gjentas. Ev. kan en fortenne Adrenalin 0,1 mg/ml (katastrofeadrenalin) 1:10 med fysiologisk saltvann (gir Adrenalin 0.01 mg/ml) og gi 1–2 ml av gangen styrt etter respons.
    - a) Voksne, totaldose: 0,5–1 mg (5–10 ml katastrofeadrenalin 0,1 mg/ml)
    - b) Barn, totaldose: 0,2–0,5 mg (2–5 ml katastrofeadrenalin 0,1 mg/ml)
- *Kraftig astmaanfall:*
  - a) Barn: Racemisk adrenalin 22,5 mg/ml, fortynnes i NaCl 9 mg/ml og gis som *inhalasjon* med forstøverapparat:
    - a) 0–1 år: 2 mg i 2 ml
    - b) 1–2 år: 4 mg i 2 ml
    - c) > 2 år: Inntil 10 mg i 4 ml
  - b) Adrenalin injeksjonsvæske 1 mg/ml (*ikke* katastrofeadrenalin): Barn: 0,1 mg (0,1 ml) per 10 kg kroppsvekt subkutant (*ikke intravenøst*). (Tilsvarende 10 µg/kg kroppsvekt.)
- *Akutt subglottisk laryngitt* (falsk krupp): Racemisk adrenalin inhaleres i doser som angitt under astmaanfall. Alternativt kan adrenalin injeksjonsvæske 1 mg/ml, inntil 5 mg (= 5 ml) inhaleres. Kan ev. gjentas, men tidligst etter 2 timer.

## Overdosering

Se G12 A (G12.5.1)

## Bivirkninger

Takykardi, hypertensjon, arytmier, koronar iskemi, spasme av koronarkar, hjerteinfarkt, uro, angst, tremor, hodepine, svimmelhet. Cerebral blødning. Nedsatt perifer sirkulasjon og særlig tarmsirkulasjon ved høye doser.

## Forsiktighetsregler

Meget forsiktig ved koronarsykdom, hypertensjon, arytmier, digitalisforgiftning, tyreotoksikose pga. risiko for alvorlig forverring. Forsiktig ved samtidig bruk av ikke-selektiv betareseptorantagonist pga. forsterket vasokonstriksjon og blodtrykksøkning. Forsiktig ved samtidig bruk av trisykliske antidepressiva og andre antidepressiva som hemmer noradrenalinopptaket i synapsene pga. mulighet for forsterket effekt.

## Kontraindikasjoner

Vanligvis ved ustabil angina pectoris, hypertrofisk kardiomyopati, aorta- eller pulmonalstenose og alvorlige arytmier, særlig ventrikulære. Vanligvis ved bruk av ikke-selektive betareseptorantagonister. Vasospastiske karlidelser.

## Øyedråper, se

Ikke-selektive adrenerge agonister (L7.3.4.1)



**Adrenalin** Takeda AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Adrenalin: 0.1 mg	10×5 ml	C	b	1 217,80
Injeksjonsvæske, oppløsning	Adrenalin: 1 mg	10×1 ml	C	b	696,10

**Adrenalin Aguettant** Laboratoire Aguettant

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Adrenalin: 1 mg	10×5 ml	C		7 987,30
Injeksjonsvæske, oppløsning	Adrenalin: 0.1 mg	10×10 ml	C		1 848,40

**Adrenalin Ethypharm** Ethypharm (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Adrenalin: 1 mg	10×1 ml	C		448,-

**Adrenalin Martindale Pharma** Ethypharm (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Adrenalin: 0.1 mg	10×10 ml	C		978,-

**Adrenalin SA** Sjukehusapoteket i Bergen

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Liniment, oppløsning	Adrenalin: 1 mg	100 ml	C		–

**Adrenalin base NAF** Sykehusapoteket Oslo, Rikshospitalet

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til injeksjonsvæske, oppløsning	Adrenalin: 1 mg	10×5 ml	C		–

**Adrenalin bradex** Bradex

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

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

**Adrenaline mercury** Mercury

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

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

**Asthmanefrin** Nephron Pharmaceuticals

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Inhalasjonsvæske, oppløsning	Adrenalin, racemisk: 2.25 % w/v	30×0.5 ml	C		–

**S2 Racepinephrine** Nephron Pharmaceuticals

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning	Adrenalin, racemisk: 2.25 %	15 ml	C		–
Inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning	Adrenalin, racemisk: 2.25 %	30×0.5 ml	C		–

**Emerade** PharmaSwiss Ceska republika s.r.o.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Adrenalin: 150 mikrog	0.15 ml	C	b	696,10
Injeksjonsvæske, oppløsning	Adrenalin: 150 mikrog	2×0.15 ml	C	b	1 355,90
Injeksjonsvæske, oppløsning	Adrenalin: 300 mikrog	2×0.3 ml	C	b	1 355,90
Injeksjonsvæske, oppløsning	Adrenalin: 300 mikrog	0.3 ml	C	b	696,10
Injeksjonsvæske, oppløsning	Adrenalin: 500 mikrog	0.5 ml	C	b	797,-
Injeksjonsvæske, oppløsning	Adrenalin: 500 mikrog	2×0.5 ml	C	b	1 557,80

**EpiPen** Viatris AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Adrenalin: 300 mikrog	2×1 dose	C	b	1 355,90
Injeksjonsvæske, oppløsning	Adrenalin: 300 mikrog	1 dose	C	b	696,10

**EpiPen Jr** Viatris AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Adrenalin: 150 mikrog	1 dose	C	b	696,10
Injeksjonsvæske, oppløsning	Adrenalin: 150 mikrog	2×1 dose	C	b	1 355,90

**Jext** ALK-Abelló AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Adrenalin: 150 mikrog	0.15 ml	C	b	517,90

**Jext** ALK-Abelló AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Adrenalin: 300 mikrog	0.3 ml	C	b	517,90

## L8.10.1.2. Noradrenalin

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 06.03.2017

Vedrørende **generelle egenskaper** og **graviditet, amming**, se [Adrenerge agonister](#)

### Egenskaper

Noradrenalin stimulerer fortrinnsvis adrenerge alfa-1-, alfa-2- og beta-1-reseptorer og har relativt liten effekt på beta-2-reseptorer. Noradrenalin mangler altså i stor grad adrenalins vasodilaterende virkningskomponent. Noradrenalin har derfor både en kraftig stimulerende effekt på hjertet (kontraksjon, frekvens, ledningshastighet, metabolisme) og en sterk vasokonstringerende effekt med økt perifer motstand. Den forventede økning i hjertefrekvens ut ifra virkningsmekanismen blir dels kompensert av reflektorisk vagusaktivering slik at hjertefrekvensen øker i mindre grad enn med andre betareseptoragonister. Den kraftige økningen i perifer motstand gir en betydelig økning i både systolisk og diastolisk blodtrykk i tillegg til de kardiale effekter. Faren for spasme av koronarkar er betydelig ved høye doser. Denne virkningsprofilen gjør at noradrenalin (injeksjonsvæske 1 mg/ml) bare bør brukes under overvåking av personell med tilsvarende kompetanse. Noradrenalin brukes ved ulike former for sirkulatorisk sjokk hvor kraftig vasokonstriksjon er ønsket (f.eks. septisk sjokk). I en sammenlignende randomisert studie av noradrenalin og dopamin ved ulike former for sjokk kom noradrenalin bedre ut enn dopamin ved kardiogent sjokk.

### Farmakokinetikk

Absorberes langsomt ved subkutan injeksjon pga. uttalt karkonstriksjon. Tas opp i nerveendinger. For øvrig som adrenalin, se ....

### Indikasjoner

I spesielle situasjoner ved hypotensjon hvor både vasokonstriksjon og hjertestimulering er påkrevet som ved septisk og kardiogent sjokk. Må administreres og overvåkes av personell med spesialkompetanse.

### Dosering og administrasjon

Vanligvis 0,03–0,3 µg/kg kroppsvekt/minutt. Ev. opptil 0,5–1,0 µg/kg kroppsvekt/minutt (spesialistoppgave).

### Overdosering

Se G12 [N](#) (G12.5.14)

### Bivirkninger

Takykardi, arytmier, koronar iskemi, spasme av koronarkar og hjerteinfarkt. Nedsatt perifer sirkulasjon, obs. nyrefunksjon. Risiko for hypertensjon. Uro, angst, tremor, hodepine, svimmelhet. Cerebral blødning. Ekstravasal injeksjon kan gi lokal vevsnekrose

### Forsiktighetsregler

Arytmier, digitalisforgiftning, tyreotoksikose og koronarsykdom, pga. risiko for forverring.

### Kontraindikasjoner

Hypertensjon, alvorlige arytmier, særlig ventrikulære, pga. risiko for forverring. Ved samtidig bruk av ikke-selektive betareseptorantagonister eller trisykliske antidepressiva og andre antidepressiva som hemmer noradrenalinopptaket i synapsene pga. forsterkede vasokonstriktive og kardiale effekter. Obstruktiv kardiomyopati, aorta- eller pulmonalstenose. Perifere karlidelser. Graviditet, pga. nedsatt perifer sirkulasjon.

### Kontroll, oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

**Noradrenalin Abcur** Abcur AB

<i>Form</i>	<i>Virkestoff/styrke</i>		<i>R.gr.</i>	<i>Ref.</i>	<i>Pris</i>
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Noradrenalin: 1 mg	10×10 ml	C		2 341,30
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Noradrenalin: 1 mg	10×1 ml	C		427,70
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Noradrenalin: 1 mg	10×5 ml	C		1 188,80

**Noradrenalin Aguettant** Laboratoire Aguettant

<i>Form</i>	<i>Virkestoff/styrke</i>		<i>R.gr.</i>	<i>Ref.</i>	<i>Pris</i>
Infusjonsvæske, oppløsning	Noradrenalin: 0.08 mg	10×50 ml	C		2 593,50

**Noradrenalin Kalceks** AS Kalceks

<i>Form</i>	<i>Virkestoff/styrke</i>		<i>R.gr.</i>	<i>Ref.</i>	<i>Pris</i>
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Noradrenalin: 1 mg	10×4 ml	C		958,30
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Noradrenalin: 1 mg	10×10 ml	C		2 341,30
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Noradrenalin: 1 mg	10×1 ml	C		427,70

**Noradrenalin Sintetica** Sintetica GmbH

<i>Form</i>	<i>Virkestoff/styrke</i>		<i>R.gr.</i>	<i>Ref.</i>	<i>Pris</i>
Infusjonsvæske, oppløsning	Noradrenalin: 0.1 mg	50 ml	C		292,-
Infusjonsvæske, oppløsning	Noradrenalin: 0.2 mg	50 ml	C		324,40
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Noradrenalin: 1 mg	10×10 ml	C		2 341,30
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Noradrenalin: 1 mg	10×4 ml	C		958,30
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Noradrenalin: 1 mg	10×1 ml	C		427,70

**L8.10.1.3. Dopamin**

Publisert: 25.01.2017

Se også [Adrenerge agonister](#)**Egenskaper**

Dopamin har sammensatte effekter fordi det stimulerer en rekke reseptorer i en rekke celler og vev. Det påvirker bl.a. hemodynamiske, renale, respiratoriske og endokrine funksjoner. Dopamins egenskaper mht.

reseptorselectivitet gjør at virkningsprofilen varierer med dosen. Dopamin dilaterer nyre- og mesenterialkar allerede i lave konsentrasjoner ved å stimulere deres dopaminerge D1-reseptorer. Stimulering av presynaptiske hemmende D2-reseptorer med nedsatt frigjøring av noradrenalin kan også bidra til vasodilatasjonen i de nevnte karområder. Stimulering av dopaminreseptorer i nyretubuli hemmer reabsorpsjonen av natrium og øker diuresen. Lave konsentrasjoner av dopamin hemmer den hypoksiske stimulering av ventilasjonen og reduserer den arterielle oksygenmetningen også ved å forstyrre ventilasjons-/perfusjonstilpasningen i lungene. Ved noe høyere konsentrasjoner stimuleres adrenerge beta-1-reseptorer og fremkaller de karakteristiske adrenerge hjerteeffekter med økt kontraktilitet og hjerterefrekvens. Dopamin øker også frigjøringen av noradrenalin i hjertet. Ved enda høyere konsentrasjoner stimulerer dopamin adrenerge alfa-1-reseptorer og fremkaller vasokonstriksjon og dermed blodtrykksstigning. Beta-2-reseptorene stimuleres i relativt liten grad. Dopamin hemmer sekresjonen av prolaktin fra hypofysens forlapp.

Kliniske studier har vist at lavdosert dopamin (< 2 µg/kg kroppsvekt/minutt) ikke har renoprotektive effekter slik man trodde tidligere, og det er store individuelle forskjeller i selektivitet slik at adrenerge hjerteeffekter også sees ved så lave doser hos mange pasienter. Ved doser på 2–5 µg/kg kroppsvekt/minutt dominerer beta-1-reseptorstimulering med økning i hjertets kontraksjonskraft og minuttvolum. Perifer karmotstand påvirkes i mindre grad, mens renal karmotstand fortsatt avtar og diuresen øker. I doser fra 5–10 µg/kg kroppsvekt/minutt stimuleres både beta- og alfa-1-reseptorer, og en får blodtrykksstigning og økning i hjerterefrekvens. Ved høyere doser, spesielt over 15–20 µg/kg kroppsvekt/minutt, øker blodtrykket kraftig pga. perifer vasokonstriksjon, og renal blodstrøm avtar. Doseringer over 15–20 µg/kg kroppsvekt/min er sjelden indisert. Hjerterefrekvensen øker, og faren for arytmier tiltar. Det venøse fylningstrykket i hjertet kan stige betydelig, og lungeødem kan utløses. Det kan forebygges ved kombinasjon med glyseroltrinitratinfusjon.

### Farmakokinetikk

Metaboliseres i stor grad (ca. 75 %) i leveren, nyrene og i plasma ved MAO og COMT til inaktive metabolitter. 25 % tas opp i de adrenerge nerveterminaler og metaboliseres til aktivt noradrenalin. Utskilles via nyrene, hovedsakelig som inaktive metabolitter. Halveringstiden er ca. 2 minutter.

### Indikasjoner

Akutte sjokktilstander som ikke skyldes hypovolemi. Kardiogent sjokk, uttalt hjertesvikt. Legemiddelbetinget myokarddepresjon (psykofarmaka, antiarytmika). Behov for kombinert økt inotropi og vasokonstriksjon.

### Kombinasjoner

Kan kombineres med dobutamin eller vasodilaterende behandling (glyseroltrinitrat eller nitroprussid). Slik kombinasjonsbehandling bør overveies hos pasienter som i tillegg til alvorlig arteriell hypotensjon har høyt fylningstrykk i hjertet.

### Dosering og administrasjon

Kontinuerlig intravenøs infusjon (med infusjonspumpe). Startdose: 1–2 µg/kg kroppsvekt/minutt. Doseøkning hvert 10.–20. minutt bedømt ut fra effekt (blodtrykk, sentrale hemodynamiske parametre, diurese). Doseringer over 15–20 µg/kg kroppsvekt/minutt bør vanligvis ikke gis.

### Overdosering

Se G12 D (G12.5.4)

### Bivirkninger

Angina pectoris, kan utløse hjerteinfarkt hos pasienter med alvorlig koronarsykdom eller øke utbredelsen av et akutt infarkt. Takykardi. Kan øke fylningstrykket i hjertet og fremkalle lungeødem, og kan utløse arytmier. Høy dosering kan gi kraftig perifer vasokonstriksjon og kan føre til gangrenutvikling hos pasienter med alvorlig perifer arteriell insuffisiens. Kvalme og brekninger forekommer. Hodepine. Respirasjonsdepresjon hos disponerte spontanventilerte pasienter med hypoksi.

### Graviditet, amming

*Graviditet:* Opplysninger mangler. *Amming:* Teoretisk risiko for hemning av melkeproduksjonen.

### Forsiktighetsregler

Hvis hypovolemi mistenkes, bør ikke dopamin gis før volumkorrigerende behandling er gitt. Stor forsiktighet (små doser) anbefales hos pasienter med rask atrieflimmer (risiko for økt AV-overledning), alvorlig ventrikulær arytmitendens, akutt hjerteinfarkt eller ustabil koronarsyndrom, alvorlig perifer arteriell insuffisiens og vasospastiske lidelser.

### Kontraindikasjoner

Anestesi med syklopropan, halotan eller andre halogenerte hydrokarboner. Feokromocytom (pga. økt frigjøring av katekolaminer og forsterket effekt).

**Dopamin** Takeda AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske	Dopamin: 10 mg	10×10 ml	C		2 342,50

## L8.10.2. Syntetiske adrenerge agonister

Publisert: 25.01.2017  
Sist oppdatert: 20.05.2021

### L8.10.2.1. Dobutamin

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **generelle egenskaper** og **graviditet, amming**, se [Adrenerge agonister](#)

#### Egenskaper

Dobutamin er et katekolamin som har sammensatte effekter på adrenerge reseptorer. Det består av to enantiomerer som begge stimulerer betareseptorene, mens den ene stimulerer og den andre blokkerer alfareseptorene. Dobutamin har en relativt kraftig beta-1-reseptorstimulerende effekt, men liten effekt på beta-2-reseptorene og alfareseptorer. Det øker ikke frisetting av endogent noradrenalin og stimulerer ikke dopaminerge reseptorer slik dopamin gjør. Dobutamin øker hjertets kontraksjonskraft, slag- og minuttvolum og senker karmotstanden i det store og lille kretsløp. Blodtrykk og hjerterefrekvens øker mindre enn ved bruk av dopamin. Økning av minuttvolumet inntreer ved lavere doser enn økning av frekvensen.

#### Farmakokinetikk

Dobutamin metaboliseres hovedsakelig i leveren og i vev via COMT ved glukuronidering og metylering. Inaktive metabolitter. Utskilles hovedsakelig via nyrene, metabolisert. Halveringstid er 2–3 minutter.

#### Indikasjoner

Akutt hjertesvikt og sjokk hvor positiv inotrop effekt uten kraftigere blodtrykksøkning er ønskelig.

#### Kombinasjoner

Kan kombineres med noradrenalin (ev. dopamin) ved lavt blodtrykk og behov for samtidig vasokonstriksjon, eller med vasodilaterende behandling (glyseryltrinitrat, nitroprussid).

#### Dosering og administrasjon

Kontinuerlig intravenøs infusjon (med infusjonspumpe). Startdose 2,5 µg/kg kroppsvekt/minutt. Effekt sees vanligvis 1–2 minutter etter start av intravenøs infusjon og når maksimum etter 10 minutter. Doseøkning hvert 10. minutt bedømt ut fra effekt (blodtrykk, sentrale hemodynamiske parametre, diurese). Vanlig dosering: 2,5–10 µg/kg kroppsvekt/minutt. I enkelte tilfeller kan det være nødvendig å øke dosen ytterligere.

#### Overdosering

Se G12 D (G12.5.4)

#### Bivirkninger

Takykardi, atrieflimmer, ventrikulær arytmi, forverring av myokardiskemi, hypertensjon, men blodtrykksfall kan også inntre hos enkelte pasienter pga. reduksjon i perifer motstand. Angina pectoris, dyspné og hodepine kan forekomme.

#### Graviditet, amming

Opplysninger mangler.

#### Forsiktighetsregler

Forsiktighet må utvises hos pasienter med rask atrieflimmer (risiko for økt AV-overledning), myokardiskemi, akutt hjerteinfarkt samt alvorlig ventrikulær arytmitendens.

#### Kontraindikasjoner

Bør ikke gis til pasienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati eller atrieflimmer med rask ventrikkelfrekvens.

**Dobutamin Hameln** hameln pharma GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Dobutamin: 12.5 mg	5 x 20 ml	C		572,-

**L8.10.2.2. Efedrin**

Publisert: 25.01.2017

Se også [Adrenerge agonister](#)**Egenskaper**

Efedrin har ikke katekolgruppene og virker først og fremst indirekte ved å øke frisettingen av noradrenalin. Efedrin har dessuten en svak, direkte agonistvirkning på alfa- og betareseptorer. Det er ikke-selektivt og mimikerer adrenalins virkningsprofil. Virker avsvellende på slimhinneødem. Efedrin utøver også stimulerende effekter i sentralnervesystemet. Klinisk utnyttes den blodtrykksøkende effekten. Dessuten brukes efedrin som slimhinneavsvellende og bronkodilaterende middel. Dokumentasjonen for denne effekten er imidlertid svak for små barn.

**Farmakokinetikk**

Biotilgjengeligheten er 85 % ved peroral tilførsel. Utskilles via nyrene, 80–90 % umetabolisert ved sur urin, 20–35 % umetabolisert ved alkalisk urin. Halveringstiden er 3–6 timer.

**Indikasjoner**

- Hypotensjon* ved spinal- eller epiduralanestesi (parenteral tilførsel)
- Luftstrømsobstruksjon*, hvor slimhinneødem antas å spille en vesentlig rolle (peroral tilførsel)  
Toleranseutvikling kan inntre hurtig

**Dosering og administrasjon**

- Hypotensjon* (spinal- eller epiduralanestesi): Voksne: 10–25 mg intravenøst. Kan gjentas ved behov. Ev. 50 mg intramuskulært.
- Luftstrømsobstruksjon hvor slimhinneødem synes å spille en viktig rolle:*
  - Barn: 2–3 mg/kg kroppsvekt i døgnet fordelt på 3–5 doser i 4–5 dager. Unngå overdosering. Bruk hos barn < 2 år bør som hovedregel unngås.
  - Voksne: 25–50 mg inntil 3 ganger i døgnet i inntil en uke.

**Overdosering**

Se G12 E (G12.5.5)

**Bivirkninger**

Takykardi, arytmier, hypertensjon. Forverring av myokardiskemi. Hodepine. Søvnløshet, uro, forvirring, tremor. Barn < 2 år synes å rammes hyppigst og alvorligst av disse bivirkningene. Urinretensjon, særlig ved prostatahyperplasi.

**Graviditet, amming**

Se [Graviditet, amming](#). Opplysninger om overgang til morsmelk mangler. Sporadisk bruk anses som forenlig med amming.

**Forsiktighetsregler**

Forsiktighet ved bruk hos barn. Forsiktighet ved hypertensjon, hjerte- og karsykdommer, tyreotoksikose. Digitalisforgiftning (økt arytmirisiko). Obs. misbruksproblematikk (sentralstimulerende effekt).

**Kontraindikasjoner**

Hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris, alvorlige arytmier, særlig ventrikulære.

**Kontroll og oppfølging**

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

**Efedrin** Takeda AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Efedrin: 50 mg	10x1 ml	C		462,40

**Efedrin Abboxia** Abboxia AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Efedrin: 5 mg	10x10 ml	C		656,20
Injeksjonsvæske, oppløsning	Efedrin: 50 mg	10x1 ml	C		462,40

**Efedrin Aguettant** Laboratoire Aguettant

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Efedrin: 3 mg	10x10 ml	C		1 026,60

**Efedrin NAF** Ås produksjonslab AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur	Efedrin: 1 mg	250 ml	C	b	–
Mikstur	Efedrin: 2 mg	250 ml	C	b	–

**Efedrin NAF** Kragerø Tablettproduksjon AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Efedrin: 50 mg	100 stk	C	b	–

**Efedrin SA** Sykehusapoteket Oslo, Rikshospitalet

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Efedrin: 2.5 mg	10x10 ml	C		–
Injeksjonsvæske, oppløsning	Efedrin: 5 mg	10x10 ml	C		–

**Efedrin Unimedic** Unimedic Pharma AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Efedrin: 5 mg	10x10 ml	C		656,20

**Ephedrine Sintetica** Sintetica GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Efedrin: 50 mg	10x1 ml	C		462,40



### L8.10.2.3. Etilefrin

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **generelle egenskaper** og **graviditet, amming**, se [Adrenerge agonister](#)

#### Egenskaper

Etilferin (etylfenylefrin) er ikke et katekol og er virksomt både peroralt og parenteralt. Etilefrin stimulerer adrenerge reseptorer både direkte og indirekte. Beta-1-reseptorene stimuleres sterkere enn alfareseptorer. Liten effekt på beta-2-reseptorene. Har en positiv inotrop effekt på hjertet og øker slag- og minuttvolum. Ved vanlige doser øker venetonus og venøs tilbakestrøm til hjertet, mens perifer karmotstand forandres lite.

Middelblodtrykket øker moderat.

#### Farmakokinetikk

Absorpsjonen ved peroral tilførsel er ca. 80 %. Metaboliseres ved konjugering til inaktive metabolitter. Halveringstiden er ca. 3 timer.

#### Indikasjoner

Asympatikoton ortostatisk hypotensjon. Kretsløpskollaps og sjokk. Blodtrykksfall ved anestesi.

#### Dosering og administrasjon

Individualiseres

- Parenteralt* (fortrinnsvis intravenøst, bør bare gis i sykehus): 5–10 mg, injeksjonshastighet 0,5 mg/minutt, inntil  $\times 3$
- Peroralt*: 2,5–7,5 mg  $\times 3$ –4

#### Overdosering

Se G12 [E \(G12.5.5\)](#)

#### Bivirkninger

Takykardi og palpitasjoner, kan utløse arytmier og hjertesvikt og forverre angina pectoris. Store doser kan gi uønsket blodtrykksstigning og eksitasjon. Tremor.

#### Forsiktighetsregler

Brukes med forsiktighet ved kjent koronarsykdom, latent eller manifest hjertesvikt, arytmitendens og tidligere cerebrale vaskulære insulter.

#### Kontraindikasjoner

Ubehandlet hypertyreose. Hypertoni. Vanligvis ved ustabil angina pectoris og akutt hjerteinfarkt.

**Effortil** Boehringer Ingelheim

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Etilefrin: 5 mg	100 stk	C		–
Tablett	Etilefrin: 5 mg	50 stk	C		–

### L8.10.2.4. Fenylefrin

Publisert: 20.05.2021

Vedrørende **generelle egenskaper** og **graviditet, amming**, se [Adrenerge agonister](#)

#### Egenskaper

Selektiv -1-adrenerg reseptoragonist. Direkte virkende sympatomimetisk amin som gir kraftig vasokonstriksjon ved å binde seg til postsynaptiske -1-adrenerge reseptorer. Motvirker hypotensjon forårsaket av vasodilatasjon. Vasokonstriksjon medfører økt perifer motstand og økning i hjertets pumpemotstand som kan medføre fall i slagvolum hos pasienter med redusert pumpefunksjon. I høyere doser kan stimulering av -1-reseptorer i koronarkar medføre koronar vasokonstriksjon.

## Farmakokinetikk

Den kliniske effekten av en bolusdose varer i 15–20 min. Halveringstid 2,5 timer. Elimineres i hovedsak via nyrene etter metabolisering, hovedsaklig som m-hydroksymandelsyre.

## Indikasjoner

Behandling av hypotensjon som skyldes vasodilatasjon, særlig i forbindelse med anestesi. Alternativ ved sirkulatorisk sjokk forårsaket av kraftig vasodilatasjon.

## Dosering og administrasjon

Parenteral i.v. administrering: *Bolusdose*: Vanlig bolusdose er 40–100 µg. Kan gjentas inntil ønsket effekt. *Kontinuerlig infusjon*: Start med 10–50 µg/min. Vanlig dose: 25–100 µg/min.

Alternativ vektbasert dosering: 0,1–1,5 µg/kg/min. Obs. store individuelle forskjeller i dose som gir ønsket respons. Fortynnes i fysiologisk saltvann eller 5 % glukose. Pasienter med nedsatt leverfunksjon kan behøve økte doser. Pasienter med alvorlig nyresvikt: Reduser dosen.

## Overdosering

Hypertensiv krise, bradykardi, arytmier, kvalme og oppkast.

## Bivirkninger

Kan medføre kraftig blodtrykkstigning, koronarspasme, fall i hjertets minuttvolum, refleksbradykardi og hodepine. Arytmi. Disponerte pasienter kan utvikle iskemi og gangren.

## Forsiktighetsregler

Bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tendens til hypertensjon, bradykardi, koronar og perifer karsykdom. Kan forårsake organiskemi og gangren. Brukes med forsiktighet ved samtidig bruk av monoaminoksydase (MAO)-hemmere, trisykliske antidepressiva og glukokortikoider (økt effekt). Bør ikke kombineres med andre sympatomimetika som efedrin eller ergot-alkaloider.

## Kontraindikasjoner

Hypertensjon, myokardiskemi, perifer karsykdom med iskemi, hjertesvikt med nedsatt hjertepumpefunksjon.

### Biorphen Sintetica GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Fenylefrin: 10 mg	10×1 ml	C		1 790,20

### Fenylefrin Abcur Abcur AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Fenylefrin: 0.05 mg	10×10 ml	C		873,30
Injeksjonsvæske, oppløsning	Fenylefrin: 0.1 mg	10×5 ml	C		873,30
Injeksjonsvæske, oppløsning	Fenylefrin: 0.1 mg	10×10 ml	C		1 304,90

### Fenylefrin Aguetant Laboratoire Aguetant

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning	Fenylefrin: 100 mikrog	10×20 ml	C		2 572,50
Injeksjonsvæske, oppløsning	Fenylefrin: 50 mikrog	10×10 ml	C		1 757,50

**Fenylefrin Unimedica** Unimedica Pharma AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Fenylefrin: 0.1 mg	10×10 ml	C		1 304,90
Injeksjonsvæske, oppløsning	Fenylefrin: 0.1 mg	10×5 ml	C		873,30
Konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning	Fenylefrin: 10 mg	10×1 ml	C		1 790,20

**L8.10.2.5. Isoprenalin**

Publisert: 25.01.2017

Se også [Adrenerge agonister](#)**Egenskaper**

Katekolamin som stimulerer adrenerge beta-1- og beta-2-reseptorer kraftig og ikke-selektivt, og som praktisk talt ikke påvirker alfareseptorene. Øker hjertets kontraksjonskraft, relaksasjonshastighet, slagvolum og frekvens. Bedrer den atrioventrikulære impulsoverledningen og ledningsevnen ellers i myokard. Fremkaller perifer vasodilatasjon og gir diastolisk blodtrykksfall. Det systoliske blodtrykk er enten uendret eller stiger noe, mens middeltrykket synker. Virker bronkodilaterende. Relakserer uterus.

**Farmakokinetikk**

Isoprenalin nedbrytes i tarmen og anvendes kun parenteralt. Metaboliseres i leveren, lungene og i annet vev ved COMT til svakt aktiv metabolitt. Utskilles via nyrene. Halveringstiden er ca. 1 minutt ved rask injeksjon, men forlenges betydelig (opp til 2,5 timer) ved vedvarende tilførsel.

**Indikasjoner**

AV-blokk og sinusknutedysfunksjon med alvorlige bradykardisymptomer inntil pacemakerbehandling kan institueres.

**Dosering og administrasjon**

Effektene inntreffer ca. 1 minutt etter injeksjon. Bør gis som intravenøs infusjon i glukose 50 mg/ml eller NaCl 9 mg/ml (f.eks. 2 mg isoprenalin i 500 ml væske). Må ikke fortynnes i hydrogenkarbonat eller annen alkalisk oppløsning. Dosering må individualiseres etter effekt på hjertefrekvens, vanlig 2–8 µg/minutt.

**Overdosering**

Se G12 I (G12.5.9)

**Bivirkninger**

Takykardi. Forverring av angina pectoris, ev. utløsning av infarkt. Kan gi blodtrykksfall og ventrikulære arytmier. Hodepine. Tremor. Sentralnervøse adrenerge effekter (nervøsitet, søvnløshet etc.). Effekter av ev. overdosering kan motvirkes med en ikke-selektiv betareseptorantagonist.

**Graviditet, amming**

Opplysninger mangler.

**Forsiktighetsregler**

Stor forsiktighet ved koronarsykdom/pågående iskemi. Bør ikke kombineres med adrenalin. Forsiktighet ved kombinasjon med teofyllin pga. forsterkede kardiaale og andre effekter.

**Kontraindikasjoner**

Vanligvis ved ustabil angina pectoris og akutt infarkt. Generell anestesi (halogenerte hydrokarbonanestetika) og ved ubehandlet tyreotoksikose. Digitalisforgiftning (økt arytmirisiko).

**Isoprenalina cloridrato monico** Monico  
 Godkjenningssøknad. Søkning Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Isoprenalin: 0.2 mg	5x1 ml	C		–

**Isoprenaline hydrochloride Macure** Macure Pharma ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Isoprenalin: 0.2 mg	5x5 ml	C		5 161,30

## L8.10.2.6. Midodrin

Publisert: 20.05.2021

Se også [Adrenerge agonister](#)

### Egenskaper

Midodrin er en prodrug som metaboliseres til en -1-adrenerge reseptoragonist (desglymidodrin) som gjennom venøs og arteriell vasokonstriksjon øker blodtrykket. Brukes hovedsakelig ved ortostatisk hypotensjon forårsaket av autonom dysfunksjon. Alternativ til pasienter med gjentatte vasovagale synkoper. Pga. selektiv stimulering av -1-adrenerge reseptorer uten samtidig stimulering av -adrenerge reseptorer kan reflektorisk bradykardi oppstå. Må brukes med forsiktighet og er til dels kontraindisert ved hjerte-, kar- eller nyresykdom. Penetrerer ikke blod-hjerne-barrieren.

### Farmakokinetikk

Midodrin metaboliseres til desglymidodrin både før og etter absorpsjon. Maksimal effekt etter ca. 1 time, halveringstid for aktiv substans ca. 3 timer. Utskilles i urin, dels uforandret og dels etter metabolisme, hovedsakelig via CYP2D6.

### Indikasjoner

Symptomatisk ortostatisk hypotensjon grunnet autonom dysfunksjon.

### Dosering og administrasjon

Startdose 2,5 mg 3 ganger daglig. Kan økes ukentlig opp til 10 mg 3 ganger daglig avhengig av resultatene fra liggende og stående blodtrykksmålinger.

### Overdosering

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

### Bivirkninger

Piloereksjon (gåsehud), kløe i hodebunnen, dysuri. Akutt vannlatingsbehov og urinretensjon. Dyspepsi, kvalme, stomatitt, flushing, frysninger, kløe, utslett, hypertensjon (i liggende stilling), hodepine, parestesi. Irritabilitet, rastløshet/uro, refleksbradykardi, insomni, søvnforstyrrelse. Palpasjoner, takykardi.

### Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* Opplysninger mangler.

### Forsiktighetsregler

Bruken bør reserveres til pasienter med uttalt symptomatisk ortostatisk hypotensjon som ikke responderer på annen behandling pga. faren for forhøyet liggende blodtrykk. Sikkerhet og effekt ved langtidsbruk er mangelfullt dokumentert i kliniske studier. Regelmessig overvåking av liggende og stående blodtrykk pga. risiko for hypertensjon i liggende stilling, f.eks. om natten. Forsiktighet ved aterosklerotisk sykdom, prostatalidelser (pga. urinretensjon), hjertesvikt, redusert nyrefunksjon og bradykardi. Bør ikke kombineres med monoaminoksydasehemmere. Se SLV [interaksjonssøk](#).

## Kontraindikasjoner

Hypertensjon, alvorlig organisk hjertesykdom (f.eks. bradykardi, hjertesvikt, ledningsforstyrrelser), alvorlig kardiovaskulær sykdom, aortaaneurisme, cerebrovaskulær okklusjon og karspasmer, akutt eller alvorlig nyresvikt, alvorlig prostatalidelse, urinretensjon, proliferativ diabetisk retinopati, feokromocytom, hypertyreose, trangvinkelglaukom.

## Informasjon til pasient

Siste tablett skal tas senest fire timer før leggetid for å unngå høyt blodtrykk om natten.

### Hypotron Brancaster Pharma Ireland Ltd.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Midodrin: 2.5 mg	100 stk	C	b	796,30
Tablett	Midodrin: 5 mg	100 stk	C	b	1 072,40
Tablett	Midodrin: 10 mg	100 stk	C	b	1 815,20

## L8.11. Hjerterglykosider

Publisert: 25.01.2017

### L8.11.1. Digitalisglykosider

Publisert: 25.01.2017

#### Kort oppsummering

Digitoksin er avregistrert. Digoksin skiller seg lite fra digitoksin mht. farmakologiske effekter, men har ulik farmakokinetikk og er mer utsatt for interaksjoner med andre legemidler. Ved særskilte behov kan det søkes om individuell refusjon av digitoksin, men leveringssituasjonen kan være usikker.

**Sammendrag av viktige punkter.** Se tekst nedenfor og Tabell 6 [Tabell 6 Digitoksin og digoksin. Farmakokinetikk.](#)

#### Fordeler med digoksin versus digitoksin:

- *Digoksin* virker raskere både gitt peroralt og intravenøst
- *Digoksin* har mye kortere halveringstid (1,5–2 versus 4–9 døgn) ved normal nyrefunksjon. Kort halveringstid er viktig ved tegn til overdosering og intoksikasjoner
- *Digoksin* er bedre dokumentert i kliniske studier på hjertesviktpasienter

#### Ulemper med digoksin versus digitoksin:

- Vedlikeholdsdosering av *digoksin* er avhengig av nyrefunksjonen da digoksin utskilles uomdannet i nyrene
- Økt risiko for overdosering hos pasienter med svekket nyrefunksjon
- Større fare for interaksjon med andre legemidler, f.eks. amiodaron, diltiazem, dronedaron, verapamil og enkelte antibiotika. Se kapittel G6 [Interaksjoner \(G6\)](#) og [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#)
- Mulig noe mindre vagusstimulerende effekt
- Betydelig større variasjon i biotilgjengelighet

#### Dosering av digoksin:

- Vanlig vedlikeholdsdose er 0,125–0,25 mg daglig, helst fordelt på 2 doser
- Redusert dose ved nyresvikt eller hos eldre (0,0625–0,125 mg/dag)
- Ved overgang fra peroral til intravenøs administrasjon bør bare 2/3 av peroral dose gis (ulik biotilgjengelighet)
- Metningsdose:
  - Hvis rask effekt ønskes, f.eks. ved atrieflimmer med rask frekvens, kan metningsdose gis
  - Peroralt: 0,5 mg (vedlikeholdsdosen kommer i tillegg)
  - Intravenøs digitalisering: 0,5–1,0 mg gis langsomt, fordelt på flere doser over 12 timer
- Plasmakonsentrasjon: Terapeutisk referanseområde bør være 0,6–1,2 nmol/l
  - Kontrollér plasmakonsentrasjon 7 dager etter oppstart og gjenta etter 14 dager

- Hyppig kontroll av plasmakonsentrasjonen utover oppstart er bare nødvendig hos pasienter med redusert nyrefunksjon eller ved fare for legemiddelinteraksjoner
- Ved rask atrieflimmer kan det være behov for høyere dosering/plasmakonsentrasjon i en kortere periode

#### *Tilnærmet ekvipotente doser av digitoksin og digoksin*

- 0,025 mg digitoksin tilsvarer 0,125 mg digoksin
- 0,05 mg digitoksin tilsvarer 0,250 mg digoksin, osv.

### **Egenskaper**

Digitalisglykosidene har den unike egenskap at de øker hjertets kontraksjonskraft og samtidig reduserer frekvensen i terapeutiske doser. Effektene er sammensatte og består av direkte effekter på hjertet og indirekte effekter via vagusstimulering og sympatikushemning. Det er også virkninger på flere andre vev og organer (f.eks. glatte muskler, sentralnervesystemet, nyrene). Den molekylære virkningsmekanisme i ulike celler består i hemning av Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasen i cellemembranen som fører til økt intracellulært Ca<sup>++</sup> via Na<sup>+</sup>-Ca<sup>++</sup>-byttmekanismen og muligens økt innstrømning gjennom ionekanaler. I hjertemuskelcellene blir mer Ca<sup>++</sup> tilgjengelig for det kontraktile apparat, og det fremkalles en moderat økning av myokards kontraksjonskraft.

De elektrofysiologiske effektene forårsakes av økt aktivitet i parasympatikus (pga. sentralnervøs vagusstimulering og sensitivisering av baroreseptorene) og nedsatt aktivitet i sympatikus selv om også direkte virkninger på myokard bidrar i noen grad. Digitalisglykosidene nedsetter derfor den atrioventrikulære ledningshastigheten, noe som gir redusert ventrikkelfrekvens ved atrieflimmer. Terapeutiske doser gir nedsatt aktivitet i sinusknuten (nedsatt frekvens) og i noen ektopiske pacemakere, mens særlig overdosering kan gi økt aktivitet i ektopiske pacemakere og etterpotensialer. Dette forårsaker økt arytmirisiko. Til denne virkningen bidrar også økt aktivitet i det sympatiske nervesystem som fremkalles av digitalis i toksiske doser.

Digitalis har en lett, direkte vasokonstriktorisk virkningskomponent. Ved toksiske doser kan vasokonstriksjonen bli betydelig. Svært høye doser utøver direkte cellulære toksiske effekter.

Digitalis har symptomatisk effekt hos pasienter med hjertesvikt både ved sinusrytme og ved samtidig atrieflimmer, selv om bruk ved hjertesvikt hos pasienter med sinusrytme er gitt svakere anbefaling i gjeldende retningslinjer. I studier er det ikke vist noen effekt på totalmortalitet ved behandling av hjertesvikt med digoksin. Subgruppeanalyser kan tyde på at totalmortalitet er redusert ved serumkonsentrasjoner som er lavere enn det som tidligere ble betraktet som terapeutisk område. Det har lenge vært kjent at effektene av digitalis på det autonome nervesystemet opptrer allerede ved disse lave doseringene som har liten direkte effekt på hjertet. Derfor er det sannsynlig at de gunstige langtidseffektene av digitalis ved hjertesvikt i stor grad skyldes vagusstimuleringen og sympatikushemning. Tilsvarende nyere studier for atrieflimmer finnes imidlertid ikke. Men siden effektene på det autonome nervesystemet er viktigst her, er det gode grunner til å anta at det nye terapeutiske området også gjelder for atrieflimmer. Det kom i 2012 resultater som kunne tyde på at digoksinbruk hos pasienter med atrieflimmer uten hjertesvikt kunne være assosiert med økt dødelighet, men denne assosiasjonen forsvant etter korreksjon for at digoksin i studien i stor grad ble gitt til pasienter som utviklet hjertesvikt. Randomiserte studier foreligger ikke.

### **Farmakokinetikk**

Digitalisglykosidene skiller seg fra hverandre ved forskjeller i absorpsjon, metabolisme, utskilleleshastighet og virkningstid, se Tabell 6 [Tabell 6 Digitoksin og digoksin. Farmakokinetikk](#). Forskjellene skyldes at digitoksin er mer lipidløselig enn digoksin.

Digoksin virker noe raskere enn digitoksin både peroralt og intravenøst og har normalt vesentlig kortere virkningstid. Absorpsjonen er ufullstendig og kan variere (påvirkes av mat og av en rekke andre legemidler, bl.a. noen antibiotika som kan gi økt biotilgjengelighet pga. nedsatt bakteriell nedbrytning i tarmen). Gjenspeiles i variabel biotilgjengelighet. Digoksin utskilles vesentlig uomodannet gjennom nyrene, avhengig av nyrefunksjonen. Overdosering synes å være vanligere enn ved bruk av digitoksin, men effektene forsvinner raskere etter seponering (unntatt ved uttalt nyresvikt).

### **Indikasjoner**

Atrieflimmer/-flutter med rask ventrikkelfrekvens, spesielt ved samtidig hjertesvikt. Akutt og kronisk hjertesvikt, også ved sinusrytme. Ved kronisk hjertesvikt er digitalisering indisert som tilleggsbehandling hos pasienter med ejsjonsfraksjon < 40 % hvis pasienten har symptomer til tross for optimal behandling med ACE-hemmer (ev. AT1-reseptorantagonist), betareseptorantagonist og aldosteronantagonist.

### **Dosering og administrasjon**

Pasienter med kronisk hjertesvikt (spesielt eldre) som settes på digoksin utenfor sykehus, kan gis antatt vedlikeholdsdose fra starten av for å unngå misforståelser. Full effekt oppnås da etter ca. 1 uke. For å oppnå full

effekt tidligere kan man gi metningsdose i løpet av kortere tid før man går over til vedlikeholdsdose. For å oppnå de lave serumkonsentrasjoner som nå anbefales, må både metningsdose og vedlikeholdsdose være ca. halvparten av dosene som tidligere har vært vanlig. Serumkonsentrasjonsbestemmelse er hjelpemiddel til individuell dosering med minst mulig risiko.

## Overdosering

Se G12 D (G12.5.4)

## Bivirkninger

De fleste er gastrointestinale (anoreksi, kvalme, brekninger, ev. smerter), nevrologiske/psykiske (tretthet, svimmelhet, tåkesyn, endret fargesyn, kramper, forvirring) og kardiale. De vanligste kardiale bivirkninger er ventrikulære ekstrasystoler (multifokale, bigemini) og ektopisk junctional takykardi hos voksne og SA-blokk hos barn. Hyppigheten øker ved hypokalemi og hypomagnesemi (kombinasjon av digitalis og diuretika). Ventrikkeltakykardi, ventrikkelflimmer og AV-blokk grad II og III sees relativt sjelden. Ved toksiske doser kan betydelig vasokonstriksjon forekomme.

De fleste bivirkninger skyldes overdosering, de forsvinner ved reduksjon av dosen eller forbigående seponering, uten at ytterligere behandling er påkrevet. Ved mistanke om overdosering er bestemmelse av serumkonsentrasjonen nyttig. Pasienter med alvorlige overdoseringssymptomer bør legges inn i sykehus. Serumkonsentrasjonen må følges.

Ved livstruende intoksikasjoner finnes det tilgjengelig digitalisbindende antistoffer som raskt kan binde høye konsentrasjoner av fritt digoksin i plasma og øke den renale utskillelse. (Se antidotlisten i G12 [Digitalisantistoff \(G12.3\)](#).)

Gynekomasti hos menn kan sees (digitalisglykosidene har en viss kjemisk likhet med østrogen).

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Ingen holdepunkter for fosterskade. *Amming:* Overgang av digoksin til morsmelk er liten (opplysninger om digoksin mangler). Kan brukes av ammende.

## Forsiktighetsregler

Dosene av digitalis bør reduseres (økt arytmi fare!) ved akutt hjerteinfarkt, myokarditt, hypotyreose, arteriell hypoksemi (kroniske lungelidelser) og ved elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hypomagnesemi, hyperkalsemi); for digoksin også ved nedsatt nyrefunksjon (inkludert aldersfysiologisk). Forsiktighet ved SA- eller AV-blokk grad 1, anfall med ventrikkeltakykardi og ved mistanke om hypertrofisk (obstruktiv) kardiomyopati. Hos eldre bør oppstart med digoksin ofte skje langsommere og med lavere doser enn hos yngre voksne. Premature, nyfødte og barn med kronisk arteriell hypoksemi har økt følsomhet for digitalis. Oppstart med digoksin bør derfor skje langsomt, og dosene individualiseres (se nedenfor). Ved enkelte medfødte hjertefeil kan digitalis alene øke utløpsstenosen fra høyre eller venstre ventrikkel og må brukes med stor forsiktighet (spesialistoppgave). Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

## Kontraindikasjoner

Må ikke gis til pasienter med WPW-syndrom og preeksitert atrieflimmer pga. risiko for økt overledning gjennom aksessorisk ledningsbunt med meget rask ventrikkelaksjon og fare for ventrikkelflimmer, eller ved AV-blokk grad 2-3.

## Kontroll, oppfølging

Bestemmelse av plasmakonsentrasjoner av digoksin er nyttig for å oppnå optimal dosering generelt og særlig hos pasienter med vedvarende terapivikt, ved mistanke om bivirkninger, doseringsslurv eller overdosering, hos pasienter hvor høy dose synes å være påkrevet og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Nyere bearbeidelser av relasjonen mellom langtidseffekter og serumkonsentrasjoner har ført til at det nå anvendes betydelig lavere terapeutisk konsentrasjonsområde enn det som tidligere var vanlig: Terapeutiske område er 0,6–1,2 nmol/l. Dette er basert på effekter vist for digoksin hos hjertesviktpasienter med sinusrytme. Det er gode grunner til å anta at dette også gjelder for atrieflimmer.

## Informasjon til pasient

Presiser doseringen. Ved bivirkninger (kvalme, redusert appetitt, gulsyn etc.), kontakt lege.

## L8.11.1.1. Digoksin

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **overgang fra digitoksin til digoksin, egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, Kontraindikasjoner, kontroll, oppfølging** samt informasjon til pasient, se ...

## Farmakokinetikk

Se ovenfor og Tabell 6 [Tabell 6 Digitoksin og digoksin. Farmakokinetikk.](#)

## Dosering og administrasjon

NB! Reduksjon av vedlikeholdsdose ved nedsatt nyrefunksjon. Doseringen er noe lavere ved intravenøs enn ved peroral bruk (ca. 2/3). Intravenøs injeksjon må skje langsomt, ikke over 50 µg/minutt hos voksne, 5–10 µg/minutt hos mindre barn. Hos den enkelte pasient vil serumkonsentrasjonen ved «steady state» være proporsjonal med vedlikeholdsdosen forutsatt at nyrefunksjonen er konstant.

- *Voksne:*
  - Intravenøst: Innledning: 0,5–1,0 mg fordelt på 3 doser i løpet av 12 timer. Vedlikehold: 0,04–0,165 mg per døgn fordelt på 2 doser
  - Peroralt: Innledning: 0,5–1,0 mg fordelt på 3 doser første døgn (f.eks. 0,25 mg x 3). Vedlikehold: 0,0625–0,25 mg fordelt på 1–2 doser
- *Barn:* Usikkert om og ev. hvordan den nye kunnskapen om behandling av voksne skal anvendes for barn. Ved parenteral digitalisering gis 1/2 døgndose initialt, 1/4 etter 6 timer og 1/4 etter 12 timer (raskere digitalisering ved alvorlig svikt, metningsdose: 2–7 år 30 µg/kg; 7–14 år: 20 µg/kg). Ved lett svikt kan det startes umiddelbart med peroral vedlikeholdsdose: 2–7 år: 8–18 µg/kg; 7–14 år: 6–12 µg/kg. Doseringen må individualiseres. Bør legges opp i samråd med barneavdeling. Se forøvrig akuttsveileder i pediatri ([www.barnelegeforeningen.no](http://www.barnelegeforeningen.no)).

## Overdosering

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

## Forsiktighetsregler

Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

## Kontroll og oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

### Digoxin DAK 2care4 ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Digoksin: 62.5 mikrog	100 stk	C	b	277,20

### Digoxin Orifarm Orifarm Healthcare A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Digoksin: 62.5 mikrog	100 stk	C	b	277,20
Tablett	Digoksin: 250 mikrog	100 stk	C	b	277,20

### Digoxin dak Takeda

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Digoksin: 62.5 mikrog	100 stk	C		–

### Digoxine native alle Teofarma

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, oppløsning	Digoksin: 5 mikrog	60 ml	C		–



**Lanoxin** Aspen

Godkjenningssøkt. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Digoksin: 0.5 mg	5x2 ml	C		–

**Lanoxin PG** Aspen

Godkjenningssøkt. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, oppløsning	Digoksin: 50 mikrog	60 ml	C		–

**L8.11.1.2. Digitoksin**

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **overgang fra digitoksin til digoksin, egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler, Kontraindikasjoner, kontroll, oppfølging** samt informasjon til pasient, se ...

Legemidlet er avregistrert (2011), men ved særskilte behov kan det søkes om godkjenningssøkt og om individuell refusjon.

**Farmakokinetikk**

Se ovenfor ... og Tabell 6 [Tabell 6 Digitoksin og digoksin. Farmakokinetikk.](#)

**Dosering og administrasjon**

Doseringen er den samme ved intravenøs og peroral bruk. Langsom intravenøs injeksjon; hos voksne ikke over 0,1 mg/minutt, hos barn vesentlig langsommere (10–20 µg/minutt). Hos den enkelte pasient er plasmakonsentrasjonen ved «steady state» proporsjonal med vedlikeholdsdosen.

- *Voksne:*
  - Innledning: 0,1 mg × 2 i 2–3 dager eller 0,150 mg × 2 i 2 dager
  - Hurtig digitalisering: 0,5–0,6 mg intravenøst fordelt på 2–3 doser med 2–6 timers intervall
  - Vedlikehold: Vanligvis 0,05 mg daglig, ev. med 1–2 doseringsfrie dager i uken
- *Barn:* Dosenivå er mindre avklart enn hos voksne. Man vet ikke om og ev. hvordan den nye kunnskapen om behandling av voksne skal anvendes for barn. Individualiseres.
  - Innledning: 15–20 µg/kg kroppsvekt fordelt på flere doser over 12–24 timer
  - Vedlikehold: 2–3 µg/kg/dag

Bør legges opp i samråd med barneavdeling.

**Overdosering**

Se G12 D (G12.5.4)

**Forsiktighetsregler**

Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk.](#)

**Kontroll og oppfølging**

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

**Digimerck pico** Merck (2)

Godkjenningssøkt. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Digitoksin: 0.05 mg	100 stk	C		–

## L8.12. Andre hjertestimulerende midler

Publisert: 25.01.2017

### L8.12.1. Levosimendan

Publisert: 25.01.2017

#### Egenskaper

Levosimendan har flere virkningskomponenter som synes å oppstå ved til dels ulike virkningsmekanismer. Levosimendan øker hjertets kontrakjonskraft, fremkaller en viss økning i hjertefrekvensen og gir en kombinert arteriell og venøs vasodilatasjon. Kontrakjonskraften har vært antatt å øke ved at levosimendan øker myofilamentenes følsomhet (sensitivitet) for intracellulært kalsium ved en kalsiumavhengig binding av levosimendan til troponin C, dvs. at bindingen opphører i diastolen når intracellulær kalsiumkonsentrasjon er lav. Levosimendan gir derfor ingen forsinkelse av hjertemuskelens relaksasjon eller økning av diastolisk tensjon. En slik mekanisme vil øke kontraktsjonen uten at den systoliske økningen av intracellulært kalsium forsterkes, og hjertet trenger derfor ikke ekstra energi til å transportere kalsium. Levosimendan hemmer dessuten ett av enzymene (fosfodiesterase) som nedbryter cAMP. Dette kan være en årsak til økningen av hjertefrekvensen. Denne mekanismen synes å bidra betydelig til den inotrope effekten, særlig ved samtidig betareseptorstimulering. I så fall vil det medføre økt systolisk kalsium intracellulært. Nyere studier indikerer at fosfodiesterasehemning kan være viktigere enn økningen i kalsiumsensitivitet. Dette er vist både for levosimendan og aktiv metabolitt. Vasodilatasjonen skyldes åpning av ATP-avhengige kaliumkanaler i årenes glatte muskelceller. Denne effekten gir også økt koronargjennomblødning. Levosimendan aktiverer også kaliumkanaler i mitokondriene i hjertemuskelcellene. Dette bidrar til en mulig beskyttende effekt av levosimendan på hjertemuskelcellene og at levosimendan kan ha antistunning, antiinflammatoriske og antiapoptotiske virkninger. Levosimendan reduserer sviktsymptomer ved akutt og dekompensert hjertesvikt, øker minuttvolumet og bedrer en rekke hemodynamiske og nevrohumorale parametre ved korttidsinfusjon hos pasienter med dekompensert hjertesvikt. Blant annet senkes lungekarmotstanden effektivt ved høyre ventrikkelsvikt. Hjertets oksygenforbruk øker ikke signifikant. Kontrollerte studier har imidlertid ikke vist sikker effekt på mortalitet hverken sammenlignet med dobutamin eller placebo.

#### Farmakokinetikk

Metaboliseres fullstendig og hovedsakelig ved konjugering til syklisk eller N-acetylerert cysteinylglycin og cysteinkonjugater. En metabolitt er aktiv. Acetyleringsgraden er genetisk bestemt. Halveringstiden for levosimendan er ca. 1 time, for aktiv metabolitt ca. 80 timer. Eliminasjonen kan være redusert ved nedsatt leverfunksjon. Utfyllende farmakokinetiske data for aktiv metabolitt mangler. Den aktive metabolitten når maksimal plasmakonsentrasjon ca. 48 timer etter avsluttet 24-timers infusjon, og effektene kan vare opp til 7–9 dager.

#### Indikasjoner

Korttidsbehandling av akutt dekompensert alvorlig hjertesvikt (akutt hjertesviktsyndrom). Bør kun brukes som tilleggsterapi i situasjoner hvor konvensjonell terapi ikke er tilstrekkelig og det er behov for inotrop støtte. Kan da brukes istedenfor dobutamin.

#### Dosering og administrasjon

Kun til bruk i sykehus. Finnes som konsentrat til infusjonsvæske og skal fortynnes før perifer eller sentralvenøs infusjon gis. Laddningsdose: 6–12 µg/kg gitt over 10 minutter. Deretter 0,1 µg/kg/min. Hvis systolisk blodtrykk er lavt (< 90–95 mm Hg) droppes laddningsdosen, og en går rett på vedlikehold. I dag brukes laddningsdosen sjelden, dette reduserer faren for utvikling av hypotensjon under oppstart. Pasienten bør være optimalisert med tanke på væskebalanse (unngå hypovolemi) før oppstart. Effekten vurderes etter 30–60 minutter, og infusjonshastigheten justeres ev. (0,05 µg/kg/min til maksimum 0,2 µg/kg/min). Anbefalt infusjonsvarighet er 24 timer. Ingen dosejustering nødvendig hos eldre. Kan kombineres med noradrenalin ved bruk hos hypotensive pasienter. På grunn av svært lang halveringstid for aktiv metabolitt vil en vanligvis ikke gjenta behandling før det er gått 3–4 uker.

#### Overdosering

Se G12 L (G12.5.12)

#### Bivirkninger

De vanligste bivirkninger er hypotensjon og hodepine. Det er rapportert atrieflimmer, takykardi, ventrikulære arytmier og i sjeldne tilfeller myokardiskemi. Hypotensjon og takykardi opptrer hyppigst ved høye doser og

infusjon lengre enn 24 timer. QT-forlengelse, fall i hemoglobin, hypokalemi, svimmelhet, kvalme, oppkast. De fleste bivirkninger opptrer under selve infusjonen, noen først etter endt infusjon.

### Graviditet, amming

*Graviditet:* Klinisk erfaring mangler. Dyreforsøk har vist embryotoksisk effekt. *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler.

### Forsiktighetsregler

Forsiktighet ved moderat reduksjon i nyre- og/eller leverfunksjon. Betydelig nedsatt nyrefunksjon kan føre til økte konsentrasjoner av den aktive metabolitten med mer uttalt og forlenget økning av hjerterefrekvensen og blodtrykksfall. Ev. hypokalemi og hypovolemi korrigeres før start av behandling. Forsiktighet hos pasienter med alvorlig hypotensjon (spesialistbehandling under nøye monitorering). Forsiktighet i kombinasjon med andre vasodilaterende legemidler og hos pasienter med pågående iskemisk kardiovaskulær sykdom og anemi, takykardi, atrieflimmer med rask ventrikkelfrekvens, med langt QT-intervall eller behandlet med legemidler som kan forlenge QT-tiden. Alvorlig arytmi må behandles først. Bør ikke brukes til barn og unge under 18 år.

### Kontraindikasjoner

Alvorlig hypotensjon og takykardi. Tidligere «torsades de pointes»-arytmi. Uttalt mekanisk obstruksjon som påvirker ventrikkelfylling og/eller -tømming. Høygradig aortastenose. Alvorlig lever- og/eller nyresvikt. Overfølsomhet for levosimendan.

### Kontroll, oppfølging

Hemodynamisk overvåkning. Serum-kalium kontrolleres. For pasienter med moderat reduksjon i nyre- eller leverfunksjon, overvåkning over flere dager.

#### Levosimendan Kalceks AS Kalceks

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Levosimendan: 2.5 mg	5 ml	C		8 962,30

#### Simdax Orion Corporation - Espoo

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Levosimendan: 2.5 mg	5 ml	C		8 962,30
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Levosimendan: 2.5 mg	4×5 ml	C		35 740,50

## L8.13. Antiarytmika

Publisert: 25.01.2017

### Egenskaper

Antiarytmika påvirker ionestrømmer over cellemembranen direkte eller indirekte. Legemidlene klassifiseres på grunnlag av hvilke reseptorer de påvirker, hvilke ionestrømmer/ione kanaler de modifiserer og hvilken effekt de har på aksjonspotensialet. Elektrofysiologiske effekter som i visse situasjoner virker antiarytmisk, kan i andre situasjoner skape eller forverre arytmier, det vil si at mange antiarytmika også har proarytmisk effekt. Dette representerer et betydelig problem og begrenser den kliniske bruk av antiarytmika. Noen legemidler (f.eks. psykofarmaka) som brukes primært på andre indikasjoner, kan også ha antiarytmisk eller proarytmisk effekt på hjertet. Det bemerkes at ingen antiarytmika, utenom enkelte betablokkere, er vist å øke overlevelse eller forhindre plutselig hjertedød. Inndelingen i fire klasser er mangelfull da flere av legemidlene har egenskaper som hører inn under ulike klasser.

## L8.13.1. Antiarytmika klasse Ia

Publisert: 25.01.2017

### Forsiktighetsregler

Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

### L8.13.1.1. Disopyramid

Publisert: 25.01.2017

Se også [Antiarytmika](#)

#### Egenskaper

Klasse Ia-antiarytmika er middels sterke natriumkanalblokkere. Eneste registrerte preparat er disopyramid, som også blokkerer kaliumkanaler, reduserer automati (spontane aksjonspotensialer i hjertemuskelcellene) og impulsledningshastighet i myokard og nedsetter tendensen til ektopiske arytmier. Disopyramid øker varigheten av aksjonspotensialet og kan gi alvorlige ventrikulære arytmier og blodtrykksfall ved overdosering, proarytmisk effekt (forlenget QT-intervall med polymorf ventrikkeltakykardi, «torsades de pointes»). Disopyramid har antikolinerg effekt og kan gi frekvensøkning og økt AV-overledning ved atrieflimmer og flutter. Myokards kontraktile kraft reduseres (negativ inotrop effekt).

#### Farmakokinetikk

Disopyramid metaboliseres delvis i leveren ved CYP3A4. Aktiv hovedmetabolitt. Ca. 75 % av peroralt tilført dose utskilles via nyrene som aktiv substans. Se for øvrig Tabell 7 [Tabell 7 Antiarytmika. Farmakokinetikk](#).

#### Indikasjoner

Brukes i dag lite og bare på spesielle indikasjoner. Alternativ som profylakse mot anfall av atrieflimmer (men kan bidra til å øke ventrikkelfrekvensen ved anfall med atrieflimmer). Arytmiprofylakse og anfallsbehandling ved atrioventrikulær reentrytakykardi (WPW-syndrom) hvis annen behandling ikke er aktuell (kan brukes til konvertering av preeksitert atrieflimmer). Profylakse mot residiv av ventrikulære arytmier (sjelden aktuelt).

#### Dosering og administrasjon

- Parenteralt:* (intravenøst) Bør bare gis hvis rask effekt er nødvendig. Innledning: 100–150 mg (2 mg/kg kroppsvekt) i løpet av 5 minutter, ev. gjentatt etter 15–30 minutter. Vedlikehold: Infusjon: 0,25–0,5 mg/minutt
- Peroralt:* 100–200 mg × 3–4 eller depottabletter 150–300 mg × 2

Ved overgang fra parenteral til peroral behandling kan ev. infusjon og tabletter gis parallelt i starten. Infusjonen reduseres til det halve etter 12 timer og seponeres etter 18 timer. Kontroll av plasmakonsentrasjonen kan være nyttig. Behandlingen bør startes og følges opp av lege som har erfaring i diagnostikk og behandling av hjerterytmeforstyrrelser.

#### Overdosering

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

#### Bivirkninger

Ved overdosering kan alvorlig hjertesvikt eller sjokk (negativ inotrop effekt), ledningsforstyrrelser og alvorlige ventrikulære arytmier opptre. Forelengt QT-intervall. AV-overledningshastigheten påvirkes lite. Kvalme og brekninger opptre relativt hyppig, diaré. Den antikolinerge effekten kan gi munntørhet, synsforstyrrelser, vannlatningsbesvær og tarmatoni. (Forsiktighet hos pasienter med glaukom og prostatabesvær tilrådes.) Agranulocytose, intrahepatisk kolestase og hemmet jodopptak i skjoldbruskkjertelen er også beskrevet ved langtidsbehandling. Hypoglykemi er beskrevet.

#### Graviditet, amming

*Graviditet:* Opplysninger vedrørende graviditet mangler. *Amming:* Overgang til morsmelk er liten til moderat. Observer barnet for antikolinerge effekter.

#### Forsiktighetsregler

Forsiktighet (dosereduksjon eller økte doseintervaller) ved alvorlig hjerte-, nyre- eller leversvikt. Skal bare gis til sirkulatorisk stabile pasienter. Forsiktighet anbefales hos pasienter med astma, tidligere forlenget QT-tid eller

bruk av andre legemidler som forlenger QT-tiden. Obs antikolinergere effekter (risiko ved trangvinklet glaukom, urinretensjon, forverring av myasthenia gravis)

### Kontraindikasjoner

Bør ikke gis til pasienter med sinusknutedysfunksjon, AV-blokk grad II–III (med mindre pacemaker er innlagt). Dekompensert hjertesvikt. Akutt hjerteinfarkt. Hypotensjon.

### Kontroll og oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

#### Ritmodan Retard Sanofi

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Disopyramid: 250 mg	20 stk	C		–

#### Rythmodan LP Sanofi-aventis

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Disopyramid: 250 mg	20 stk	C		–

## L8.13.2. Antiarytmika klasse Ib

Publisert: 25.01.2017

### Forsiktighetsregler

Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#)

Se også [Antiarytmika](#)

### Egenskaper

Klasse Ib-antiarytmika er svake natriumkanalblokkere. Reduserer automati og tendensen til ventrikulære arytmier. Reduserer aksjonspotensialets varighet. Har særlig effekt i iskemisk vev og ved økt hjertefrekvens. Påvirker tilsynelatende impulsoverledningen og myokardkontraktiliteten lite, men profylaktisk bruk har vært forbundet med økt dødelighet hos pasienter med akutt hjerteinfarkt og brukes ikke lenger i dag. Proarytmiske effekter samt bradykardi og asystole har vært beskrevet. Lidokain (parenteralt) og meksiletin (peroralt) er alternativer til pasienter med residiverende, alvorlig ventrikulær arytmi som ikke responderer på eller ikke tolererer amiodaron.

### Indikasjoner

Behandling av alvorlig, refraktær, residiverende ventrikulær arytmi som et alternativ når annen behandling (elektrokonvertering, iskemibehandling, ev. bradypacing, amiodaron, betareseptorantagonist, magnesium) mislykkes. Brukes i liten grad i dag.

### Bivirkninger

Hjertesvikt, blodtrykksfall og bradykardi forekommer ved intravenøs administrasjon. Kvalme, brekninger, tremor, svimmelhet, dysartri, nystagmus, parestesier, døsigheit, ataksi, kramper og forvirringstilstander (relativt hyppig) kan opptre ved overdosering, forsvinner ved dosereduksjon eller kortvarig seponering.

### Graviditet, amming

*Graviditet:* Begrenset klinisk erfaring. *Amming:* Overgangen til morsmelk er liten. Kan brukes av ammende.

### Forsiktighetsregler

Forsiktighet (reduerte doser eller lengre doseintervall) hos pasienter med alvorlig hjerte-, lever- eller nyreinsuffisiens eller med myasthenia gravis. Leverenzymen bør kontrolleres etter oppstart av behandling.

### Kontraindikasjoner

Skal ikke gis til pasienter med alvorlig sinusknutedysfunksjon, AV-blokk grad II–III (med mindre pacemaker er innlagt) eller pasienter i kardiogent sjokk. Kjent overfølsomhet for lokalanestetika av amidtypen (lidokain).

## L8.13.2.1. Lidokain

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler** samt **kontraindikasjoner**, se [Antiarytmika klasse Ib](#)

Se også [Lidokain \(L22.1.1.3\)](#)

### Farmakokinetikk

Lidokain gjennomgår førstepassasjemetabolisme i leveren og egner seg derfor ikke til peroral bruk. Eliminering ved metabolisme, hovedsakelig ved CYP1A2, men også CYP3A4. To av metabolittene har aktivitet som er lavere enn modersubstansen. Utskilles via nyrene, hovedsakelig metabolisert. Mengden av umetabolisert substans øker ved surgjøring av urinen. Se for øvrig Tabell 7 [Tabell 7 Antiarytmika. Farmakokinetikk](#).

### Dosering og administrasjon

Kan bare gis parenteralt.

#### a) *Voksne:*

- a) Innledning: 1–2 mg/kg kroppsvekt (50–100 mg) intravenøst i løpet av 2–3 minutter. Kan gjentas hvert 5. minutt til en totaldose på 300 mg (se T8.3.2 Hjerteinfarkt, ventrikkeltakykardi ...)
- b) Vedlikehold: 2–4 mg/minutt. Ny innledningsdose ved ev. justering til høyere dose. Dosereduksjon (økt plasmahalveringstid) ved hjerte- og leverinsuffisiens.

- b) *Barn:* 1–2 mg/kg kroppsvekt initialt. Kan gjentas 1–2 ganger med 5–10 minutters intervall. Kontinuerlig infusjon 20–40 µg/kg kroppsvekt/minutt.

### Overdosering

Se G12 [L \(G12.5.12\)](#)

### Kontroll, oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

**Lidocaine hydrochloride** Fresenius Kabi Norge AS  
**Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.**

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Infusjonsvæske, oppløsning	Lidokain: 0.4 %	500 ml	C		–

**Xylocard** AstraZeneca (2)  
**Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.**

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Lidokain: 20 mg	5×5 ml	C		–

## L8.13.2.2. Meksiletin

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, bivirkninger, graviditet, amming, forsiktighetsregler** samt **kontraindikasjoner**, se [Antiarytmika klasse Ib](#)

### Farmakokinetikk

Meksiletin metaboliseres i stor grad i leveren ved CYP2D6 og delvis ved CYP1A2. Inaktive metabolitter. Utskillelsen av umetabolisert substans via nyrene øker ved surgjøring av urinen. Se for øvrig Tabell 7 [Tabell 7 Antiarytmika. Farmakokinetikk](#).

### Dosering og administrasjon

Startdose vanligvis 200 mg x 3. Dosejustering opp eller ned etter effekt, maksimal døgndose 1200 mg.

**Overdosering**

Se G12 M (G12.5.13)

**Dopital** Macure Pharma ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, hard	Meksiletin: 50 mg	100 stk	C		2 828,50
Kapsel, hard	Meksiletin: 200 mg	100 stk	C		11 205,30

**Mexiletine teva** Teva Pharmaceuticals

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, hard	Meksiletin: 150 mg	100 stk	C	h	–
Kapsel, hard	Meksiletin: 200 mg	100 stk	C	h	–
Kapsel, hard	Meksiletin: 250 mg	100 stk	C	h	–

**Namuscla** Lupin (Europe) Limited

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, hard	Meksiletin: 167 mg	100 stk	C	h	70 492,80

**L8.13.3. Antiarytmika klasse Ic**

Publisert: 25.01.2017

Se [Antiarytmika](#)**Egenskaper**

Klasse Ic antiarytmika kjennetegnes ved å være kraftige blokkere av de raske natriumkanaler. Diskriminerer ikke mellom skadet og normalt myokard. Reduserer impulsledningshastigheten i atrier, AV-knuten, His-Purkinje-systemet og aksessoriske ledningsbaner. Øker bredden av QRS-komplekset. Gir liten forsinkelse av repolariseringen (dvs. liten økning av aksjonspotensialets varighet) og mindre risiko for forlenget QT-intervall (med «torsades de pointes» ventrikkeltakykardi) enn disopyramid. Kan likevel ha proarytmisk effekt og fremkalle ventrikulære arytmier. Har ingen antikolinerg effekt.

**L8.13.3.1. Flekainid**Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 24.10.2023Se oppdatert [SPC](#) 01.03.2022, samt [Antiarytmika klasse Ic](#)**Egenskaper**

Klasse Ic antiarytmikum med klassekarakteristiske egenskaper (kraftige blokkere av de raske natriumkanaler). Selv om det ikke forandrer varigheten av aksjonspotensialet i myokard, gir det en markert forkortning av aksjonspotensialet i Purkinjefibrene. Dette gir en elektrisk heterogenitet som kan bidra til å skape arytmier. Det kan skje selv om plasmakonsentrasjonen er i terapeutisk nivå. Effekten av flekainid er ikke frekvensavhengig. Kan redusere atriefrekvensen og gi 1:1-overledning med svært rask ventrikkelaksjon hos pasienter med atrieflutter. Flekainid kan heve stimuleringsterskelen ved pacemakerbehandling. Myokards kontraksjonskraft kan nedsettes (moderat negativ inotrop effekt), dette har særlig betydning hos pasienter med svekket venstre ventrikkelfunksjon. Skal ikke gis til slike pasienter eller pasienter med tidligere gjennomgått hjerteinfarkt da dette medfører økt mortalitet.

**Farmakokinetikk**

Biotilgjengeligheten av depotkapsler er 70–95 %.

Metaboliseres i stor grad i leveren ved [CYP2D6](#). Se [PharmGKB ID 1183621726](#) for implikasjoner for de vanligste haplotypers alleler. Se også UpToDate Overview of pharmacogenomics [CYP2D6 variants](#). Pga. uttalt

genetisk polymorfisme, med pt nær **15000 diplotyper** med forskjellig enzymaktivitet, tilrådes måling av serum- ev. plasmakonsentrasjon for medikamenter som metaboliseres via CYP2D6.

Svakt aktiv hovedmetabolitt. Utskilles via nyrene, 10–50 % umetabolisert. Halveringstiden kan øke betydelig ved hjerte-, lever- og nyresvikt. Lavere renal utskillelse og lengre halveringstid ved alkalisk enn ved surgjort urin. Merk at flekainid har et relativt smalt terapeutisk vindu (200-1000ng/mL), se **KNMP Pharmacogenetics Working Group**.

Se for øvrig Tabell 7 [Tabell 7 Antiarytmika. Farmakokinetikk](#).

## Indikasjoner

Konvertering av nyoppstått atrieflimmer hos ellers hjertefriske pasienter uten tegn til hjertesvikt. Profylakse mot residiv av atrieflimmer hos pasienter uten tegn til koronarsykdom eller hjertesvikt. Bør vanligvis kombineres med en betareseptorantagonist. Alternativ ved behandling av supraventrikulær takykardi (inkludert atrieflutter) og profylakse mot residiv av slike arytmier. Velegnet ved akuttbehandling av preeksitert atrieflimmer ved WPW-syndrom og ved residivprofylakse hos pasienter med WPW-syndrom. Profylakse mot residiv av alvorlige ventrikulære arytmier (svært lite brukt på denne indikasjonen, bare i spesielle tilfeller).

## Dosering og administrasjon

Initiering av behandling med flekainidacetat og doseendringer bør foretas på sykehuset under EKG-overvåkning og kontroll av plasma ev serumnivået. Den kliniske avgjørelsen om å initiere flekainidbehandling skal tas i samråd med en spesialist.

- a) *Parenteralt* (intravenøst): Gis hvis rask effekt er nødvendig.
  - a) Innledning: 1–2 mg/kg kroppsvekt (maksimalt 150 mg) i løpet av 5–10 minutter.
  - b) Vedlikehold: Infusjon 1,5 mg/kg kroppsvekt/time den første timen, deretter 0,1–0,25 mg/kg kroppsvekt/time. Maksimal kumulativ dose de første 24 timer bør ikke overstige 600 mg. Dosen reduseres til det halve hos pasienter med nyresvikt.
- b) *Peroralt*: Initialt 50–100 mg × 2, kan økes til 150–200 mg × 2 hos pasienter uten hjerte-, nyresvikt. Ved overgang fra parenteral til peroral behandling kan infusjonsdosen reduseres til 60 % etter 1 time, til 30 % etter 2 timer og seponeres 3 timer etter at første perorale dose er gitt. Ved langtidsbehandling bør plasmakonsentrasjonen kontrolleres (terapeutisk nivå: 0,5–1,5(2,0) µmol/l).

## Overdosering

Overdosering av flekainid er en potensielt livstruende medisinsk akutsituasjon. Økt følsomhet for legemidlet og plasmanivåer over terapeutisk nivå kan også skyldes legemiddelinteraksjon (se pkt. 4.5).

Ingen spesifikk antidot er kjent. Det finnes ingen kjent metode for å fjerne flekainid raskt fra systemet. Hemodialyse og hemoperfusjon er uten effekt.

Se [SPC](#) og [G12 F \(G12.5.6\)](#)

## Bivirkninger

Kan utløse hjertesvikt hos pasienter med nedsatt myokardfunksjon og AV-blokk hos pasienter med svekket ledningssystem. Kan gi intraventrikulær ledningsforstyrrelse. Kan utløse ventrikulær arytmi (proarytmisk effekt), særlig ved overdosering. Andre bivirkninger er uskyldige og som oftest doseavhengige. De vanligste er svimmelhet, synsforstyrrelser, hodepine, kvalme og brekninger. Toksik leveraffeksjon (økning av leverenzymmer) er beskrevet.

## Graviditet, amming

*Graviditet*: Begrenset klinisk erfaring. Dyreforsøk har vist økt forekomst av skjelettmisdannelser. *Amming*: Overgangen til morsmelk er moderat. Kan brukes av ammende.

## Forsiktighetsregler

Økt proarytmisk effekt ved strukturell hjertesykdom. Pasienter bør få undersøkt hjertefunksjonen (ekkokardiografi, ev. MR cor) før oppstart. Bør brukes med forsiktighet hos pasienter med grenblokk. Flekainid kan heve stimuleringssterskelen ved pacemakerbehandling og bør gis med forsiktighet til pasienter med midlertidig eller permanent pacemaker. Kan gi 1:1 AV-overledning med rask ventrikelaksjon hos pasienter med atrieflutter. Bør derfor ikke gis til slike pasienter utenfor sykehus. (Hvis det likevel er nødvendig, bør behandlingen kombineres med et middel som bremser AV-overledningen som fortrinnsvis betareseptorantagonist, alternativt verapamil eller diltiazem). Av samme årsak bør anfallsprofylakse ved atrieflimmer/flutter alltid kombineres med (fortrinnsvis) betareseptorantagonist. Ved hjerte-, lever- og nyresvikt forlenges plasmahalveringstid opp til 50 timer eller mer. Doseintervallene bør derfor økes og vedlikeholdsdosen reduseres. Pasienter med hjertesvikt må sviktbehandles, elektrolyttforstyrrelser korrigeres og alternativ



behandling vurderes før behandling med flekainid startes (vanligvis kontraindisert). Forsiktighet anbefales hos pasienter med myasthenia gravis. Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

### Kontraindikasjoner

Bør ikke gis til pasienter med AV blokk grad II–III eller sinusknutedysfunksjon. Skal ikke gis ved alvorlig hjertesvikt/kardiogent sjokk. Risikoen for proarytmisk effekt er økt hos pasienter med koronarsykdom og svekket myokardfunksjon. Flekainid bør derfor ikke brukes hos slike pasienter.

### Kontroll, oppfølging

Kontroll av serumkonsentrasjon anbefales ved langtidsbehandling.

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

#### Flekainid Sandoz Sandoz - København

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Flekainid: 100 mg	20 stk	C	b	141,80
Tablett	Flekainid: 100 mg	100 stk	C	b	313,90

#### Fleiderina

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotkapsel, hard	Flekainid: 200 mg	30 stk	C		–

#### Flekainid SA Sykehusapotekene HF

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur	Flekainid: 5 mg	100 ml	C		–
Mikstur	Flekainid: 10 mg	250 ml	C		–
Mikstur	Flekainid: 10 mg	100 ml	C		–

#### Tambocor Viatri AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Flekainid: 10 mg	5×15 ml	C	b	413,80
Tablett	Flekainid: 100 mg	20 stk	C	b	141,80
Tablett	Flekainid: 100 mg	100 stk	C	b	313,90

#### Tambocor Retard Viatri AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotkapsel, hard	Flekainid: 200 mg	30 stk	C	b	247,-

#### Tambocor Viatri

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Flekainid: 10 mg	5×15 ml	C		–

**Tambocor CR** Mylan Healthcare B.V.

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel med modifisert Flekainid: 200 mg frisetting, hard		60 stk	C		–

**Tambocor Retard** 2care4 ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotkapsel, hard	Flekainid: 200 mg	30 stk	C	b	247,-

## L8.13.4. Antiarytmika klasse II

Publisert: 25.01.2017

Se [Adrenerge betareseptorantagonister](#)

## L8.13.5. Antiarytmika klasse III

Publisert: 25.01.2017

Se også [Antiarytmika](#)For legemiddelomtale av sotalol, se [Sotalol](#)

### Egenskaper

Klasse III-antiarytmika defineres rent deskriptivt ved at de forlenger aksjonspotensialets varighet og øker myokards refraktærperiode. Dette kan skje ved effekter på ulike ionekanaler selv om det har vært antatt at det vanligvis skjer ved blokade av utadrettede kaliumkanaler. Amiodaron og dronedaron som tilhører denne gruppen, har også flere andre virkningskomponenter, og antiarytmika som klassifiseres i andre grupper (bl.a. sotalol), har klasse III-effekten som en av virkningskomponentene. Alle legemidlene i denne gruppen forlenger QT-tiden.

### Forsiktighetsregler

Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

### L8.13.5.1. Amiodaron

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 21.02.2018Se også [Antiarytmika klasse III](#)

### Egenskaper

Klasse III-antiarytmikum som i tillegg til å være en kaliumkanalblokker, også er natriumkanalblokker og en svak kalsiumkanalblokker og dessuten har en viss ikke-konkurrerende antagonistisk virkning på adrenerge alfa- og betareseptorer. Amiodaron inneholder to jodatomer og har kjemisk strukturellighet med tyroksin. Amiodaron gir en markert økning av aksjonspotensialets varighet og forlenger refraktærperioden i alle deler av hjertet. Gir breddeforøkelse av QRS-komplekset. Kan gi blodtrykksfall (intravenøs injeksjon, skyldes delvis løsningsmidlet) og bradykardi, men har i liten grad negativ inotrop effekt. Tolereres derfor vanligvis godt hos pasienter med hjertesvikt og nedsatt venstre ventrikkelfunksjon og er ofte det eneste midlet som kan brukes ved arytmier hos denne pasientgruppen. Bruken begrenses av til dels alvorlige bivirkninger.

### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er variabel, 30–80 % ved peroral tilførsel. Biotilgjengeligheten øker betydelig ved samtidig inntak av mat. Metaboliseres nærmest fullstendig i leveren ved CYP2C8 og CYP3A4. Aktiv hovedmetabolitt. Utskilles hovedsakelig via gallen i feces. Meget stort distribusjonsvolum med høy affinitet til fettvev. Halveringstiden er derfor svært lang, 1–3 måneder ved langtidsbehandling. Farmakokinetikken disponerer for stor grad av interaksjoner. Se for øvrig Tabell 7 [Tabell 7 Antiarytmika. Farmakokinetikk](#). Hemmer CYP1A2, 2C9, 2D6 og 3A4.

## Indikasjoner

Konvertering av nyoppstått atrieflimmer der elektrokonvertering eller annen medikamentell konvertering ikke er aktuelt. Frekvensregulering av atrieflimmer hos pasienter som ikke tolererer annen behandling.

Residivprofylakse ved atrieflimmer/-flutter. Aktuelt som anfallsprofylakse ved paroksyttisk supraventrikulær takykardi hvis annen behandling ikke er effektiv. Konvertering av og profylakse mot ventrikkeltakykardi.

## Dosering og administrasjon

- Innledning:** Avhengig av situasjonen og arytmitype: 400–1200 mg daglig i 1–3 uker. (1200 mg daglig bør ikke gis i mer enn ca. 1 uke). Doser > 400 mg bør fordeles på flere doser i døgnet. Full effekt nås ofte først etter 1–3 uker, selv hvis det gis en initial peroral metningsdose. Når rask effekt ønskes, kan intravenøs infusjon benyttes: 900–1200 mg/24 timer. Kan gis i noen dager før dosen reduseres. Ev. startes med 300 mg intravenøst i løpet av 5–30 minutter. Må kun fortynnes i isoton glukoseoppløsning (ikke saltløsninger) eller gis ufortynnet (se nedenfor).
- Vedlikehold:** 50–400 mg daglig. Den laveste dosen som gir effekt, bør velges da alvorlige bivirkninger er doserelaterte. Oftest er en daglig dose på 200 mg eller lavere tilstrekkelig.
- Residiverende ventrikulær arytmi ved hjerte- og lungeredning (følg behandlingsalgoritme) eller ved behov for akutt legemiddelkonvertering av ventrikkeltakykardi: 300 mg intravenøst som bolus. Gis ufortynnet eller fortynnet i 20 ml 5 % glukose.

Behandlingen bør startes og følges opp av lege som har erfaring i diagnostikk og behandling av hjerterytmeforstyrrelser.

## Overdosering

Se G12 A (G12.5.1)

## Bivirkninger

Er delvis doseavhengige. Alvorlig fibroserende alveolitt og leveraffeksjon med dødelig utgang er beskrevet. Selv om proarytmisk effekt (alvorlig ventrikulær arytmi) kan forekomme med amiodaron, er det sjelden, sannsynligvis pga. de multiple virkningsmekanismene. Fotosensibilisering er vanligste bivirkning. Alle pasienter bør derfor bruke solbeskyttende salve eller krem med maksimal solfaktor og både UVA- og UVB-filter. Ved sterk solesponering kan huden bli varig gråcyanotisk misfarget. Ellers opptrer hypo- eller hypertyreose (pga. en rekke ulike effekter på tyreoidhormoners produksjon, metabolisme og effekter), kvalme, brekninger, tremor, ataksi, korneaavleiringer og perifer polyneuropati ganske ofte.

## Graviditet, amming

**Graviditet:** Begrenset klinisk erfaring. Intrauterin vekstrestriksjon har vært rapportert, men kan skyldes underliggende sykdom og samtidig annen medikasjon. Risiko for utvikling av hypotyreose hos barnet. **Amming:** Overgang til morsmelk er høy. Bruk hos ammende frarådes. Har gitt bradykardi og hypotyreose hos brysternært barn.

## Forsiktighetsregler

Bør ikke gis til pasienter med jodallergi. Før oppstart bør EKG, serum-kalium og TSH kontrolleres. Pasienten bør kontrolleres jevnlig av lege med spesiell erfaring med effekt og bivirkninger av amiodaron. Thyroideafunksjon, EKG og leverenzymmer bør kontrolleres 2–4 ganger i året og lungefunksjon årlig, ev. ved symptomer. Legen bør være spesielt oppmerksom på bivirkninger fra nervesystem, gl. thyroidea, hud og lever. Pasienten bør advares mot soling. Dosen holdes lavest mulig. Oftamologisk undersøkelse ved tegn til uklart eller nedsatt syn. Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

## Kontraindikasjoner

Sinusbradykardi og alle typer AV-blokk med bradykardi eller synkope dersom pasienten ikke har pacemaker. Amiodaronindusert interstitiell pneumonitt/lungefibrose (akuttbehandling over et kort tidsrom kan likevel gis ved livstruende arytmier). Thyroideadysfunksjon (amiodaron kan likevel benyttes ved tyroksinbehandlet hypotyreose).

## Kontroll og oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

### Amiodaron Hameln hameln pharma GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr. Ref.	Pris
Konsentrat til injeksjons-/	Amiodaron: 50 mg	10×3 ml	C	155,10

**Amiodaron Hameln** hameln pharma GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
infusjonsvæske, oppløsning					

**Amiodaron hameln** hameln pharma GmbH

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Amiodaron: 50 mg	10×3 ml	C		–

**Amiodarone aurum** Aurum Pharmaceuticals

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Amiodaron: 30 mg	10 ml	C		–

**Cordarone** Sanofi-aventis Norge (3)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Amiodaron: 100 mg	30 stk	C	b	97,90
Tablett	Amiodaron: 200 mg	30 stk	C	b	106,20

**Cordarone IV** Genzyme

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Amiodaron: 50 mg	6×3 ml	C		–

**L8.13.5.2. Dronedaron**Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 13.03.2018Se også [Antiarytmika klasse III](#)**Egenskaper**

Klasse III-antiarytmikum som er en amiodaron-analog som ikke inneholder jodatomer. Blokkerer flere kaliumkanaler og hemmer dessuten natriumkanaler og kalsiumkanaler. Dronedaron er mer potent enn amiodaron på kaliumstrømmen som styres av muskarine acetylkolinreseptorer. Den kan være av betydning ved genesen av atrieflimmer. Dronedaron har også ikke-konkurrerende antagonistisk effekt på adrenerge alfa- og betareseptorer. De elektrofysiologiske egenskapene ligger nær egenskapene til amiodaron. Forlenger refraktærperioden i alle deler av hjertet. Gir en markert reduksjon av hjertefrekvensen. Har noe vasodilaterende effekt, mens myokards kontraktile kraft påvirkes lite. Gir betydelig mindre påvirkning av tyreoidhormonfunksjonene, sannsynligvis pga. at det ikke inneholder jod. Dokumentert effekt hos pasienter med paroksysmal atrieflimmer, mens pasienter med permanent atrieflimmer eller hjertesvikt kan forverres av dronedaronbehandling.

**Farmakokinetikk**

Høy førstepassasjemetabolisme. Biotilgjengelighet ca. 15 % som kan øke opp til 3–4 ganger ved samtidig matinntak. Metaboliseres i høy grad, hovedsakelig via CYP3A4. Aktiv hovedmetabolitt. Halveringstid for både dronedaron og den aktive metabolitten er ca. 25 timer. Utskilles hovedsakelig i feces.

## Indikasjoner

Vedlikehold av sinusrytme etter vellykket konvertering hos voksne, klinisk stabile pasienter uten hjertesvikt med paroksysmal eller persisterende atrieflimmer. Hvis permanent atrieflimmer eller hjertesvikt utvikles, skal dronedaron seponeres.

## Dosering og administrasjon

400 mg peroralt to ganger daglig. Tas til mat.

## Overdosering

Se G12 D (G12.5.4)

## Bivirkninger

Bradykardi, hjertesvikt, risiko for proarytmier. Gastrointestinalt besvær, utslett, asteni, dyspné, økning i leverenzymmer, hepatocellulær skade og akutt livstruende leversvikt er beskrevet. Økning i kreatinin på ca. 10 % kort tid etter behandlingsstart er vanlig.

## Graviditet, amming

Erfaring med bruk hos gravide og ammende mangler. Dyreforsøk har vist mulig teratogen effekt.

## Forsiktighetsregler

Ev. hypokalemi og hypomagnesemi korrigeres før oppstart. Pasientene skal være klinisk stabile. Vurdering av hjerte-, lever-, lunge- og nyrefunksjon før oppstart. Forsiktighet hos eldre pasienter > 75 år og pasienter med koronarsykdom. Ser ut til å øke plasmakonsentrasjon av digoksin, anbefales ikke gitt i kombinasjon med digoksin (mulig økt fare for proarytmier). Leverenzymmer måles før oppstart av behandling og monitoreres jevnlig (se nedenfor). Anbefales ikke til pasienter < 18 år pga. manglende erfaring.

## Kontraindikasjoner

Skal ikke gis til pasienter med permanent atrieflimmer, nedsatt venstre ventrikkelfunksjon eller til pasienter med pågående eller tidligere episoder av hjertesvikt. Bradykardi (frekvens < 50/min). Syk sinusknute eller AV-blokk dersom ikke pacemaker. Ustabil hemodynamisk tilstand. Forlenget QT-tid. Betydelig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller leverfunksjon. Skal ikke gis til pasienter med lever- eller lungetoksisitet relatert til tidligere bruk av amiodaron. Skal ikke gis til pasienter som bruker dabigatran.

## Kontroll og oppfølging

Kontroll av kreatinin en ukes tid etter oppstart anbefales. Økning i kreatinin like etter behandling sees ofte. Ved økt kreatinin gjentas målingen etter ytterligere 7 dager. Moderat økning tilsier ikke seponering, men den målte verdien kan brukes som et grunnlag for videre oppfølging. Viktig at ikke lett kreatininstigning fører til seponering av ev. behandling med ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorantagonist. Kontroll av QT-tid. Leverenzymmer måles før oppstart av behandlingen, 1 uke og 1 måned etter behandlingsstart, deretter månedlig i 6 måneder, den 9. og 12. måned, og siden periodisk. Dronedaron seponeres dersom ALAT er  $3 \times$  øvre normalgrense ved gjentatte målinger. EKG minst hver 6. måned. Ved påvisning av permanent atrieflimmer eller utvikling av systolisk dysfunksjon av venstre ventrikkel skal legemidlet seponeres.

### Dronedaron Aristo Aristo Pharma GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Dronedaron: 400 mg	100 stk	C	b	631,10
Tablett	Dronedaron: 400 mg	20 stk	C	b	245,30

### Dronedaron Sandoz Sandoz - København

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Dronedaron: 400 mg	100 stk	C	b	631,10

### Dronedarone Teva Teva B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Dronedaron: 400 mg	100 stk	C	b	631,10

**Multaq** Sanofi Winthrop Industrie

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Dronedaron: 400 mg	100×1 stk	C	b	631,10

### L8.13.5.3. Ibutilid

Publisert: 25.01.2017

Se også [Antiarytmika klasse III](#)

#### Egenskaper

Ibutilid forlenger aksjonspotensialets varighet og øker refraktærperioden ved å aktivere langsomme innadrettede natriumstrømmer i platåfasen i tillegg til å blokkere utadrettede kaliumstrømmer. Ibutilid atskiller seg derfor fra andre substanser med klasse-III-effekter som virker ved å blokkere utadrettede kaliumstrømmer. Ibutilid forsinkes AV-overledningen og øker QT-intervallet. Sinusknutens sykluslengde og refraktærperiode økes. Kan konvertere både atrieflutter og atrieflimmer til sinusrytme, mest effektivt ved atrieflutter. Ved atrieflimmer virker ibutilid best ved kort arytmivarighet og ved normal størrelse av venstre atrium. Svakt negativ inotrop effekt.

#### Farmakokinetikk

Ibutilid metaboliseres i stor grad i leveren ved oksydasjon via P450-systemet. Noe aktiv hovedmetabolitt. Se for øvrig Tabell 7 [Tabell 7 Antiarytmika. Farmakokinetikk](#).

#### Indikasjoner

Akutt konvertering av atrieflutter og atrieflimmer til sinusrytme som et alternativ til elektrokonvertering (mest effektivt ved atrieflutter).

#### Dosering og administrasjon

1 mg ibutilidfumarat tilsvarer 0,87 mg ibutilid. Doseringen angis som ibutilidfumarat og ml infusjonsløsning.

- Pasienter 60 kg eller mer: 1 mg (10 ml) i.v. over 10 minutter
- Pasienter < 60 kg: 0,01 mg (0,1 ml)/kg i.v. over 10 minutter

Hvis arytmier ikke er konvertert etter 10 minutter, kan en ny dose gis. Det anbefales ikke å gi ytterligere doser pga. risiko for arytmier. Infusjonen avsluttes når arytmien er konvertert eller dersom det oppstår ventrikkeltakykardier eller kraftig forlengelse av QT-intervallet. Sikkerhet og effekt hos personer under 18 år er ikke undersøkt.

#### Overdosering

Se G12 I [\(G12.5.9\)](#)

#### Bivirkninger

Arytmogen effekt: Forlengt QT-intervall med polymorf ventrikkeltakykardi («torsades de pointes»), monomorf ventrikkeltakykardi, ventrikulære ekstrasystoler, AV-blokk, bradykardi, grenblokk. Hypotensjon.

#### Graviditet, amming

*Graviditet:* Klinisk erfaring mangler. Dyreforsøk har vist teratogene effekter. *Amming:* Opplysninger vedrørende amming mangler.

#### Forsiktighetsregler

Vær oppmerksom på fare for alvorlige ventrikulære arytmier. Økt risiko ved nedsatt myokardfunksjon. Hjerterytmien og QT-intervallet må overvåkes kontinuerlig under hele infusjonsperioden og i minimum fire timer etterpå, lenger hvis arytmier oppstår. Defibrillator må være tilgjengelig. Klasse I og III antiarytmika bør ikke gis tidligere enn fire timer etter avsluttet infusjon og gis deretter kun hvis QT-intervallet er normalisert og da under videre overvåkning av hjerterytmien i minst 24 timer. Ev. hypokalemi og hypomagnesemi må være korrigert. Digitalisintoksikasjon må utelukkes. Infusjonen avbrytes umiddelbart dersom ventrikulære arytmier oppstår eller forverres eller ved betydelig forlengelse av QT-intervall. Samtidig behandling med andre legemidler som kan øke QT-intervallet (f.eks. trisykliske antidepressiva) kan gi økt risiko for proarytmier.

#### Kontraindikasjoner

Tidligere polymorf ventrikkeltakykardi («torsades de pointes»), forlengt QT-intervall, AV-blokk grad II og III, sinusknutedysfunksjon. Samtidig behandling med klasse I eller andre klasse III antiarytmika. Manifest

hjertesvikt, nylig gjennomgått hjerteinfarkt (< 1 måned). Hypokalemi, hypomagnesemi. Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Overfølsomhet for ibutilid eller noen av innholdsstoffene. Ibutilid bør ikke gis hvis det foreligger signifikant venstre ventrikkelpertrofi.

### Corvert Pfizer

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Infusjonsvæske, oppløsning	Ibutilid: 87 mikrog	10 ml	C		–

## L8.13.6. Antiarytmika klasse IV

Publisert: 25.01.2017

Se [Kalsiumantagonister](#): [Verapamil](#) og [Diltiazem](#)

## L8.13.7. Andre antiarytmika

Publisert: 25.01.2017

### L8.13.7.1. Adenosin

Publisert: 25.01.2017

Se også [Antiarytmika](#)

#### Egenskaper

Endogent nukleosid. Stimulerer adenosin A1-, A2- og A3-reseptorer. I hjertets ledningssystem og i myokard medieres effektene fortrinnsvis via A1-reseptorene. Disse gir bl.a. en hemning av cAMP-produksjonen og motvirker derfor effektene av adrenerg betareseptorstimulering. Øker utstrømmingen av kaliumioner i atriet, sinusknoten og AV-knuten og gir dermed hyperpolarisering som reduserer normal automati. Reduserer sinusfrekvensen og hemmer overledning i AV knuten. Hemningen av AV-overledningen kan bryte en reentry-takykardi og kan gi kortvarig AV-blokk som kan demaskere preeksitasjon ved WPW-syndrom. Et kortvarig AV-blokk kan også avsløre at en supraventrikulær takykardi er 2:1 overledet atrieflutter hvis flutterbølgene ellers er vanskelige å se. Adenosin har relativt liten negativ inotrop effekt. Gir vasodilatasjon ved stimulering av A2-reseptorer (økning av cAMP). Ved koronarsykdom redistribueres dermed blodstrømmen fra det iskemiske til det ikke-iskemiske myokard («koronar stjeling»). Dette provoserer frem ev. forsterker iskemi. Effektene på den systemiske sirkulasjonen gir hypotensjon som utløser reflektorisk sympatikusstimulering av hjertet. Platehemning ved stimulering av A2-reseptorer.

#### Farmakokinetikk

Tilført adenosin tas raskt opp i de fleste celler, inkludert erytrocytter og vaskulært endotel, og metaboliseres ved deaminering og fosforylering. Inaktive metabolitter. Halveringstiden er mindre enn 10 sekunder. Ved langsom injeksjon elimineres adenosin før det når frem til hjertet.

#### Indikasjoner

Paroksysisk supraventrikulær takykardi (ikke virksomt ved atrieflimmer/flutter). Diagnostisk induksjon av kortvarig AV-blokk for å påvise aksessoriske ledningsbunter (preeksitasjon). Provokasjon av iskemi i hjertet i forbindelse med myokardscintigrafi eller ekkokardiografi når arbeidsbelastning er uhensiktsmessig.

#### Dosering og administrasjon

Adenosin må gis som en bolusdose raskt intravenøst for å nå frem til hjertet i tilstrekkelig konsentrasjon til å virke. Effekten av en intravenøs bolusinjeksjon kommer meget raskt (få sekunder) og er meget kortvarig (30–60 sekunder).

- a) *Behandling av paroksysmal supraventrikulær takykardi*: Gis intravenøst i større perifer vene.
  - a) Voksne: Innledningsvis 6–12 mg som rask bolusinjeksjon over 1–2 sekunder, ev. ny bolusdose på 9–15 mg etter 1–2 minutter hvis det ikke kommer omslag av arytmi. Pga. kortvarig ubehag er det ofte bedre å gi en høy dose (f.eks. 12 mg) første gang for å oppnå effekt og dermed unngå gjentatte injeksjoner. Etterskyl med fysiologisk saltvann.
  - b) Barn: 37,5–250 µg/kg kroppsvekt. Individualiseres. Lav startdose.

- b) *Induksjon av kortvarig diagnostisk AV-blokk*: Individuell dosetitrering (5–15 mg for voksne). Gjentas ev. med 1–2 minutters intervall.
- c) *Provokasjon av myokardiskemi*: Intravenøs infusjon i perifer vene, vanligvis 140 µg/kg kroppsvekt/minutt i 6 minutter. Ved blodtrykksfall på mer enn 25 % bør man overveie å redusere dosen trinnvis med 30 µg/kg/minutt med 1 minutt intervall.

## Bivirkninger

Er vanligvis kortvarige. Brystsmerter eller press over brystet og dyspné opptrer så hyppig og oppleves som sterkt ubehagelig slik at pasientene må informeres om dette på forhånd. Kortvarig AV-blokk ev. med kortvarig asystole kan opptre. Ved asystole kan synkope forhindres ved at pasienten gjør raske host, ev. kan man dunke pasienten i brystet inntil egenrytmen er tilbake. Kvalme, hodepine, flushing og parestesier kan forekomme. Hypotensjon, reflektorisk takykardi, svetting, bronkospasme. Forbigående atrieflimmer sees av og til.

## Graviditet, amming

*Graviditet*: Endogen substans med kort plasmahalveringstid. Noen få kasuistikker har ikke vist skadelige effekter ved bruk i siste trimester. *Amming*: Opplysninger vedrørende amming mangler.

## Forsiktighetsregler

Bør bare brukes under kontinuerlig overvåkning. Reduserte doser må brukes hos pasienter som står på dipyridamol (hemmer nedbrytning og cellulært opptak av adenosin). Ved angina pectoris kan forverring oppstå. Forsiktighet ved astma (kan utløse alvorlig bronkospasme) og ved forhøyet intrakranielt trykk (bolusinjeksjon). Fare for hypotensjon hos pasienter med hypovolemi eller høygradig aortastenose.

## Kontraindikasjoner

Må ikke gis til pasienter med AV-blokk eller dårlig sinusknutefunksjon (med mindre pacemaker er innlagt) eller til pasienter med lang QT-tid. Må heller ikke gis som intravenøs infusjon ved alvorlig obstruktiv lungesykdom, hypovolemi, alvorlig hypotensjon, forhøyet intrakranielt trykk eller samtidig behandling med dipyridamol (sterkt potensert virkning).

### Adenocor Sanofi-aventis

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Adenosin: 3 mg	6×2 ml	C		–

### Adenosin Life Medical Evolan Pharma AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning	Adenosin: 5 mg	10×10 ml	C		5 633,50
Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning	Adenosin: 5 mg	10×50 ml	C		11 116,-
Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning	Adenosin: 5 mg	10×2 ml	C		1 808,50

## L8.13.7.2. Vernakalant

Publisert: 25.01.2017

Se også [Antiarytmika](#)

## Egenskaper

Vernakalant er et legemiddel til intravenøs bruk for rask konvertering av nylig oppstått atrieflimmer med en virkningsmekanisme som skiller seg fra tidligere kjente midler. Vernakalant er en multiionekanalblokker med relativt atrieselektiv effekt. Kliniske studier har vist at vernakalant konverterer atrieflimmer raskere og mer effektivt enn amiodaron gitt til pasienter med atrieflimmer av begrenset varighet. Vanligvis inntreer konvertering innen 10 minutter hos de fleste som responderer. Vernakalant har ikke vist effekt ved konvertering av atrieflutter. Skal ikke gis til hemodynamisk ustabile pasienter pga. risiko for hypotensjon. Vernakalant gir atrieselektiv



forlengelse av refraktærperioden basert på selektiv effekt på kaliumkanaler som hovedsakelig uttrykkes i atriene (leder ultrarask kaliumstrøm, IK(ur) og acetylkolinavhengig kaliumstrøm, IKACH) og på kaliumkanaler som har størst betydning i atriene (leder kaliumstrømmen Ito). Hemning av disse kanalene/kaliumstrømmene gir langsommere repolarisering og forlenget refraktærperiode. Gir i tillegg frekvensavhengig nedsatt ledningsevne ved å hemme spenningsavhengige natriumkanaler (Nav1.5). Dette har størst betydning ved rask frekvens og ufullstendig repolarisering og gir en selektiv effekt i atriene ved rask atriefrekvens. Vernakalant har også affinitet for kaliumkanalen hERG, som leder kaliumstrømmen IKr og er ansvarlig for forlenget QT-intervall og risiko for tidlige etterdepolariseringer med risiko for alvorlige ventrikulære arytmier («torsades de pointes»). Risikoen for proarytmiske effekter og forlenget QT-tid er likevel lav pga. atriaselektiviteten og relativt lav hERG-blokade ved terapeutiske konsentrasjoner. I tillegg gir vernakalant sannsynligvis en beskyttende effekt mot tidlige etterdepolariseringer pga. samtidig blokade av natriumkanalen Nav1.5, særlig pga. blokade av den sene delen av natriumstrømmen.

### Farmakokinetikk

Foreligger bare til intravenøs infusjon. Hovedsakelig hepatisk metabolisme via CYP2D6. Gjennomsnittlig halveringstid ca. 3 timer hos raske CYP2D6-omsettere (hovedsakelig O-demetylering) og ca. 5,5 timer hos langsomme CYP2D6-omsettere (hovedsakelig glukuronidering). Farmakokinetikken ser ikke ut til å påvirkes vesentlig av nedsatt lever- eller nyrefunksjon, hjertesvikt, alder, kjønn eller etnisk opprinnelse.

### Indikasjoner

Rask konvertering av nylig oppstått atrieflimmer hos voksne. For ikke-kirurgiske pasienter: atrieflimmer varighet 7 dager. For pasienter etter hjertekirurgi: Atrieflimmer med varighet 3 dager. Har ingen effekt ved atrieflutter.

### Dosering og administrasjon

Konsentratet fortynnes før bruk til en konsentrasjon på 4 mg/ml. Intravenøs infusjon med 3 mg/kg gis over 10 min. Ev. ny infusjon med 2 mg/kg over 10 min etter 15 min pause om ikke konvertering til sinusrytme har inntrådt. Dersom konvertering til sinusrytme inntre i løpet av 1. eller 2. infusjon, skal infusjonen fullføres. Kumulative doser på > 565 mg er ikke undersøkt og skal ikke gis, uansett kroppsvekt.

### Overdosering

Se G12 V (G12.5.22)

### Bivirkninger

Vanligst er smaksforstyrrelser (dysgeusi) og nysing. Deretter kvalme og oppkast, bradykardi (hovedsakelig samtidig med konvertering til sinusrytme), atrieflutter, hypotensjon. Avhengig av dosering, risiko for sinusarrest, totalt AV-blokk, AV-blokk grad I, venstre grenblokk, ventrikulære ekstrasystoler, palpitasjoner, sinusbradykardi, ventrikkeltakykardi, breddeforøket QRS-kompleks og forlenget QT-tid på EKG. Ett enkelt tilfelle av alvorlig kardiogen sjokk er rapportert.

### Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. Dyreforsøk har vist teratogen effekt. *Amming:* Opplysninger vedrørende amming mangler.

### Forsiktighetsregler

Pasientene bør overvåkes mht. hjerterytme og blodtrykk under infusjonen og i minimum 15 minutter etter. Ytterligere observasjon i 2 timer av kliniske parametre anbefales. Ved utvikling av hypotensjon, bradykardi, ventrikulær arytmi eller EKG-forandringer skal infusjonen avbrytes. Vernakalant kan gis til pasienter med strukturell hjertesykdom inkludert stabil koronarsykdom og hypertensjon, men bør ikke gis til pasienter med ejsjonsfraksjon < 35 %, kardiomyopati, alvorlig klaffestenose, hjertesvikt, akutt koronarsyndrom eller tidligere episoder med ventrikulære arytmier. Elektrolyttforstyrrelser bør være korrigert. Bør ikke kombineres med antiarytmika i klasse I eller III.

### Kontraindikasjoner

Sirkulatorisk ustabile pasienter, pasienter med: Høygradig aortastenose, systolisk blodtrykk < 100 mm Hg, venstre ventrikkel ejsjonsfraksjon < 35 % eller hjertesvikt NYHA klasse III og IV. Pasienter uten pacemaker med forlenget QT-tid ved behandlingsstart (ukorrigert > 440 millisekunder), alvorlig bradykardi, sinusknutedysfunksjon eller 2. og 3. grads AV-blokk. Intravenøst administrerte hjerterytmecontrollerende antiarytmika (klasse I og III) innen 4 timer før og de første 4 timene etter administrering. Akutt koronarsyndrom (inkludert hjerteinfarkt) siste 30 dager.

**Brinavess** Correvio

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Vernakalant: 20 mg	25 ml	C		4 312,90

## L8.14. Andre legemidler med hjertefrekvenssenkende effekt

Publisert: 25.01.2017

### L8.14.1. Ivabradin

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 14.06.2018

#### Egenskaper

Ivabradin er vist å redusere kardiovaskulær død og reinnleggelse for hjertesvikt hos pasienter i sinusrytme med systolisk hjertesvikt (EF  $\geq$  35 %) i NYHA-klasse II–IV til tross for maksimalt tolerert betablokkerdose. Hjertesvikt er derfor hovedindikasjon. Ivabradin er godkjent også for kronisk stabil angina pectoris, men her har en ikke kunnet påvise noen effekt på hverken død eller hjerteinfarkt, og dette må sees på som ren symptomatisk behandling hos pasienter med milde symptomer. Dersom pasientens symptomer ikke bedres innen 3 måneders behandling, bør ivabradin seponeres. Det er påvist økt risiko for bradykardi og en beskjedent økt risiko for atrieflimmer.

Ivabradin kan også interagere med retinaimpulser, Ih, som deltar i synets temporale oppløsning, ved å begrense retinal respons på skarpe lysstimuli. Ved f.eks. raske endringer i lysstyrke kan ivabradins delvise hemning av Ih forårsake lysfenomenene som noen pasienter opplever, oftest beskrevet som forbigående økt lysintensitet i et begrenset område av synsfeltet.

#### Farmakokinetikk

Absorberes raskt og nesten fullstendig etter peroral administrasjon, biotilgjengelighet ca. 40–60 % pga. førstepassasjemetabolisme i tarm og lever. Anbefales tatt med mat for å redusere variasjon i opptak (føde forsinker absorpsjonen og øker biotilgjengeligheten). Metaboliseres i lever og tarm ved CYP3A4, dels via aktiv metabolitt, og potente hemmere og induktorer av CYP3A4 kan påvirke plasmakonsentrasjonen. Lite følsomt for lett nedsatt leverfunksjon og moderat nedsatt nyrefunksjon. Effektiv halveringstid 11 timer.

#### Indikasjoner

*Kronisk hjertesvikt:* Behandling av kronisk hjertesvikt NYHA klasse II–IV med systolisk dysfunksjon (EF  $\geq$  35 %), hos pasienter i sinusrytme og med hjertefrekvens  $\geq$  70 slag/minutt og fortsatt symptomer til tross for standard hjertesviktbehandling inkludert betablokkere, eller ved kontraindikasjon eller intoleranse overfor betablokkere.

*Stabil angina pectoris:* Symptomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris hos voksne med koronarsykdom, sinusrytme og hjertefrekvens  $\geq$  70 slag/minutt, ved kontraindikasjon eller intoleranse overfor betablokkere, eller i kombinasjon med betablokkere hos pasienter som ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med optimal dose betablokkere.

#### Dosering og administrasjon

Startdose vanligvis 5 mg x 2 (2,5 mg x 2 ved alder  $>$  75 år eller hos pasienter med kjent ledningsforstyrrelse). Tablettene tas sammen med mat.

*Kronisk hjertesvikt:* Etter 2 uker justeres dosen basert på hjertefrekvens (mål: 50–60 slag/min).

- Ved hjertefrekvens  $>$  60 slag/min: Øk dosen til maks 7,5 mg x 2
- Ved hjertefrekvens mellom 50 og 60 slag/min: Oppretthold dosen
- Ved hjertefrekvens  $<$  50 slag/min eller bradykardi-relaterte symptomer (f.eks. svimmelhet, tretthet, hypotensjon): Reduser dosen til 2,5 mg x 2 eller seponer dersom dette er aktuell dosering
- Ved fortsatt hjertefrekvens  $<$  50 slag/min eller symptomer: Seponér

*Stabil angina pectoris:* Etter 3–4 ukers behandling kan en øke dosen til maks 7,5 mg x 2 dersom medikamentet tolereres godt, pasienten fortsatt er symptomatisk og hjertefrekvensen er > 60 slag/minutt. Ved manglende effekt på symptomer og/eller hjertefrekvens innen 3 måneders behandling skal det seponeres. Ved hjertefrekvens < 50 slag/min eller bradykardi-relaterte symptomer reduseres dosen eller ivabradin seponeres som ved indikasjonen hjertesvikt.

## Overdosering

Se G12 [MANGLER\_KRYSSREFERANSE]

## Bivirkninger

Lysfenomener (fosfener), symptomatisk bradykardi og relaterte symptomer, tåkesyn, hodepine (vanligst første måned), sinus-arrest, AV-blokk grad 1 (EKG, forlenget PQ-intervall), ventrikulære ekstrasystoler, atrieflimmer. Mindre vanlig: Dobbeltsyn, synshemming, palpitasjoner, supraventrikulære ekstrasystoler, hypotensjon, dyspné, GI-bivirkninger (kvalme, forstoppelse, diaré, magesmerter), angioødem, utslett, muskelkramper.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. Teratogent hos dyr. *Amming:* Opplysninger mangler.

Virkningsmekanismen tilsier tilbakeholdenhet.

## Forsiktighetsregler

Hypotensjon, langt QT-syndrom eller QT-forlengende legemidler. Forsiktighet med kaliumdrivende diuretika (tiaziddiuretika og slyngediuretika) da hypokalemi kan øke risikoen for arytmier. Anbefales ikke ved AV-blokk grad 2. Pasienter bør monitoreres for utvikling av bradykardi og atrieflimmer, og indikasjonen må revurderes nøye dersom pasienten utvikler atrieflimmer.

Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

## Kontraindikasjoner

Hjertefrekvens under 70 slag/minutt før behandling, kardiogent sjokk, akutt hjerteinfarkt, alvorlig hypotensjon (< 90/50 mm Hg), alvorlig nedsatt leverfunksjon, syk-sinus-syndrom, SA-blokk, ustabil eller akutt hjertesvikt, pacemaker-avhengighet (hjertefrekvens styres utelukkende av pacemakeren), ustabil angina, AV-blokk grad 3 (unntatt ved fungerende behovsstyrt pacemaker). Skal ikke gis til pasienter som samtidig står på kalsiumantagonister (verapamil, diltiazem) som nedsetter hjertefrekvensen.

## Informasjon til pasient

Gi beskjed til legen ved svimmelhet, tretthet eller lav puls.

### Ivabradine Accord Accord Healthcare S.L.U.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ivabradin: 5 mg	56×1 stk	C	b	506,50
Tablett	Ivabradin: 5 mg	112×1 stk	C	b	976,80
Tablett	Ivabradin: 7.5 mg	112×1 stk	C	b	976,80
Tablett	Ivabradin: 7.5 mg	56×1 stk	C	b	506,50

### Procoralan Les Laboratoires Servier

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ivabradin: 5 mg	56 stk	C	b	506,50
Tablett	Ivabradin: 5 mg	112 stk	C	b	976,80
Tablett	Ivabradin: 7.5 mg	112 stk	C	b	976,80
Tablett	Ivabradin: 7.5 mg	56 stk	C	b	506,50

## L8.15. Serum-lipidsenkende midler

Publisert: 25.01.2017

### L8.15.1. Statiner

Publisert: 25.01.2017

#### Egenskaper

Statiner hemmer enzymet HMG-CoA-reduktase i leveren og i andre vev. Dette enzymet katalyserer og er hastighetsbegrensende i dannelsen av forstadier til kolesterol og en rekke andre biologisk viktige substanser. I tillegg til å redusere kolesterolsyntesen påvirker derfor statiner en rekke andre cellulære prosesser. Betydningen av dette er bare delvis kartlagt. Det er effektene på kolesterolsyntesen i lever som medfører endrede lipidverdier i blodet. Redusert kolesterolsyntese forårsaker induksjon og økt antall LDL-reseptorer. Dette fører til økt opptak og metabolisme av kolesterol i lever og redusert produksjon av VLDL. Totalt serum-kolesterol, LDL-kolesterol og apolipoprotein B synker. HDL-kolesterol øker noe, og triglyseridene faller moderat. Virker synergistisk med andre lipidsenkende midler. Pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi har dysfunksjonelle LDL-reseptorer. Likevel gir statiner en viss, om enn liten, reduksjon av LDL-kolesterol. Det skyldes redusert syntese av VLDL som er en forløper for LDL. Kveldsdose er mest effektiv for en del av legemidlene fordi kolesterolsyntesen er størst om natten. Reduksjon av LDL-kolesterol sees etter ca. 2 uker, maksimal respons (20–55 %) etter 4–6 uker. Triglyserider reduseres med ca. 40 %, mens HDL-kolesterol økes med 5–20 %. Statiner reduserer dessuten VLDL. Endringene i serum-lipidene, først og fremst reduksjon i LDL-kolesterol, gir nedsatt lipidavleiring i arterienes intima.

Statiner reduserer risiko for fatale og nonfatale infarkter samt total mortalitet ved koronarsykdom. De reduserer risiko for hjerneslag og TIA både hos pasienter med koronarsykdom og hos pasienter uten erkjent koronarsykdom. Betydelig gevinst av statinbehandling sees også ved behandling av pasienter med diabetes. Hemmer progresjon av ateromatøse plakk og kan ved intens terapi gi regresjon av plakk. Hjertesvikt i seg selv er ingen indikasjon. Det understrekes at pasienter som har fått startet statinbehandling pga. koronarsykdom skal fortsette denne behandlingen selv om de utvikler hjertesvikt. Sannsynligvis bidrar også en rekke lipiduavhengige effekter (pleiotrope effekter) av statiner til de etablerte gunstige kliniske effektene, selv om dette er utilstrekkelig klarlagt. Slike virkningskomponenter som er påvist er: antiinflammatoriske effekter, nedsatt vekst av makrofager, antioksidante effekter, immunsuppressive effekter, økt syntese av nitrogenoksid (NO), bedret endotelcellefunksjon, økt stabilitet av ateromatøse plakk, reduksjon av metalloproteinaser, nedsatt migrasjon og proliferasjon av arterielle glatte muskelceller, neoangiogenese, nedsatt trombocyttaggregasjon, økt fibrinolyse, nedsatt koagulasjon, normalisering av autonome funksjoner, nedsatt hypertrofi av kardiomyocytter og mulig nevroproteksjon etter slag.

#### Farmakokinetikk

Den intestinale absorpsjonen av statiner varierer mellom 30 % og 85 %. Det er uttalt førstepassasjeleveropptak og -metabolisme av alle statiner. Det er til dels ulike opptaksmekanismer i lever for de ulike statiner. Flere av metabolittene er aktive. Den systemiske biotilgjengeligheten av statiner og deres aktive metabolitter varierer mellom 5 % og 30 %, men dette reflekteres i liten grad i statinenes effekter på kolesterolsyntesen i lever. Mer enn 60–70 % av statinmetabolittene skilles ut gjennom galle til feces. Se for øvrig de farmakokinetiske data under hver substans.

#### Indikasjoner

Koronarsykdom uavhengig av kolesterolnivå. Voksne personer med diabetes (> 40 år), uavhengig av forekomst av koronarsykdom, dersom LDL-kolesterol over 3,5 mmol/l eller ved forekomst av andre risikofaktorer. Yngre pasienter med diabetes (18–39 år) vurderes ved høy risiko for kardiovaskulær sykdom. Ved hjerneinfarkt eller TIA anbefales statinbehandling hvis LDL-kolesterol er > 2 mmol/l (svak dokumentasjon hos pasienter over 80 år, bør vurderes individuelt). Hyperkolesterolemi etter råd om diett og livsstilsendring. Både primær hyperkolesterolemi og kombinert hyperlipidemi. Tilleggsbehandling ved hypertriglyseridemi. Ved diabetes, hypertensjon og isolert hyperlipidemi baserer behandlingen seg på vurderinger av fremtidig risiko for kardiovaskulær sykdom, se også omtale i de enkelte kapitlene (... , [Hypertensjon \(T8.1\)](#) og [Hyperlipidemi \(T8.13\)](#)).

#### Doseringsregler

Individualiseres etter behandlingseffekt på LDL-kolesterol. Behandlingsmål vil variere avhengig av indikasjon for behandling. Som sekundærprofylakse etter gjennomgått hjerneinfarkt er behandlingsmål 1,8 mmol/l. Dosen justeres om nødvendig med intervaller på 4–6 uker. Bør som hovedregel tas om kvelden fordi kolesterolsyntesen er høyest om natten, men depottabletter eller preparater med lang halveringstid kan tas når som helst på døgnet.

## Overdosering

Se G12 H (G12.5.8)

## Bivirkninger

Tolereres vanligvis godt. Levereffekter: Ca. 5 % får transaminaseøkning, ca. 1 % med mer enn 3 ganger øvre grense, som reverseres ved påkrevet dosereduksjon eller seponering. Alvorlige levertoksiske effekter er sjeldne. Stort alkoholinntak øker risikoen for levertoksiske effekter. Muskeleffekter: myalgi, myopati, myositt og rabdomyolyse. Selv om slike bivirkninger er relativt sjeldne, er de alvorlige. Muskelbivirkningene er sannsynligvis multifaktorielle. Hos noen synes det å foreligge genetisk disponerende faktorer. Da kan fysisk aktivitet øke risikoen. Høy alder, nedsatt nyre- og leverfunksjon og hypotyreose øker risikoen for muskelbivirkninger. Det samme er tilfelle ved høy dose og kombinasjon med fibrater som hemmer leveropptaket av statiner (gemfibrozil) og dermed øker plasmakonsentrasjonen samt ved kombinasjon med substanser som hemmer nedbrytningen av statiner (hovedsakelig CYP3A4-hemmere, f.eks. erytromycin, ketokonazol, HIV-proteasehemmere) eller på annen måte øker plasmakonsentrasjonen (ciklosporin A). Substanser som kan gi muskelskade alene (f.eks. fibrater) og alkohol øker også risikoen for myopati. Kombinasjon med niacin synes også å gi økt risiko for myopati. Det kan skyldes en forsterket hemning av kolesterol syntesen i muskel. Man må være spesielt oppmerksom ved kombinasjon med NSAID som kan øke risikoen for myopati og samtidig maskere symptomene. Gastrointestinale forstyrrelser, pankreatitt, hodepine, asteni, søvnløshet, utslett og leddsmerter. Parestesier, perifer nevropati. Hypersensitivitet. Behandling med statiner medfører en lett økt risiko for utvikling av diabetes, særlig ved bruk av høye doser. Den negative effekten mer enn oppveies av de positive effektene av behandlingen, men glukosemålinger bør utføres. Det er ikke avklart om de ulike statinene som er markedsført, medfører ulik risiko for bivirkninger totalt sett, men klinisk erfaring viser at en pasient som får bivirkninger av ett statin ikke nødvendigvis får tilsvarende bivirkninger av et annet. Det kan skyldes ulike opptaksmekanismer i lever, ulik distribusjon til muskel og CNS samt delvis ulike metaboliserende enzymer for ulike statiner.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Enkelte kasuistikker har reist mistanke om teratogen effekt, men årsakssammenhengen er usikker. Oppfølging av et begrenset antall gravide behandlet i 1. trimester har ikke gitt holdepunkter for teratogen effekt. Det er vanlig å anbefale seponering under graviditet. *Amming:* Opplysning om overgang til morsmelk mangler. Tilbakeholdenhet med bruk hos ammende anbefales fordi produkter fra kolesterolbiosyntesen er viktig for neonatal utvikling.

## Kontraindikasjoner

Lever sykdom, myopati. Inntak av potente CYP3A4-hemmere gir kontraindikasjon mot statiner som metaboliseres i utstrakt grad av dette enzymet (gjelder ikke pravastatin og fluvastatin).

## Kontroll og forsiktighetsregler

Dosejusteringer etter fire uker eller mer. Undersøkelse av leverenzymene og kreatinkinase (CK) noen uker etter behandlingsstart/doseøkning og senere årlig. Ved mulighet for eller mistanke om myopatiutvikling, måles CK og nyrefunksjon. Slik bivirkning kan oppstå lang tid (måneder til år) etter oppstart av behandlingen. Ved sterk klinisk mistanke om myopati seponeres statinet straks uten å vente på resultat av CK-målinger. Se under bivirkninger. Måling av serum-glukose før oppstart og jevnlig under behandling.

Statin-panel (CYP3A4, CYP3A5, SLCO1B1) genotyping er aktuelt ved oppstart med statiner, eller ved muskelbivirkninger under statinbehandling.

## Informasjon til pasient

Gjør oppmerksom på muligheten for utvikling av myopati med muskelsmerter og -svakhet. Bør tas om kvelden (avhengig av preparat, se under *Doseringsregler*).

## L8.15.1.1. Atorvastatin

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, doseringsregler, bivirkninger, graviditet, amming, kontraindikasjoner, kontroll og forsiktighetsregler** samt **informasjon til pasient**, se [Statiner](#)

## Farmakokinetikk

Lipofil. Biotilgjengeligheten er ca. 15 % ved peroral tilførsel. Betydelig førstepassasjemetabolisme i leveren ved CYP3A4. Aktive metabolitter. Utskilles via gallen i feces. Halveringstiden for aktive substanser totalt er 10–30 timer.

## Dosering og administrasjon

Vanlig startdose 10 mg en gang daglig. Doserer etter behandlingsmål for LDL-kolesterol. Maksimaldose 80 mg en gang daglig. På grunn av lang halveringstid kan tablettene tas når som helst på dagen.

## Overdosering

Se G12 A (G12.5.1)

## Forsiktighetsregler

Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

### Atorvastatin Accord Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Atorvastatin: 10 mg	100 stk	C	b	220,20
Tablett	Atorvastatin: 20 mg	100 stk	C	b	300,40
Tablett	Atorvastatin: 40 mg	100 stk	C	b	400,10
Tablett	Atorvastatin: 80 mg	100 stk	C	b	752,90

### Atorvastatin Hexal Hexal A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Atorvastatin: 10 mg	250 stk	C	b	404,20
Tablett	Atorvastatin: 10 mg	30 stk	C	b	91,40
Tablett	Atorvastatin: 10 mg	100 stk	C	b	220,20
Tablett	Atorvastatin: 20 mg	30 stk	C	b	115,50
Tablett	Atorvastatin: 20 mg	100 stk	C	b	300,40
Tablett	Atorvastatin: 20 mg	250 stk	C	b	564,50
Tablett	Atorvastatin: 40 mg	30 stk	C	b	145,40
Tablett	Atorvastatin: 40 mg	250 stk	C	b	764,-
Tablett	Atorvastatin: 40 mg	100 stk	C	b	400,10

### Atorvastatin Sandoz Sandoz - København

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Atorvastatin: 80 mg	100 stk	C	b	752,90

### Atorvastatin xiromed Medical Valley Invest AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Atorvastatin: 10 mg	105 stk	C	b	229,40
Tablett	Atorvastatin: 10 mg	28 stk	C	b	87,80
Tablett	Atorvastatin: 10 mg	98 stk	C	b	216,50
Tablett	Atorvastatin: 20 mg	98 stk	C	b	295,10
Tablett	Atorvastatin: 20 mg	105 stk	C	b	313,60
Tablett	Atorvastatin: 20 mg	28 stk	C	b	110,20
Tablett	Atorvastatin: 40 mg	105 stk	C	b	418,30
Tablett	Atorvastatin: 40 mg	98 stk	C	b	392,80
Tablett	Atorvastatin: 40 mg	28 stk	C	b	138,10
Tablett	Atorvastatin: 80 mg	105 stk	C	b	788,70
Tablett	Atorvastatin: 80 mg	98 stk	C	b	738,60

**Atorvastatin-ratiopharm** Ratiopharm  
Godkjenningensfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Atorvastatin: 10 mg	100 stk	C		–
Tablett	Atorvastatin: 40 mg	100 stk	C		–

**Lipitor** Upjohn EESV

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Atorvastatin: 10 mg	100×1 stk	C	b	220,20
Tablett	Atorvastatin: 20 mg	100 stk	C	b	300,40
Tablett	Atorvastatin: 40 mg	100 stk	C	b	400,10
Tablett	Atorvastatin: 80 mg	100 stk	C	b	752,90

### L8.15.1.2. Fluvastatin

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 28.09.2018

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, doseringsregler, bivirkninger, graviditet, amming, kontraindikasjoner, kontroll og forsiktighetsregler** samt informasjon til pasient, se [Statiner](#)

#### Farmakokinetikk

Inntar en intermediær stilling mellom de hydrofile og lipofile statinene. Biotilgjengeligheten er 20–30 % ved peroral tilførsel. Uttalt førstepassasjemetabolisme i leveren hovedsakelig ved CYP2C9, men også CYP2C8, CYP2D6 og CYP3A4 bidrar til metabolismen. Inaktive metabolitter. Utskilles hovedsakelig via gallen i feces. Halveringstiden er 2–3 timer.

#### Dosering og administrasjon

20 mg × 1–2. Bør tas til måltider for å lette absorpsjonen, ev. alt samlet om kvelden. Maksimal døgndose 80 mg, da fordelt på to doser eller som depottablett.

#### Overdosering

Se G12 F (G12.5.6)

**Fluvastatin Accord** Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Fluvastatin: 80 mg	98 stk	C	b	583,30

**Lescol Depot** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Fluvastatin: 80 mg	98 stk	C	b	583,30

**Lescol Depot** Ethyx Pharmaceuticals SAS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Fluvastatin: 80 mg	98 stk	C	b	583,30

### L8.15.1.3. Lovastatin

Publisert: 25.01.2017

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, doseringsregler, bivirkninger, graviditet, amming, kontraindikasjoner, kontroll og forsiktighetsregler** samt informasjon til pasient, se [Statiner](#)

### Farmakokinetikk

Lovastatin er en lipofil laktoneprodrug som raskt diffunderer inn i leverceller og omdannes til aktiv substans. Systemisk biotilgjengelighet av modersubstans er 5 % ved peroral tilførsel. Denne øker noe ved samtidig inntak av mat. Betydelig førstepassasjemetabolisme i leveren ved CYP3A4. Transportøren P-glykoprotein deltar også i eliminasjonen. Utskilles hovedsakelig via gallen i feces. Halveringstiden er ca. 3 timer.

### Dosering og administrasjon

Vanlig startdose er 20 mg. Maksimal døgndose er 80 mg, men doser over 40 mg brukes sjelden og andre alternativer anbefales. Bør tas til måltider for å lette absorpsjonen, ev. alt samlet om kvelden. Ved sterkt nedsatt nyrefunksjon bør man redusere dosen til 10 mg daglig og vurdere nøye om høyere dose er nødvendig.

### Overdosering

Se G12 L (G12.5.12)

### Forsiktighetsregler

Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

#### Liprox Biopharm

Godkjenningssøkt. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Lovastatin: 20 mg	28 stk	C		–

#### Lovabeta Betapharm

Godkjenningssøkt. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Lovastatin: 20 mg	100 stk	C		–
Tablett	Lovastatin: 40 mg	100 stk	C		–

## L8.15.1.4. Pravastatin

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 13.03.2018

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, doseringsregler, bivirkninger, graviditet, amming, kontraindikasjoner, kontroll og forsiktighetsregler** samt **informasjon til pasient**, se [Statiner](#)

### Farmakokinetikk

Hydrofilt. Biotilgjengeligheten er ca. 18 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres i liten grad. Ca. 50 % utskilles uforandret i urinen. Transportørmedierte utskillelsesmekanismer fra lever til galle. Enterohepatisk resirkulasjon. Halveringstiden er 1–2 timer.

### Dosering og administrasjon

Vanlig startdose: 20 mg en gang daglig. Dosen økes om nødvendig til 40 mg en gang daglig. Dosereduksjon ved nedsatt lever- eller nyrefunksjon til 10 mg/døgn.

### Overdosering

Se G12 P (G12.5.16)

#### Pravastatin Sandoz Sandoz - København

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Pravastatin: 20 mg	100 stk	C	b	478,60
Tablett	Pravastatin: 40 mg	30 stk	C	b	233,20
Tablett	Pravastatin: 40 mg	100 stk	C	b	692,80



## L8.15.1.5. Rosuvastatin

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 04.06.2018

Vedrørende **egenskaper, doseringsregler, bivirkninger, graviditet, amming, kontraindikasjoner, kontroll og forsiktighetsregler** samt **informasjon til pasient**, se [Statiner](#)

### Farmakokinetikk

Hydrofilt. Biotilgjengelighet ca. 20 % ved peroral tilførsel. Fordobling av systemisk tilgjengelighet hos østasiater sammenlignet med kaukasiere. Transporteres inn i lever. Elimineres hovedsakelig (90 %) ved biliær ekskresjon. Metaboliseres i liten grad (hovedsakelig av CYP2C9) til metabolitter som til dels har liten aktivitet og til dels er inaktive. Halveringstid ca. 20 timer.

### Indikasjoner

De godkjente indikasjonene er: Primær hyperkolesterolemi (type IIa inkludert heterozygot familiær hyperkolesterolemi) eller blandet dyslipidemi (type IIb), som tillegg til diett når responsen på diett og andre ikke-farmakologiske tiltak (f.eks. fysisk aktivitet, vektreduksjon) er utilstrekkelig. Homozygot familiær hyperkolesterolemi som tillegg til diett og andre lipidsenkende tiltak (f.eks. LDL aferese) eller hvis slike tiltak ikke er egnet. Profylakse mot alvorlige kardiovaskulære hendelser hos pasienter som antas å ha høy risiko for en første kardiovaskulær hendelse, som supplement til korreksjon av andre risikofaktorer.

### Dosering og administrasjon

Anbefalt oppstartdose er vanligvis 10 mg peroralt en gang daglig, når som helst på dagen. Oppjustering til 20 mg daglig kan om nødvendig foretas etter 4 uker. Pga. økt rapportering av bivirkninger ved 40 mg daglig bør opptrapping til denne doseringen bare overveies hos pasienter med uttalt hyperkolesterolemi og høy kardiovaskulær risiko og som ikke er disponert for myopati og rabdomyolyse (se nedenfor). Ved dosering på 40 mg daglig bør pasienten følges særlig nøye, og behandling bør revurderes jevnlig med mulighet for dosereduksjon. Hos østasiater anbefales startdose på 5 mg og maksimaldose 20 mg daglig.

### Overdosering

Se G12 R (G12.5.18)

### Kontraindikasjoner og forsiktighetsregler

Dosering på 40 mg daglig er kontraindisert hos pasienter som er disponert for myopati og rabdomyolyse. Om faktorer som disponerer for dette, se [Statiner](#).

#### Crestor Grünenthal GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Rosuvastatin: 5 mg	28 stk	C	b	112,50
Tablett	Rosuvastatin: 10 mg	98 stk	C	b	303,-
Tablett	Rosuvastatin: 10 mg	28 stk	C	b	112,50
Tablett	Rosuvastatin: 20 mg	98 stk	C	b	351,50
Tablett	Rosuvastatin: 20 mg	28 stk	C	b	126,30
Tablett	Rosuvastatin: 40 mg	98 stk	C	b	666,90

#### Crestor Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Rosuvastatin: 10 mg	98 stk	C	b	303,-
Tablett	Rosuvastatin: 20 mg	98 stk	C	b	351,50
Tablett	Rosuvastatin: 40 mg	98 stk	C	b	666,90

**Rosuvastatin Glenmark** Glenmark Arzneimittel GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Rosuvastatin: 5 mg	100 stk	C	b	308,40
Tablett	Rosuvastatin: 10 mg	100 stk	C	b	308,40
Tablett	Rosuvastatin: 20 mg	100 stk	C	b	358,-
Tablett	Rosuvastatin: 40 mg	100 stk	C	b	679,70

**Rosuvastatin Sandoz** Sandoz - København

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Rosuvastatin: 5 mg	30 stk	C	b	117,90
Tablett	Rosuvastatin: 10 mg	30 stk	C	b	117,90
Tablett	Rosuvastatin: 10 mg	100 stk	C	b	308,40
Tablett	Rosuvastatin: 20 mg	100 stk	C	b	358,-
Tablett	Rosuvastatin: 20 mg	30 stk	C	b	132,80
Tablett	Rosuvastatin: 40 mg	100 stk	C	b	679,70

**Rosuvastatin Xiromed** Medical Valley Invest AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Rosuvastatin: 5 mg	28 stk	C	b	112,50
Tablett	Rosuvastatin: 5 mg	30 stk	C	b	117,90
Tablett	Rosuvastatin: 5 mg	98 stk	C	b	290,30
Tablett	Rosuvastatin: 10 mg	28 stk	C	b	112,50
Tablett	Rosuvastatin: 10 mg	98 stk	C	b	303,-
Tablett	Rosuvastatin: 10 mg	30 stk	C	b	117,90
Tablett	Rosuvastatin: 10 mg	100 stk	C	b	308,40
Tablett	Rosuvastatin: 20 mg	98 stk	C	b	351,50
Tablett	Rosuvastatin: 20 mg	28 stk	C	b	126,30
Tablett	Rosuvastatin: 20 mg	100 stk	C	b	358,-
Tablett	Rosuvastatin: 20 mg	30 stk	C	b	132,80
Tablett	Rosuvastatin: 40 mg	98 stk	C	b	666,90
Tablett	Rosuvastatin: 40 mg	28 stk	C	b	216,40
Tablett	Rosuvastatin: 40 mg	100 stk	C	b	679,70

**L8.15.1.6. Simvastatin**

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 05.04.2018

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, doseringsregler, bivirkninger, graviditet, amming, kontraindikasjoner, kontroll og forsiktighetsregler** samt **informasjon til pasient**, se [Statiner](#)

**Farmakokinetikk**

Simvastatin er en lipofil laktonprodrug som raskt diffunderer inn i leverceller og omdannes til aktiv substans. Biotilgjengeligheten av modersubstans er 5 % ved peroral tilførsel. Betydelig førstepassasjemetabolisme i leveren ved CYP3A4. Transportøren P-glykoprotein deltar også i eliminasjonen. Utskilles hovedsakelig via gallen i feces. Halveringstiden er 2–3 timer.

## Dosering og administrasjon

Initialt: 20 mg en gang daglig. Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt: Vanligvis 40 mg en gang daglig (bør tas om kvelden). Maksimal anbefalt døgndose: 80 mg, men vanligvis anbefales alternative midler ved behov for døgndoser over 40 mg pga. rapporter om økt forekomst av myopati ved 80 mg dosering. Ved sterkt redusert nyrefunksjon bør behov for doser over 10 mg daglig vurderes nøye.

## Overdosering

Se G12 S (G12.5.19)

## Forsiktighetsregler

Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

### Simvahexal Hexal

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Simvastatin: 30 mg	100 stk	C		–

### Simvastatin Bluefish Bluefish Pharmaceuticals AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Simvastatin: 10 mg	100 stk	C	b	324,40
Tablett	Simvastatin: 10 mg	30 stk	C	b	122,70
Tablett	Simvastatin: 20 mg	30 stk	C	b	140,40
Tablett	Simvastatin: 20 mg	100 stk	C	b	383,30
Tablett	Simvastatin: 40 mg	100 stk	C	b	595,80
Tablett	Simvastatin: 40 mg	30 stk	C	b	204,10
Tablett	Simvastatin: 80 mg	100 stk	C	b	1 054,50

### Simvastatin Hexal Hexal A/S

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Simvastatin: 80 mg	100 stk	C	b	1 054,50

### Simvastatin Sandoz Sandoz - København

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Simvastatin: 10 mg	90 stk	C	b	295,60
Tablett	Simvastatin: 20 mg	90 stk	C	b	348,60
Tablett	Simvastatin: 20 mg	100 stk	C	b	383,30
Tablett	Simvastatin: 40 mg	90 stk	C	b	539,90
Tablett	Simvastatin: 40 mg	100 stk	C	b	595,80

### Zocor N.V. Organon - Kloosterstraat

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Simvastatin: 10 mg	98 stk	C	b	318,60
Tablett	Simvastatin: 20 mg	98 stk	C	b	376,30
Tablett	Simvastatin: 40 mg	98 stk	C	b	584,60

### L8.15.1.7. Ezetimib–atorvastatin

Publisert: 05.02.2015

For utfyllende legemiddelomtale, se [Ezetimib](#), og [Atorvastatin](#)

#### Farmakokinetikk

- a) Ezetimib: Se [Farmakokinetikk](#)  
 b) Atorvastatin: Se [Farmakokinetikk](#)

#### Egenskaper

Kombinasjon av ezetimib, som hemmer absorpsjon av kolesterol og relaterte plantesteroler fra tarmen (se ezetimib [Egenskaper](#)) og atorvastatin som reduserer syntesen av kolesterol i lever ved å hemme enzymet HMG-CoA-reduktase. Kombinasjonen er vist å gi en sterkere reduksjon av LDL-kolesterol enn hvert legemiddel alene. Kan være egnet når statin alene ikke gir den ønskede LDL-senkning.

#### Indikasjoner

Hyperkolesterolemi hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med et statin alene.

#### Dosering og administrasjon

10 mg/10 mg, ev. 10 mg/20 mg eller 10 mg/80 mg daglig som enkeltdose.

#### Atozet N.V. Organon

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ezetimib: 10 mg Atorvastatin: 20 mg	30 stk	C		580,-
Tablett	Ezetimib: 10 mg Atorvastatin: 10 mg	90 stk	C		1 225,-
Tablett	Ezetimib: 10 mg Atorvastatin: 40 mg	90 stk	C		1 225,-
Tablett	Ezetimib: 10 mg Atorvastatin: 80 mg	90 stk	C		1 225,-
Tablett	Ezetimib: 10 mg Atorvastatin: 10 mg	30 stk	C		578,10
Tablett	Ezetimib: 10 mg Atorvastatin: 40 mg	30 stk	C		583,-
Tablett	Ezetimib: 10 mg Atorvastatin: 20 mg	90 stk	C		1 225,-
Tablett	Ezetimib: 10 mg Atorvastatin: 80 mg	30 stk	C		593,20

### L8.15.1.8. Ezetimib–simvastatin

Publisert: 05.08.2013  
Sist endret: 04.06.2018

For utfyllende legemiddelomtale, se [Ezetimib](#), og [Simvastatin](#)

#### Farmakokinetikk

- a) Ezetimib: Se [Farmakokinetikk](#)  
 b) Simvastatin: Se [Farmakokinetikk](#)

#### Egenskaper

Kombinasjon av ezetimib, som hemmer absorpsjon av kolesterol og relaterte plantesteroler fra tarmen (se ezetimib [Egenskaper](#)) og simvastatin som reduserer syntesen av kolesterol i lever ved å hemme enzymet HMG-CoA-reduktase. Kombinasjonen er vist å gi en sterkere reduksjon av LDL-kolesterol enn hvert legemiddel alene. Kan være egnet når statin alene ikke gir den ønskede LDL-senkning. Effekten på morbiditet og mortalitet av kombinasjonsterapi sammenlignet med simvastatin i monoterapi er undersøkt hos pasienter med gjennomgått

akutt koronarsyndrom. Resultatene viste en moderat, men signifikant reduksjon i kombinasjonen kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, reinnleggelse for ustabil angina, ny revaskularisering eller hjerneslag.

## Indikasjoner

Hyperkolesterolemi hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med et statin alene.

## Dosering og administrasjon

10 mg/20 mg eller 10 mg/40 mg som enkeltdose om kvelden.

### Ezetimib/Simvastatin Glenmark Glenmark Arzneimittel GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ezetimib: 10 mg Simvastatin: 20 mg	100 stk	C	b	1 143,-
Tablett	Ezetimib: 10 mg Simvastatin: 40 mg	100 stk	C	b	1 404,30

### Ezetimib/Simvastatin Krka KRKA, d.d. Novo mesto

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ezetimib: 10 mg Simvastatin: 20 mg	100 stk	C	b	1 143,-
Tablett	Ezetimib: 10 mg Simvastatin: 40 mg	100 stk	C	b	1 404,30

### Ezetimibe/Simvastatin Accord Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ezetimib: 10 mg Simvastatin: 20 mg	100 stk	C	b	1 143,-
Tablett	Ezetimib: 10 mg Simvastatin: 40 mg	100 stk	C	b	1 342,70

### Inegy N.V. Organon - Kloosterstraat

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ezetimib: 10 mg Simvastatin: 40 mg	28 stk	C	b	402,-
Tablett	Ezetimib: 10 mg Simvastatin: 20 mg	28 stk	C	b	346,20
Tablett	Ezetimib: 10 mg Simvastatin: 20 mg	98 stk	C	b	1 120,90
Tablett	Ezetimib: 10 mg Simvastatin: 40 mg	98 stk	C	b	1 316,50

## L8.15.2. Resiner

Publisert: 25.01.2017

### Egenskaper

Høymolekylære, ikke-absorberbare, positivt ladede substanser som binder de negativt ladede gallesyrer. Komplekset med gallesyrer i tarmen utskilles i feces. Dette fører til fjernelse av gallesyrer fra det enterohepatiske kretsløp. Det inntreer en økt metabolisme av kolesterol til gallesyre og nedsatt absorpsjon av eksogent kolesterol. Sekundært øker antall LDL-reseptorer. Dette resulterer i et lavere kolesterolnivå i serum. Effekten reduseres noe ved at den endogene kolesterolsyntesen økes (pga. oppregulering av HMG-CoA-reduktase). Totalkolesterol reduseres med 10–25 %, LDL-kolesterol med 10–35 %. Maksimaleffekten inntreer i løpet av to uker. HDL-kolesterol øker vanligvis ca. 5 %. Triglyserider øker noe, forbigående hos de fleste, men persisterende hos noen med hypertriglyseridemi på forhånd.

## Farmakokinetikk

Absorberes ikke. Danner et kompleks med gallesyrer og utskilles i feces.

## Indikasjoner

Hyperkolesterolemi. Kolestyramin dessuten: Pruritus ved partiell galleveisobstruksjon og gallesyreindusert diaré.

## Kombinasjoner

Effekten av resiner økes ved kombinasjon med statiner, men disse må ikke tilføres samtidig (se interaksjoner). Siden resiner kan påvirke absorpsjonen av en rekke andre legemidler dersom de gis samtidig, bør andre legemidler som hovedregel tas minst 1 time før eller 4–6 timer etter resin.

## Bivirkninger

Obstipasjon, av og til kvalme, diaré, og brekninger, delvis forbigående. Redusert kalsiumabsorpsjon. Økt triglyseridnivå i plasma. Blødningstendens ved langvarig behandling (reduert vitamin K-absorpsjon). Nedsatt absorpsjon av folsyre har vært registrert. Siden resinene gis som kloridsalt, observeres en sjelden gang hyperkloremisk acidose.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. Kan forhindre absorpsjon av vitaminer og viktige næringsstoffer. *Amming:* Passerer ikke over i morsmelk. Kan brukes av ammende.

## Forsiktighetsregler

Leversykdom. Ulcerøs kolitt. Divertikulitt. Hypertriglyseridemi. Må kontrolleres. Ved langvarig behandling bør vitamin A, D, E, ev. K, gis, og særlig til barn bør folsyre gis. Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

## Kontraindikasjoner

Fullstendig galleveisobstruksjon. Graviditet.

## L8.15.2.1. Kolestipol

Publisert: 25.01.2017

For utfyllende legemiddelomtale, se [Resiner](#)

### Dosering og administrasjon

- a) Voksne: 5–30 g/døgn fordelt på 1–4 doser
- b) Barn: 0,25–0,5 g/kg kroppsvekt/døgn, fordelt på 2–4 doser

Pulveret blandes med væske (vann, saft eller melk), 90–120 ml per dosepulver. For å unngå obstipasjon bør man starte med lav dosering (2–5 g/døgn i en uke) som gradvis økes.

### Overdosering

Se G12 K (G12.5.11)

#### **Colestid** Ukjent (2)

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Kolestipol: 1 g	120 stk	C		–

#### **Colestipol hydrochloride greenstone** Greenstone

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Kolestipol: 1 g	120 stk	C		–

## L8.15.2.2. Kolestyramin

Publisert: 25.01.2017

Sist endret: 05.09.2018

For utfyllende legemiddelomtale, se [Resiner](#)

### Dosering og administrasjon

- a) Voksne: 12–24 g/døgn fordelt på 2–4 doser  
 b) Barn: 0,17–0,34 g/kg kroppsvekt/døgn

Pulveret blandes med væske (vann, saft eller melk), 90–120 ml per dosepulver. For å unngå obstipasjon bør man starte med lav dosering (2–5 g/døgn i en uke) som gradvis økes.

### Overdosering

Se G12 [K \(G12.5.11\)](#)

**Colestyramin orifarm** Orifarm Generics A/S  
 Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til mikstur, suspensjon	Kolestyramin: 4 g	50×4 g	C		–

**Colestyramin ratiopharm** Ratiopharm  
 Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til mikstur, suspensjon	Kolestyramin: 4 g	100×4 g	C		–

**Quantalan** Cheplapharm Arzneimittel GmbH  
 Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til mikstur, suspensjon	Kolestyramin: 4 g	100×4 g	C		–

**Questran** Cheplapharm Arzneimittel GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til mikstur, suspensjon	Kolestyramin: 4 g	50×4 g	C	b	232,50

**Questran Loc** Cheplapharm Arzneimittel GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til mikstur, suspensjon	Kolestyramin: 4 g	50×4 g	C	b	304,30

## L8.15.2.3. Kolesevelam

Publisert: 25.01.2017

For utfyllende legemiddelomtale, se [Resiner](#)

### Egenskaper

Kolesevelam er en polymer i form av hydrofil gel som gis som filmdrasjerte tabletter.

### Dosering og administrasjon

- a) Voksne: 2,5–3,75 g (4–6 tabl) /døgn fordelt på 1–2 doser. Maksimalt. 4,38 g (7 tabl)/døgn.  
 b) Barn: Anbefales ikke siden sikkerhet og effekt ikke er fastslått.

Tablettene tas sammen med væske til måltid.

### Overdosering

Se G12 K (G12.5.11)

#### Cholestagel Cheplapharm Arzneimittel GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr. Ref.	Pris
Tablett	Kolesevelam: 625 mg	180 stk	C	1 380,10

## L8.15.3. Fibrater

Publisert: 25.01.2017

### Egenskaper

Fibrater er agonister til en av de peroxisom-proliferator-aktiverte reseptorene (PPAR-), som tilhører gruppen av nukleære reseptorer og regulerer transkripsjon av gener som er involvert i lipid- og glukosemetabolisme, inflammasjon og endotelfunksjon. PPAR- uttrykkes først og fremst i lever og brunt fettvev og i mindre grad i nyre, hjerte og skjelettmuskel. Fibratens stimulering av disse reseptorene fører til endringer i flere faktorer som regulerer metabolismen av lipoproteiner. Oksidasjonen av fettsyrer øker. Økt syntese av lipoproteinlipasen i karendotelet gir økt hydrolyse av triglyserider i kylomikroner og VLDL-partikler med frigjøring av frie fettsyrer som dermed kan lagres i fettvev eller metaboliseres i skjelettmuskulatur. Det skjer en økt overføring av kolesterolestere fra VLDL til HDL. Redusert produksjon av apolipoprotein (apo) C-III fører til økt omdannelse av VLDL. Dessuten reduseres VLDL-produksjonen i leveren, mens opptaket av LDL i leveren øker. Totaleffekten på lipoproteinene er til dels varierende avhengig bl.a. av pasientens utgangsverdier og type hyperlipidemi. Det skjer en konsistent reduksjon av triglyserider og VLDL-kolesterol. LDL reduseres ofte, men ikke alltid. HDL-kolesterol angis vanligvis å øke.

### Indikasjoner

Som tilleggsgemiddel ved høy risiko for kardiovaskulær sykdom når det foreligger forhøyede nivåer av både totalkolesterol og triglyserider og redusert HDL-kolesterol. Effekten synes å være mest fremtredende hos pasienter med diabetes eller metabolsk syndrom. Kan overveies som monoterapi hos pasienter som er intolerante eller resistente for statiner og hos pasienter som har hypertriglyseridemi. På grunn av kjemisk og farmakologisk likhet med klofibrat, som ble trukket fra markedet pga. økt dødelighet (inkludert malignitet), er det stilt spørsmål ved sikkerhetsprofilen til andre fibrater. Men studier utført med gemfibrozil og fenofibrat viser så langt at behandling med disse ikke påvirker dødelighet. I studier med fibrater i monoterapi sees en moderat reduksjon i kardiovaskulære hendelser, mens dette ikke har vært vist når fibrater er gitt i tillegg til statiner.

### Forsiktighetsregler

Ved kombinasjon med statiner må mulighet for utvikling av myopati overveies.

### L8.15.3.1. Gemfibrozil

Publisert: 25.01.2017

For mer informasjon samt vedrørende **indikasjoner**, se [Fibrater](#)

### Egenskaper

Gemfibrozil senker totalkolesterol med ca. 10 % og triglyserider med 20–50 %. HDL-kolesterol øker med ca. 10 %, men paradoks reduksjon er også rapportert. LDL-kolesterol øker hos noen pasienter og faller hos andre. Reduksjon i plasmafibrinogen. Antiinflammatorisk effekt ved å redusere nivå av flere proinflammatoriske substanser.

### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er 98 % ved peroral tilførsel i nær tilslutning til et måltid. Elimineres ved metabolisme i stor grad i leveren ved CYP3A4. Halveringstiden er 1–1,5 timer.

### Dosering og administrasjon

1200 (900–1500) mg daglig oppdelt i to doser minst 30 minutter før måltid.

### Overdosering

Se G12 G (G12.5.7)



## Bivirkninger

Kvalme, svimmelhet, utslett. Lett vektøkning. Allergiske hudreaksjoner. Myalgi/myopati (myositt) særlig i kombinasjon med statiner. Tretthet. Økning i levertransaminaser. Økt tendens til gallestein. Levkopeni.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Opplysninger mangler. Fordi kolesterol og andre produkter i kolesterolsyntesen er nødvendige for fosterutviklingen kan risiko for skadelige effekter på fosteret ikke utelukkes. *Amming:* Opplysninger om amming mangler.

## Forsiktighetsregler

Redusert lever- og nyrefunksjon. Transaminaseverdier kontrolleres den første tiden etter start av behandling. Bør ikke brukes ved tilstander med lavt serum-albumin (nefrotisk syndrom). Fare for legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

## Kontraindikasjoner

Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### Lopid Pfizer AS

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Gemfibrozil: 600 mg	56 stk	C		–

### Lopid Pfizer

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, hard	Gemfibrozil: 300 mg	60 stk	C		–
Tablett	Gemfibrozil: 600 mg	60 stk	C		–

## L8.15.3.2. Fenofibrat

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 23.08.2017

For mer informasjon samt vedrørende **indikasjoner**, se [Fibrater](#)

## Egenskaper

Det er rapportert betydelige variasjoner i effekter av fenofibrat på lipider. Det angis at totalkolesterol reduseres med 10–20 %, triglyserider med 25–50 % og LDL-kolesterol med 5–30 % samt at HDL-kolesterol økes med 10–20 %. Det er imidlertid også rapportert paradoks reduksjon av HDL-kolesterol. Det angis at fenofibrat kan senke forhøyede Lp(a)-konsentrasjoner og øke utskillelsen av urinsyre.

## Farmakokinetikk

Fenofibrat er en prodrug i form av ester. Absorpsjonen økes ved samtidig matinntak. Hydrolyseres raskt av esteraser til den aktive metabolitten fenofibratsyre. Biotilgjengeligheten er ca. 60 %. Fenofibratsyre er sterkt proteinbundet (> 99 %) og kan fortrenge warfarin fra proteinbindingsstedene. Utskilles hovedsakelig i urinen, for det meste som glukuronidkonjugat. Halveringstid for fenofibratsyre er ca. 20 timer.

## Dosering og administrasjon

Peroralt som kapsler med matinntak. Voksne: Vanligvis 100–200 mg en gang daglig. Dosen skal reduseres ved nedsatt nyrefunksjon.

## Overdosering

Se G12 [F\(G12.5.6\)](#)

## Bivirkninger

Abdominalmerter, ubehag, kvalme, brekninger diare. Moderat økning av levertransaminaser. Kan gi økt tendens til gallestein og pankreatitt. Lett vektøkning. Allergiske hudreaksjoner. I sjeldne tilfeller fotosensibilisering. Mulig økt risiko for dyp venetrombose og lungeemboli. Svimmelhet og tretthet. Økning av serum-kreatinin. Myalgi/myopati (myositt) særlig i kombinasjon med statiner.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler. Tilbakeholdenhet med bruk hos ammende anbefales fordi produkter fra kolesterolbiosyntesen er viktig for neonatal utvikling.

## Forsiktighetsregler

Hos pasienter som behandles med warfarin, skal warfarindosen reduseres med ca. 1/3 før behandlingen med fenofibrat starter og deretter ev. justeres på grunnlag av INR-verdier. Ved kombinasjon med statiner må man være spesielt oppmerksom på symptomer og funn som kan tyde på utvikling av myopati. Det samme gjelder pasienter som av andre grunner er disponert for myopati. Siden preparatet inneholder laktose, skal det ikke gis til pasienter med laktoseintoleranse. Dosen skal reduseres ved nedsatt nyrefunksjon. Transaminaseverdier kontrolleres hver tredje måned det første året av behandlingen. Ved økning til mer enn 2–3 ganger øvre grenseverdi avbrytes behandlingen.

## Kontraindikasjoner

Kontraindisert hos pasienter med alvorlig lever- eller nyresvikt, ved gallesteinsykdom, biliær cirrhose, pankreatitt (bortsett fra pankreatitt induisert av alvorlig hypertriglyseridemi) og hos pasienter som har fotosensibilitet for fibrater eller ketoprofen. Laktoseintoleranse.

### Fenofibrat Heumann Pharma

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, hard	Fenofibrat: 200 mg	100 stk	C		–

### Fenofibrat heumann Heumann Pharma

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Fenofibrat: 160 mg	100 stk	C		–

### Fenofibrat ethypharm Ethypharm

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotkapsel, hard	Fenofibrat: 250 mg	100 stk	C		–

### Fenolip retard G.L. Pharma

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depotkapsel, hard	Fenofibrat: 250 mg	30 stk	C		–

### Lipanthyl Mylan

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, hard	Fenofibrat: 200 mg	90 stk	C		–

### Lipantil Micro Mylan

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, hard	Fenofibrat: 67 mg	90 stk	C		–

**Lipofene** Teofarma

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, hard	Fenofibrat: 100 mg	50 stk	C		–

## L8.15.4. Legemidler rettet mot PCSK9

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: desember 2021

### L8.15.4.1. PCSK9-hemmere

Publisert: 25.01.2017

#### Egenskaper

PCSK9-hemmere representerer en ny type legemidler i behandlingen av hyperkolesterolemi. Dette er monoklonale antistoffer som inaktiverer proprotein konvertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) i plasma. PCSK9 bindes til LDL-reseptorer og bidrar til nedbrytning av LDL-reseptorene i lever. Inaktivering av PCSK9 fører til redusert nedbrytning og dermed økt resirkulering av LDL-reseptorer til overflaten av levercellene, og dermed fjernes mer LDL-kolesterol fra blodbanen. Statiner virker også ved å øke LDL-reseptorekspressjonen i lever slik at kombinasjonsbehandling gir en additiv effekt på LDL-kolesterol. Statiner øker levercellenes produksjon av PCSK9, noe som kan bidra til redusert effekt av statiner. Dette vil også bidra til den additive effekten av å kombinere statiner med PCSK9-hemmere. Samtidig bruk av statiner fører til en lett økt eliminering (ca. 20 %) av PCSK9-hemmere bl.a. via økt konsentrasjon av PCSK9, men dosejustering er ikke nødvendig. Ingen dosejustering nødvendig hos eldre eller hos pasienter med lett til moderat redusert lever- eller nyrefunksjon. PCSK9-hemmerne, som må gis som injeksjon, medfører betydelig reduksjon i LDL-kolesterol på 40–60 % i placebokontrollerte studier. De er blitt gitt i tillegg til maksimalt tolerert statindose. Det er også vist effekt på LDL-kolesterol når PCSK9-hemmere er gitt til statin-intolerante pasienter. I kliniske studier har en inkludert pasienter med primær hyperkolesterolemi, blandet dyslipidemi, homozygot familiær hyperkolesterolemi samt etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom.

#### Indikasjoner

Voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som tilleggsbehandling til diett: I kombinasjon med et statin eller med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som ikke oppnår LDL-kolesterol (LDL-C)-mål med høyeste tolererte dose av et statin, eller alene eller i kombinasjon med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert. Evolokumab er i tillegg indisert hos voksne og ungdom 12 år med homozygot familiær hyperkolesterolemi, i kombinasjon med annen lipidsenkende behandling. Evolokumab har også godkjenning i Norge for etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (hjerteinfarkt/akutt koronarsyndrom, slag/cerebralt insult eller perifer arteriesykdom),

#### Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler. Ukjent om morsmelkens sammensetning påvirkes. Se monoklonale antistoffer [M \(G8.1.13\)](#).

#### Forsiktighetsregler

Før oppstart bør sekundære årsaker til hyperlipidemi eller blandet dyslipidemi (f.eks. nefrotisk syndrom, hypotyreose) utelukkes. Brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon (ingen data tilgjengelig for slike pasienter).

#### Informasjon til pasient

Ferdigfylt penn til engangsbruk. Bør romtempereres før bruk. Injiseres under huden på mage, lår eller overarm, i frisk, uskadet hud. Injeksjonssted skiftes hver gang. Samme injeksjonssted skal ikke brukes samtidig for andre legemidler.

### L8.15.4.1.1. Alirokumab

Publisert: 25.01.2017

For mer informasjon samt vedrørende egenskaper, indikasjoner, graviditet og amming, forsiktighetsregler, informasjon til pasient se [PCSK9-hemmere](#)

## Farmakokinetikk

Tid til maks plasmakonsentrasjon etter s.c. injeksjon er 3–7 dager. Steady state nås etter 2–3 doser.

Halveringstid: 17–20 dager ved monoterapi, 12 dager ved samtidig behandling med et statin. Metabolisme: Dels via binding til PCSK9 og dels via nedbrytning til peptider og aminosyrer. Nyrefunksjonen påvirker derfor ikke farmakokinetikken.

## Dosering og administrasjon

Individualiseres ut fra utgangsnivå av LDL-C, behandlingsmål og respons. Lipidnivået vurderes 4 uker etter oppstart eller dosejustering, og dosen kan justeres deretter. Den laveste dosen som gir ønsket LDL-C-reduksjon bør brukes. Til subkutan injeksjon (lår, abdomen, overarm). Voksne inkl. eldre: Vanlig oppstartsdose er 75 mg 1 gang hver 2. uke. Hvis ønsket LDL-C-reduksjon er > 60 %, gis 150 mg 1 gang hver 2. uke. Ingen dosejustering ved lett til moderat nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

## Bivirkninger

Vanlige: Kløe, reaksjoner på injeksjonsstedet inkl. erytem, hevelse, smerter/ømheter. Øvre luftveisplager inkl. smerter i munnhule og svelg (nasofaryngitt), rennende nese, nysing. Diaré. Økning i leverenzymer. Sjeldne: Urtikaria, nummulat eksem. Hypersensitivitet (urtikaria), inkludert i sjeldne tilfeller alvorlige reaksjoner (vaskulitt).

### Praluent Sanofi Winthrop Industrie

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Alirokumab: 75 mg	2×1 ml	C	b	4 334,60
Injeksjonsvæske, oppløsning	Alirokumab: 75 mg	6×1 ml	C	b	12 931,20
Injeksjonsvæske, oppløsning	Alirokumab: 150 mg	2×1 ml	C	b	4 334,60
Injeksjonsvæske, oppløsning	Alirokumab: 150 mg	6×1 ml	C	b	12 931,20
Injeksjonsvæske, oppløsning	Alirokumab: 300 mg	3×2 ml	C	b	12 931,20

## L8.15.4.1.2. Evolokumab

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 05.01.2018

For mer informasjon samt vedrørende egenskaper, indikasjoner, graviditet og amming, forsiktighetsregler, informasjon til pasient se [PCSK9-hemmere](#)

## Farmakokinetikk

Tid til maks serumkonsentrasjon etter s.c. injeksjon er 3–4 dager. Halveringstid: 11–17 dager (avhenger bl.a. av samtidig statinbruk). Metabolisme: Nedbrytning til små peptider og aminosyrer.

## Dosering og administrasjon

Primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi: Voksne: Anbefalt dose er enten 140 mg annenhver uke eller 420 mg 1 gang månedlig som én enkelt s.c. injeksjon (doseringene er klinisk ekvivalente). Barn og ungdom < 18 år: Ingen tilgjengelige data. Homozygot familiær hyperkolesterolemi: Voksne og barn 12 år: Innledende anbefalt dose er 420 mg 1 gang månedlig. Etter 12 ukers behandling kan dosehyppigheten titreres opp til 420 mg 1 gang annenhver uke. Pasienter på aferese kan starte behandling med 420 mg annenhver uke, slik at det sammenfaller med afereseplanen. Barn < 12 år: Ingen tilgjengelige data.

## Overdosering

Se G12 [E \(G12.5.5\)](#)

## Bivirkninger

Vanlige: Nasofaryngitt, kvalme, hudutslett. Reaksjoner på injeksjonsstedet, vanligvis erytem, smerte og blåmerker. Influensa, øvre luftveisinfeksjon, artralgi, ryggmerter. Mindre vanlig: Hypersensitivitetsreaksjoner (kløe, urtikaria, utslett). Svimmelhet og hypertensjon.

**Repatha** Amgen Europe B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Evolokumab: 140 mg	3×2×1 ml	C		14 886,90
Injeksjonsvæske, oppløsning	Evolokumab: 140 mg	2×1 ml	C		4 986,50
Injeksjonsvæske, oppløsning	Evolokumab: 140 mg	1 ml	C		2 511,40

**L8.15.4.2. siRNA-basert hemning av PCSK9**

Publisert: 19.11.2021

**L8.15.4.2.1. Inklusiran**

Publisert: 19.11.2021

**Egenskaper**

Inklusiran er første medikament i en ny klasse kolesterolsenkende midler med lang virkningstid. Inklusiran er et lite, interfererende RNA-molekyl (siRNA) som etter opptak i leverceller hemmer produksjonen av PCSK9 (proteinkonvertasesubtilisin/kexin-type 9) ved å forårsake selektiv nedbrytning av PCSK9 mRNA. RNA-molekylet er dobbeltrådet og konjugert på sense-tråden med triantennært N-acetylgalaktosamin (GalNAc) for å fasilitere opptak i hepatocytter via asialoglykoproteinreseptoren. Sekvenslikhet med PCSK9 mRNA gir selektiv nedbrytning av PCSK9 mRNA via RNA-indusert slukningskompleks (RISC). Nedbrytning av PCSK9 mRNA hindrer PCSK9 proteintranslasjon. Lavere nivåer av PCSK9 medfører at en økt andel av LDL-reseptorene resirkuleres istedenfor å brytes ned. Dermed blir det flere LDL-reseptorer tilgjengelige for opptak av LDL i levercellene. Effekten av inklusiran på LDL-kolesterol er vist i fase 3-studier som inkluderte pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (FH) eller vedvarende økt LDL-kolesterol av annen årsak til tross for maksimal tolerabel statindose, ev. i kombinasjon med ezetimib, kombinert med økt risiko for eller påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom. Studiene viste ca. 50 % reduksjon av LDL-kolesterol sammenlignet med placebo, mens HDL-kolesterol ikke ble påvirket. Effekt på kliniske endepunkt er så langt ikke undersøkt, men studier pågår (per 2021). Resultater fra en studie med harde endepunkter (kardiovaskulære hendelser/mortalitet) er forventet i 2026.

**Farmakokinetikk**

Ved det anbefalte doseringsregimet på 284 mg når plasmakonsentrasjonen en topp omtrent 4 timer etter dosering og faller til ikke-detekterbart nivå innen 48 timer etter dosering. Selektiv målstyring av inklusiran til hepatocytter, hvor det inkorporeres i RNA-indusert slukningskompleks (RISC), fører til en langvarig effekt utover det som forventes ut fra eliminasjonshalveringstiden i plasma på 9 timer. En enkelt injeksjon medfører reduserte nivåer av PCSK9 etter ett døgn og av LDL-kolesterol etter 2 døgn. Laveste nivå av begge nås etter ca. 4 døgn og forblir lavt så lenge behandlingen pågår.

**Indikasjoner**

Inklusiran er godkjent til behandling av voksne pasienter med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som tillegg til diett:

- i kombinasjon med et statin eller statin sammen med andre lipidsenkende behandlinger hos pasienter som ikke oppnår LDL-kolesterolmål med maksimal tolerert dose av et statin, eller:
- alene eller i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger hos pasienter som er statintolerante, eller der et statin er kontraindisert.

**Dosering og administrasjon**

En dose (284 mg) injiseres subkutant, helst på abdomen. Injeksjonen gjentas etter 90 dager og deretter hver 6. måned. Ingen dosejustering nødvendig hos eldre eller hos pasienter med lett til moderat redusert lever- eller nyrefunksjon.

**Bivirkninger**

I hovedsak begrenset til milde til moderate reaksjoner på injeksjonsstedet.

## Forsiktighetsregler

Hemodialyse bør ikke utføres i minst 72 timer etter dosering med inklisiran. Pga. begrenset erfaring anbefales forsiktighet ved alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler.

**Leqvio** Novartis Europharm Limited

**Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!**

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Inklisiran: 284 mg	1.5 ml	C		31 362,60

## L8.15.5. Fettsyreestere med triglyseridsenkende effekt

Publisert: 25.01.2017

### L8.15.5.1. Omega-3-fettsyreestere

Publisert: 25.01.2017  
Sist oppdatert: 4.07.2023

#### Egenskaper

Eicosapentaensyre (EPA, eller icosapentaensyre) og dokosaheksaensyre (DHA) er lange flerumettede omega-3-fettsyrer som særlig finnes i fisk (tran) og alger. Omacor (1000 mg kapsel) inneholder etylestere av EPA (460 mg) og DHA (380 mg) med et antioksidanttilskudd av alfatokoferol (vitamin E), mens Vazkepa kapsler inneholder kun EPA/ikosapentetyl (998 mg).

EPA og DHA har en rekke biologiske effekter som er resultat av komplekse virkningsmekanismer i organismen: Reduserer syntesen og dermed plasmanivået av triglyserider og av VLDL-kolesterol. LDL-kolesterolnivået er nærmest uendret, og HDL-kolesterol øker noe. EPA og DHA bygges inn i fosfolipider i plasmamembranen og øker dennes fluiditet. EPA erstatter delvis arakidonsyre som substrat for produksjon av prostanoider og leukotriener. Dermed øker dannelsen av produkter med gunstige effekter (f.eks. PGI3) mens produkter med uheldige effekter reduseres (f.eks. TXA2). Blodplatenes evne til aggregasjon reduseres, og blødningstiden forlenges noe. Det inntreffer økt vasodilatasjon. Omega-3-fettsyrer har antiinflammatoriske effekter bl.a. ved å modifisere HDL. Dessuten reduseres plasmafibrinogen. Inntak av omega-3-fettsyrer reduserer hjertefrekvensen, forlenger AV-overledningen, reduserer forekomsten av QT-forlengelser og øker aktiviteten i det parasympatiske nervesystem.

Den kliniske betydningen av dette er usikker. Mange kliniske forsøk med kombinasjon av EPA og DHA har samlet sett ikke vist noen sikker effekt på dødelighet av hjerte-/karsykdommer. En studie (REDUCE-IT) med rensket ikosapentetyl som i praksis er rent EPA, viste en signifikant reduksjon av kardiovaskulær og total dødelighet hos statin-behandlede pasienter med forhøyede triglyserid-nivåer. Man så også en signifikant økning av atrieflimmer/-flutter og en (ikke-signifikant) tendens til økt blødningsrisiko. Studien har vært kritisert for bruk av mineralolje i placeboarmen. Mineraloljen som ble brukt var ikke ren placebo, men medførte blant annet økning av oksidert LDL, CRP og interleukin-1.

#### Farmakokinetikk

Omega-3-fettsyreesterene absorberes godt og metaboliseres raskt ved hydrolyse. De frigjorte fettsyrene inkorporeres i ulike lipoproteiner. Noe bygges inn i fosfolipider og blir substrat for dannelse av prostanoider og leukotriener. Hoveddelen går inn i energimetabolismen.

#### Indikasjoner

Alvorlig hypertriglyseridemi hos spesielt utsatte risikopasienter der responsen på diett er utilstrekkelig. Da pasienter med alvorlig grad av hypertriglyseridemi (> 8 mmol/l) i større grad enn andre er utsatt for å få pankreatitt, kan omega-3-fettsyrene brukes til å redusere denne risikoen.

*Omacor:* Type IV (familiær) som monoterapi, type IIb/III i kombinasjon med statiner, når kontroll av triglyserider er utilstrekkelig.

**Vazkepa:** For å redusere risiko for kardiovaskulære hendelser hos statinbehandlede voksne med høy kardiovaskulær risiko (etablert kardiovaskulær sykdom eller diabetes og minst 1 annen kardiovaskulær risikofaktor) og økte triglyserider ( $> 1,7$  mmol/liter).

## Dosering og administrasjon

**Omacor:** 2–4 kapsler initialt; kan økes til 6 kapsler daglig avhengig av effekten. Bør tas til mat for å redusere ubehaget. **Vazkepa:** 2 kapsler 2 ganger daglig. Bør tas til mat for å redusere ubehaget. Kapslene skal svelges hele.

## Overdosering

Se G12 O (G12.5.15)

## Bivirkninger

Gastrointestinale forstyrrelser som oppstøt med fiskesmak. Lett økning i kapillær blødningstid som svært sjelden medfører blødningskomplikasjoner. (Omacor). Økt blødningsrisiko i kombinasjon med blodplatehemmere eller antikoagulantia (Vazkepa). Atrieflimmer (Vazkepa).

## Graviditet, amming

**Graviditet:** Noe usikkerhet ved høye doser når det gjelder graviditet. **Amming:** Kan brukes av ammende.

## Forsiktighetsregler

Forsiktighet utvises ved allergi mot fisk eller skalldyr. Det foreligger ingen erfaring med behandling av barn, eldre eller pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Ved bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon skal leverenzymene kontrolleres.

## Kilder

[Omega-3-fettsyreestere](#)

### Omacor Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, myk	Omega-3-syreestere 90: 1000 mg	100 stk	C		784,60

### Omacor BASF

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, myk	Omega-3-syreestere 90: 1000 mg	98 stk	C		769,60

### Vazkepa Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

**Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!**

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, myk	Ikosapentetyl: 998 mg	120 stk	C		2 292,30

## L8.15.6. Ezetimib

Publisert: 25.01.2017  
Sist endret: 15.10.2018

### Egenskaper

Bindes til et transportprotein for steroler i jejunums enterocytter og hemmer derved selektivt absorpsjonen av kolesterol og relaterte plantesteroler i tarmen. Dermed reduseres mengden kolesterol som tilføres lever i kylomikroner. Denne reduksjonen kan redusere aterogenesen direkte. Dessuten fører den til økt ekspresjon av leverens LDL-reseptorer som bidrar til å forsterke nedgangen av LDL-kolesterol i plasma. Imidlertid fører den reduserte kolesteroltilførselen til lever til økt endogen kolesterol syntese. Dette begrenser effekten når det gis alene. Ezetimib reduserer totalkolesterol og LDL-kolesterol med 15–20 % og triglyserider med 5 %, mens HDL-kolesterol øker med 1–2 %. Kombinert med statin (som bl.a. hemmer kolesterol syntesen) oppnås det en ytterligere reduksjon av LDL-kolesterol på 15–20 % sammenlignet med statin alene. Effekten på morbiditet og mortalitet av kombinasjonsterapi sammenlignet med simvastatin i monoterapi er undersøkt hos pasienter med gjennomgått akutt koronarsyndrom. Resultatene viste en moderat, men signifikant reduksjon i kombinasjonen kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, reinnleggelse for ustabil angina, ny revaskularisering eller hjerneslag.

## Farmakokinetikk

Er svært lite vannløselig. Ved peroral tilførsel glukuronideres det raskt i tarmepitelet, absorberes og går inn i enterohepatisk resirkulasjon. Glukuronid-ezetimib er mer aktivt enn ezetimib til å hemme kolesterolabsorpsjonen. Plasmakonsentrasjonen av de to utgjør henholdsvis 80–90 % og 10–20 %. Glukuronidet spaltes delvis. Substansene utskilles hovedsakelig via gallen i feces (ca. 80 %) og en mindre del (10 %, som glukuronid) gjennom nyrene. Halveringstiden er ca. 20–30 timer.

## Indikasjoner

Primær hyperkolesterolemi som tilleggsbehandling til statin hvis statinbehandling ikke er tilstrekkelig, eller gitt alene dersom behandling med statin vurderes uegnet eller ikke tolereres. Tilleggsbehandling ved homozygot familiær hyperkolesterolemi og ved homozygot sitosterolemi.

## Dosering og administrasjon

10 mg en gang daglig. Kan tas med mat. Bør gis minst 2 timer før eller minst 4 timer etter resiner.

## Overdosering

Se G12 E (G12.5.5)

## Kontraindikasjoner, forsiktighetsregler

Skal ikke gis sammen med statin ved aktiv leversykdom. Leverenzymer bør kontrolleres ved oppstart og under behandlingen. Skal ikke inntas sammen med gallesyrebindende resiner, som vil hemme absorpsjonen.

## Bivirkninger

Hodepine, abdominalsmerter og diaré. Gitt sammen med statiner også obstipasjon, kvalme og myalgi.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler.

### Ezetimib Krka KRKA, d.d. Novo mesto

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ezetimib: 10 mg	30 stk	C	b	286,80
Tablett	Ezetimib: 10 mg	100 stk	C	b	871,30

### Ezetimib Medical Valley Medical Valley Invest AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ezetimib: 10 mg	30 stk	C	b	286,80
Tablett	Ezetimib: 10 mg	100 stk	C	b	871,30

### Ezetimib Sandoz Sandoz - København

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ezetimib: 10 mg	30 stk	C	b	286,80
Tablett	Ezetimib: 10 mg	100 stk	C	b	871,30

### Ezetimibe Accord Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ezetimib: 10 mg	98 stk	C	b	854,60
Tablett	Ezetimib: 10 mg	28 stk	C	b	270,10

### Ezetimibe Zentiva Zentiva k.s.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ezetimib: 10 mg	100 stk	C	b	871,30



**Ezetrol** N.V. Organon - Kloosterstraat

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ezetimib: 10 mg	28 stk	C	b	270,10
Tablett	Ezetimib: 10 mg	98 stk	C	b	854,60

**Ezetrol** Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ezetimib: 10 mg	98 stk	C	b	854,60

## L8.15.7. Nikotinsyre

Publisert: 25.01.2017

### Egenskaper

I lave doser (vanlig kost) har nikotinsyre (niacin) vitaminfunksjon (vitamin B3) på samme måte som nikotinamid og inngår i syntesen av coenzymene NAD (nikotinamid adenin dinukleotid) og NADP (nikotinamid adenin dinukleotid fosfat). I høye doser/konsentrasjoner fremkaller nikotinsyre (men ikke nikotinamid) en rekke farmakologiske/biologiske effekter ved å stimulere en spesifikk reseptor som finnes i celledmembranen i fettceller og i enkelte andre celletyper. Stimulering av reseptoren reduserer produksjonen av cAMP i fettceller og hemmer derved aktiviteten av hormonfølsom lipase som hydrolyserer triglyserider. Frie fettsyrer reduseres. Nikotinsyre hemmer også det hastighetsbegrensende enzym i syntesen av triglyserider og øker aktiviteten av lipoprotein lipase. VLDL reduseres. LDL-kolesterol reduseres ca. 15 %, triglyserider ca. 30 % og Lp(a) ca. 25 %. LDL-partiklene blir større og dermed mindre aterogene. HDL-kolesterol øker ca. 25 %. Studier tyder på større effekt på blodlipidene hos kvinner enn hos menn ved ekvivalente doser. Relativt nylig ble en studie på nikotinsyre som tilleggsbehandling til et statin avbrutt pga. manglende effekt på kardiovaskulære endepunkt.

### Farmakokinetikk

Rask absorpsjon ved peroral tilførsel. Doseavhengig og uttalt førstepassasjemetabolisme i leveren ved glysinkonjugering og ved omdannelse til nikotinamid. Eliminasjon ved metabolisme. Det kvantitative forhold mellom ulike metabolitter er doseavhengig pga. metningskinetikk. Ca. 12 % utskilles umetabolisert gjennom nyrene. Maksimumkonsentrasjon i plasma etter 4–5 timer. Halveringstid 40–80 minutter.

### Indikasjoner

Dyslipidemier, særlig med kombinasjon forhøyet LDL-kolesterol og triglyserider og lavt HDL-kolesterol, og hos pasienter med primær hyperkolesterolemi. Anvendes i kombinasjon med HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner) der disse alene ikke fører til ønsket resultat. Som monoterapi kun hos pasienter som ikke tolererer HMG-CoA-reduktasehemmere.

### Dosering og administrasjon

Tas som samlet døgndose ved sengetid etter et lite måltid med lavt fettinnhold. Svelges hele. Dosering etter respons og toleranse. Start med laveste dose, deretter gradvis opptrapping med en ukes intervall: 375 mg/dag, 500 mg/dag, 750 mg/dag, 1000 mg/dag. Om nødvendig kan vedlikeholdsdosen økes videre hver 4. uke med maksimum 500 mg/dag til maksimal vedlikeholdsdose 2000 mg/dag. Ved ny behandling etter langvarig seponering må dosen igjen økes gradvis.

### Overdosering

Se G12 N (G12.5.14)

### Bivirkninger

Hypigst «flushing» med varmfølelse og kløe som sannsynligvis skyldes glysinkonjugatet, mediert via frigjøring av prostaglandin D2 (PGD2) og stimulering av prostaglandinreseptoren DP1. Acetylsalisylsyre kan også redusere plagene. Over tid utvikles noe toleranse mot disse bivirkningene. Utslett og urtikaria. Gastrointestinale plager (dyspepsi, diaré, kvalme, oppkast, abdominalsmerter) er relativt vanlige. Leveraffeksjon med økning av transaminaser, alkalisk fosfatase og bilirubin (skyldes metabolitter). Nedsatt glukosetoleranse med økning av fastende glukose. Økt urinsyre. Hodepine, svimmelhet, hypotensjon (pga. vasodilatasjon), takykardi og palpitasjoner, synsforstyrrelser og influensalignende symptomer. Affeksjon av skjelettmuskel med smerter og nedsatt kraft (sjelden). Overfølsomhetsreaksjoner (sjeldne).

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Opplysninger om bruk ved graviditet mangler. *Amming:* Nikotinsyre er rapportert å forekomme i morsmelk. Ammende bør ikke overskride doser på 20 mg daglig. Brukt i lipidsenkende doser er det risiko for bivirkninger hos barnet ved amming.

## Forsiktighetsregler

Nøye kontroll hos pasienter med diabetes mellitus pga. niacinindusert insulinresistens/nedsatt glukosetoleranse. Forsiktighet hos pasienter med leveraffeksjon og ved høyt alkoholinntak. Pasienter som har muskelsmerter følges spesielt, særlig dersom de samtidig behandles med HMG-CoA-reduktasehemmer. Forsiktighet hos pasienter med urinsyregikt eller bare forhøyet urinsyre, hos pasienter med koronarsykdom, hos pasienter som står på blodtrykkssenkende legemidler, særlig vasodilatatorer, hos pasienter med blødningsrisiko (inkludert legemiddelindusert).

## Kontraindikasjoner

Betydelig nedsatt leverfunksjon, ulcussykdom, arteriell blødning.

## Kontroll og oppfølging

Måling av blodlipidene brukes til å fastsette optimal vedlikeholdsdose. For kontroll av mulige bivirkninger er følgende blodverdier aktuelle: Fastende glukose, glykosylert hemoglobin (HbA1c), leverenzymmer, bilirubin, CK, urinsyre, blødningsstatus.

## Informasjon til pasient

Nødvendighet av gradvis opptrapping av legemidlet. Instruksjon om ikke å stoppe behandlingen eller starte den opp på nytt uten samråd med lege. Informer om de vanligste bivirkningene, spesielt «flushing», og at den vil avta under videre behandling.

### Niaspan Abbott

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Depottablett	Nicotinsyre: 500 mg	90 stk	C		–

## L8.16. Legemidler mot kardial amyloidose

### L8.16.1.

Publisert: 07.12.2023

Geir Øystein Andersen og Finn Olav Levy

#### Generelt

Kardial amyloidose er en alvorlig form for kardiomyopati som skyldes utfelling og akkumulering av amyloidfibriller i myokard. En skiller mellom transtyretin amyloid kardiomyopati (ATTR-CM) som skyldes utfelling og misfolding av proteinet transtyretin (TTR) og AL-amyloidose som er en monoklonal plasmacellesykdom som fører til utfelling av lette kjeder (immunoglobulin) i myokard (se [Kardial amyloidose \(T8.6.3\)](#) og [...](#) for mer detaljer). Det finnes både en arvelig (hATTR-CM) og en idiopatisk type ATTR-CM (wtATTR-CM). Misfolding av TTR kan medføre både kardiomyopati og polyneuropati.

Transtyretin er et plasmaprotein som er involvert i transport av tyroksin og retinol. Dannelsen av amyloide fibriller i ATTR-CM skyldes destabilisering av TTR-tetramerer, feilfolding og dannelse av monomerer som fører til avleiring av fibriller.

Tafamidis er en peroral transtyretin-stabilisator som kun brukes ved transtyretin (ATTR) amyloidose.

#### Egenskaper

Tafamidis stabiliserer tetrameren av proteinet transtyretin ved å binde seg til tyroksinbindingssetet på proteinet. Dette hemmer dissosiasjon av tetrameren til monomeren av transtyretin som er det hastighetsbegrensende trinnet i avleiringsprosessen av amyloide fibriller i vev.

#### Indikasjoner

Tafamidis (61 mg) er indisert for behandling av voksne pasienter med transtyretin amyloid kardiomyopati (både wt og hATTR-CM). Pasienten skal ved oppstart være i NYHA-klasse I eller II. Før behandlingsstart må

diagnosen verifiseres (blant annet med skjelettsintigrafi) og AL-amyloidose utelukkes (måling av lette kjeder i blod og urin; se [Kardial amyloidose \(T8.6.3\)](#) og ...).

## Bivirkninger

Vanlige bivirkninger er urinveisinfeksjon, vaginale infeksjoner, diaré, magesmerter, utslett og kløe.

## Dosering og administrasjon

Oppstart av behandling skal utføres av kardiolog med erfaring i behandling av transtyreтин amyloidose (ATTR), ansatt ved universitetssykehus eller annet helseforetak med kardiologisk enhet med kompetanse på behandling for denne pasientgruppen. Pasienten må ha en sikkert diagnostisert ATTR kardiomyopati, vanligvis med nukleær-medisinsk påvist amyloid i myokard.

*ATTR-CM:* Én kapsel (61 mg tafamidis) oralt én gang daglig.

Svelges hele, skal ikke knuses/deles.

## Farmakokinetikk

*Absorpsjon:* Maksimal plasmakonsentrasjon (C<sub>max</sub>) oppnås etter 2-4 timer i fastende tilstand. Samtidig administrering av fettriikt og kaloririikt måltid endrer absorpsjonshastighet, men ikke omfanget av absorpsjonen.

*Metabolisme:* >99% binding til plasmaproteiner (primært TTR). Metabolismen er ikke fullstendig kartlagt, men glukuronidering er observert.

*Halveringstid:* 49 timer.

*Utskillelse:* 59% uforandret i feces, 22% som glukuronidmetabolitt i urinen.

## Overdosering

Det er lite klinisk erfaring med overdosering av tafamidis (se [SPC](#) for detaljer og [T \(G12.5.20\)](#) for standard behandling).

## Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoff eller hjelpestoffer.

## Informasjon til pasient

Ekstra dose gis hvis pasienten kaster opp og intakt Vyndaqel-kapsel kan ses. Hvis ikke kapselen er intakt, er det ikke nødvendig med ny dose.

Sikker prevensjon må brukes av fertile kvinner til én måned etter avsluttet behandling.

## Interaksjoner

Tafamidis hemmer BCRP (brystkrefresistensprotein) in vitro og kan gi interaksjoner ved klinisk relevante konsentrasjoner med BCRP-substrater (f.eks. metotreksat, rosuvastatin, imatinib). Hemmer de organiske aniontransportører (OAT1 og OAT2). Tafamidis har ikke vist hemming eller induksjon av CYP3A4. Tafamidis kan redusere serumkonsentrasjonen av totalt tyroksin uten endring i fritt tyroksin (T4) eller tyreoidestimulerende hormon (TSH).

Se [SPC](#) og [Drugs.com](#) for flere detaljer.

## Kontroll og oppfølging

Tafamidis bør gis i tillegg til standardbehandling til pasienter med transtyreтинamyloidose. Oppfølging av spesialist. Behandling skal avbrytes ved organtransplantasjon.

## Forsiktighetsregler

Dersom pasienten utvikler hjertesvikt i NYHA-klasse III skal en i samråd med kardiolog på universitetssykehus eller tilsvarende kompetanse, vurdere å avslutte behandlingen. Det samme gjelder ved rask progresjon til NYHA klasse III i løpet av 6 måneder etter behandlingsoppstart.

Økte verdier i leverfunksjonsprøver kan forekomme. Tafamidis er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig leversvikt. Det er ikke behov for dosejustering hos pasienter med nyresvikt eller moderat leversvikt.

Prevensjon (se Informasjon til pasient).

Tafamidis må ikke forveksles med saltet tafamidismeglumin som tidligere har vært på markedet i Norge og som fortsatt er på markedet i andre land da disse ikke er direkte byttbare. Se [SPC](#) for detaljer.

## Graviditet og amming

*Graviditet:* Grunnet utviklingstoksicitet i dyrestudier, anbefales tafamidis ikke til gravide.

*Amming:* Tafamidis skal ikke brukes ved amming da dyrestudier har vist utskillelse i melk. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

## Metodevurdering

Se [tafamidis](#) Nye Metoder.

## Kilder

SPC

UpToDate: [Tafamidis Drug Information](#) [internett]. 07.12.2023

**Vyndaqel** Pfizer Europe MA EEIG (1)

**Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!**

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, myk	Tafamidis: 61 mg	30x1 stk	C	h	195 058,40

# L8.17. Hjertemyosinhemmere

## L8.17.1. Mavakamten

Publisert: 02.10.2024  
Kristina Haugaa

### Egenskaper

Mavakamten er en selektiv, allosterisk og reversibel hemmer av myosin i hjertet. Ved hypertrofisk kardiomyopati (HCM) er det overaktivitet i myosin-aktin kryssbrodannelse som fører til økt kontraktilitet og utilstrekkelig relaksasjon. Dette kan gi obstruksjon i venstre ventrikkels utløp som gir redusert blodstrøm ut fra hjertet og redusert cardiac output. Mavakamten binder myosin og hemmer dannelsen av aktin-myosin kryssbroer som igjen reduserer sannsynligheten for venstre ventrikkels utløpsobstruksjon. Reduksjon av dannelsen av kryssbroer reduserer energibruken.

### Indikasjoner

Behandling av voksne pasienter med symptomatisk (NYHA klasse II-III) obstruktiv HCM (oHCM).

### Bivirkninger

Svimmelhet, dyspné, systolisk dysfunksjon (LVEF<50%), synkope.

### Dosering og administrasjon

Behandling startes opp av lege med erfaring innen behandling av kardiomyopati.

*Før behandlingstart:*

- ?! LVEF ("left ventricular ejection fraction") undersøkes med ekkokardiografi. Behandling skal ikke startes ved LVEF<55%.
- ?! Genotype for CYP2C19 bestemmes. Doseområdet er 2,5 -15 mg. Dosen er avhengig av pasientens genotype for CYP2C19. Langsomme omsettere kan ha økt eksponering for mavakamten.

*Behandling:*

- ?! *Pasienter med CYP2C19-fenotype med langsom omsetting:* Startdose: 2,5 mg x1 daglig. Maksimal dose er 5 mg x 1 daglig.
- ?! *Pasienter med CYP2C19-fenotype med intermediær, normal, rask og ultrarask omsetting:* Startdose: 5 mg x 1 daglig. Maksimal dose er 15 mg x 1 daglig.

Pasienten skal vurderes for tidlig klinisk respons ved venstre ventrikkels utløps (LVOT)-gradient med Valsalvas manøver, 4 og 8 uker etter behandlingsstart. Se også detaljer for oppstart av behandling og vedlikeholdsfase i [SPC](#).

Når vedlikedose er oppnådd, skal LVEF undersøkes hver 12. uke. Ved LVEF<50% skal behandlingen stoppes i 4 uker og frem til LVEF er 50%.

Hvis ikke pasienten har vist respons av behandling etter 4-6 måneder med maksimal tolerert dose, skal behandlingen seponeres.

Glemt dose tas så raskt som mulig. Neste dose tas til vanlig planlagt tidspunkt. Det skal ikke tas to doser på samme dag.

## Farmakokinetikk

*Absorpsjon:* Tmax: 1 time. Biotilgjengelighet: 85%.

*Metabolisme:* Hovedsakelig via CYP2C19 (74%), CYP3A4 (18%) og CYP2C9 (7,6%). Hos langsomme CYP2C19-omsettere metaboliseres mavakamten hovedsakelig via CYP3A4.

*Halveringstid:* Halveringstid hos normale og langsomme omsettere er henholdsvis 6-9 og 23 dager.

*Utskillelse:* Hovedsakelig som metabolitter i urin (85%) og i feces (7%) hos normale omsettere.

## Overdosering

Begrenset erfaring med overdosering. Ved overdose seponeres mavakamten, medisinsk støttende tiltak gjøres for å opprettholde hemodynamisk status, vitale tegn og LVEF overvåkes og pasientens kliniske status behandles.

Tidlig administrering (<2 timer etter inntak av mavakamten) av aktivt kull kan vurderes.

Se også [Forgiftninger \(G12\)](#)

## Kontraindikasjoner

Mavakamten er embryotoksisk og kontraindisert under graviditet.

Mavakamten skal seponeres 6 måneder før planlagt graviditet.

Samtidig behandling med sterke CYP3A4-hemmere hos pasienter med CYP2C19-fenotype med langsom omsetting eller hvor CYP2C19-fenotype ikke er kjent.

Samtidig behandling med en sterk CYP3A4-hemmer og en sterk CYP2C19-hemmer.

## Informasjon til pasient

Sikker prevensjon må brukes hos kvinner som kan bli gravide under behandling og i 6 måneder etter seponering av mavakamten. Mavakamten kan interagere og øke omsetningen av orale kontraseptiva og barriereprevensjon anbefales i tillegg.

Pasienter skal rådes til å ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis de opplever svimmelhet under behandling.

## Interaksjoner

Potensiale for interaksjoner med andre legemidler er høy og skal vurderes. Plasmakonsentrasjonen av mavakamten påvirkes av sterke CYP2C19- og CYP3A4-hemmere og -induktorer. Farmakodynamiske interaksjoner kan forekomme ved bruk av legemidler med negativ inotrop respons. Nøye overvåkning av LVEF skal gis. Se [SPC](#) for detaljer.

## Kontroll og oppfølging

Kvinner i fertil alder skal ha en negativ graviditetstest før oppstart av behandling.

LVEF skal undersøkes før behandling og hver 12. uke under behandling (se Dosering og administrasjon).

Genotype for CYP2C19 bestemmes før behandlingsstart for å fastslå riktig dose med mavakamten.

## Forsiktighetsregler

Mavakamten reduserer LVEF og kan forårsake hjertesvikt på grunn av systolisk dysfunksjon (LVEF<50%).

Forsiktighet utvises ved uregelmessig hjerterytme, hjertesvikt og infeksjon,

Mavakamten metaboliseres hovedsakelig av CYP2C19 samt noe av CYP3A4, men hovedsakelig av CYP3A4 hos langsomme CYP2C19-omsettere. Mavakamten har derfor et stort interaksjonspotensiale som kan føre til tap av respons og økt risiko for hjertesvikt i kombinasjon med andre legemidler (se Interaksjoner).

## Graviditet og amming

*Graviditet:* Kontraindisert.

*Amming:* Ukjent om mavakamten eller metabolitter skilles ut i morsmelk. Kvinner under behandling skal ikke amme da bivirkningene hos nyfødte/spedbarn ikke er kjent.

## Metodevurdering

Se [Mavakamten \(Camzyos\)](#) på Nye Metoder.

## Kilder

SPC: [Camzyos](#)

UpToDate: [Mavacamten: Drug information](#) [internett]. 25.09.2024

**Camzyos** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!**

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, hard	Mavakamten: 2.5 mg	28 stk	C		19 050,20
Kapsel, hard	Mavakamten: 5 mg	28 stk	C		19 050,20
Kapsel, hard	Mavakamten: 10 mg	28 stk	C		19 050,20
Kapsel, hard	Mavakamten: 15 mg	28 stk	C		19 050,20

## L8.18. Tabeller

**Tabell 1** Diuretika. Farmakokinetiske egenskaper

Substans	Biotilgjengelighet (%)	Eliminasjona M = metabolsk R = renal	Virkningsstart (timer)	Virkningstid (timer)
<b>Tiazid/tiazidlignende</b>				
Bendroflumetiazid	100	M+(R)	2	10–16
Hydroklortiazid	60–80	R	2	10–12
<b>Slyngediuretika</b>				
Bumetanid	100	M+R	p.o. 0,5–1	4–6
			i.v. 15 min.	2
Furosemid	60–70	M+R	p.o. 0,5–1	4–6
			i.v. 5–10 min.	1,5–3
<b>Kalium-, magnesiumsparende</b>				
Amilorid	30–90	R	2	12–24
Eplerenon	70	M	?	> 24

Substans	Biotilgjengelighet (%)	Eliminasjona M = metabolsk R = renal	Virkningsstart (timer)	Virkningstid (timer)
Kanrenoat	100 (i.v.)	M+(R)	i.v. 2–3	38–72
Spironolakton	70	M	24	72

a) a. Se G2 Farmakokinetikk, pkt. Eliminering ...

**Tabell 2** Betareseptorantagonister og kombinerte alfa-1-, betareseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper

Antagonist	Lipidløselighet	Førstepasasjemetabolisme	Biotilgjengelighet (%)	Eliminasjona M = metabolsk R = renal	Dosering v/nyresvikt	Plasmahalveringstid (timer)	Variasjon i plasmakonsentrasjon v/konstant dose (ggr)
Atenolol	–	–	40–60	R	Reduseres	6–9	1–4
Betaxolol	+	–	80–90	M+(R)	Uendret	12–22	1
Bisoprolol	+	–	90	M+R	Reduseres	10–13c	1–2
Esmolol	–	–	100 (i.v.)	Md	Uendret	0,15	liten
Karvedilol	++	++	25–35	M	Uendret	6–10	?
Labetalol	++	++	20–30	M	Uendret	3–7	10
Metoprolol	+	++	30–50	M	Uendret	3–4	10
Nebivolol	++	+++ (EM)	12 % EMe 96 % PMe	M	Reduseres	10 EM 32 PM	10
Propranolol	++	+++	15–35	M	Uendret	3–7	20
Sotalol	–	–	90–95	R	Reduseres	10–18	< 5
Timolol	+	+	60	M+(R)	(Reduseres)	2–6	5

a) Se G2 Farmakokinetikk, pkt. Eliminering ...  
b) Klinisk virkningstid er vesentlig lengre enn plasmahalveringstid (særlig ved hypertensjon)  
c) Økes til ca. 20 timer ved kronisk hjertesvikt  
d) Metaboliseres raskt i erytrocytter  
e) Gjelder modersubstans. Aktive metabolitter kompenserer for denne forskjellen. EM («extensive metabolizers») PM («poor metabolizers»)

**Tabell 3** Kalsiumantagonister. Farmakodynamiske egenskaper

Kalsiumantagonis t	Vaskulær selektivitet	Arteriell dilatasjon	Hjertets kontrak- sjonskrafta	Hjerte- frekvensa	AV- overledning a
<i>Dihydropyridiner</i>					
a) Amlodipin	++	+++			
a) Felodipin	+++	+++	+	+	+
a) Isradipin	++(+)	+++		(+)	
a) Lerkanidipin	++(+)	+++		(+)	
a) Nifedipin	++	+++		+	
a) Nimodipin	++	+++		(+)	
<i>Benzotiazepiner</i>					
a) Diltiazem	+	+(+)	-	--	-
<i>Fenylalkylaminer</i>					
a) Verapamil		++	--	-	--
a) Effektene på hjertet er resultatant av direkte depressive effekter og indirekte stimulering pga. reflektorisk sympatikusaktivering. Effektene vil derfor endres ved samtidig bruk av betareseptorantagonist					

**Tabell 4** ACE-hemmere. Farmakokinetiske egenskaper

Hemmer	«Prodrug»	Biologisk tilgjengelighet (%)	Eliminasjona M = metabolsk R = renal	Plasmahalveringstid (timer)
Enalapril	+	40b	R	11
Kaptopril	-	70–75	M+R	2
Lisinopril	-	5–45	R	12
Perindopril	+	25–30	R	17
Ramipril	+/-	50	M+R	13–17
Zofenopril	+/-	100b	R+M	6
a) Se G2 Farmakokinetikk, pkt. Eliminering ... b) Biotilgjengelighet som aktiv substans				

**Tabell 5** Angiotensin II-reseptorantagonister. Farmakokinetiske egenskaper



Antagonist	Biologisk tilgjengelighet (%)	Renal eliminasjon (%) <sup>a</sup>	Plasmahalveringstid (timer)
Eprosartan	15	10	5–9
Irbesartan	60–80	< 2	11–15
Kandesartan	40	50	5–11
Losartan	30–40	30 <sup>b</sup>	6–9 <sup>c</sup>
Olmesartan	25	40	10–15
Telmisartan	30–60	< 1	24
Valsartan	10–35	30	6–12

a) Se G2 Farmakokinetikk, pkt. Eliminasjon ...  
b) Av losartan + aktiv metabolitt  
c) Gjelder for den aktive metabolitten; 2 timer for losartan selv

**Tabell 6** Digitoksin og digoksin. Farmakokinetikk

	Digitoksin	Digoksin
Biotilgjengelighet (%)	> 90	60–80
Begynnende effekt		
• Peroralt (timer)	1–2	0,5
• Intravenøst (minutter) <sup>a</sup>	20	5–10
Plasmaproteinbinding (%)	97	25
Metabolisme (%)	90	10
Renal utskillelse (uomdannet) (%)	5	80
Vedlikeholdsdosering v/nyresvikt	Uendret	Reduseres
Metningsdose (mg) <sup>b</sup>	0,4–0,6	0,5–1,0
Terapeutisk plasmakonsentrasjon (nmol/l)	8–15	0,6–1,2 (høyere hos barn)
Peroral/intravenøs vedlikeholdsdose	1 til 1	1,3–1,5 til 1
Plasmahalveringstid (døgn)	4–9	1,5–2 (v/normal nyrefunksjon) <sup>c</sup>

a) Effekt på rytmeforstyrrelser kommer raskere (få minutter) enn effekten på kontraktil kraft (timer)  
b) Vedlikeholdsdosen kommer i tillegg  
c) Forlenget inntil 4 døgn ved uremi

**Tabell 7** Antiarytmika. Farmakokinetikk

	<b>Disopyra mid</b>	<b>Lidok ain</b>	<b>Meksil etin</b>	<b>Flekainid</b>	<b>Amioda ron</b>	<b>Droned aron</b>	<b>Ibutilid</b>	<b>Sotalol</b>
Biotilgjengelighet (%)	80	–	80–95	70–95	50	15	–	90–95
Proteinbinding i plasma (%)	25–40	70	70	60	99	99	40	0
Metabolisme (%)	25	90	90	60	100	100	90–95	–
Renal utskillelse uomodannet (%)	50–60	< 5	5–15	40	0	0	5–9	> 75
Plasmahalveringstid (timer)	5–8	1,5–2	8–10	10–20	1–3 måneder	25–30	6	10–18
Aktive metabolitter	(+)	+	–	+	+	+	+	–
Terapeutisk plasmakonsentrasjon (µmol/l)	8–15(?)	7–17	3–11	0,5–1,5 (2,0)	0,8–2,4a 1,6–3,9b	0,11–0,27	–	–
Plasmakonsentrasjon av amiodaron vil sjelden bli brukt i praktisk klinikk for å styre behandlingen. Som regel styres doseringen ut fra klinisk/antiarytmisk effekt og ut fra prinsippet «jo lavere doser, jo bedre»								
<i>Absorpsjon</i> av de fleste antiarytmika forsinkes av samtidig fødeinntak, bruk av opioidanalgetika og hjertesvikt <i>Plasmahalveringstid</i> kan forlenges sterkt hvis metabolismen reduseres pga. hjertesvikt eller leverinsuffisiens (lidokain, meksiletin, flekainid), eller ved forsinket renal utskillelse pga. hjerte- eller nyresvikt (disopyramid, flekainid). Plasmakonsentrasjonsbestemmelse, se G16 Legemiddelanalyser og rusmiddelanalyser, se <a href="#">Analyser av farmakologiske substanser og farmakogenetikk (G16)</a>								
a) Supraventrikulære arytmier b) Ventrikulære arytmier								

**Tabell 8** Mengde Mg<sup>2+</sup> i 1 g av forskjellige magnesiumsalt

<b>Magnesiumsalt (1 g)</b>	<b>mg</b>	<b>mEq</b>	<b>mmol</b>
Magnesium	1000	82,2	41,1
Magnesiumacetat: (anhydrat/tetrahydrat)	170/113	14,0/9,32	7,01/4,66
Magnesium L-aspartat	99,2	8,16	4,08
Magnesiumglukoheptonat	50,0	4,10	2,05
Magnesiumglukonat	54,0	4,44	2,22
Magnesiumglycinat	141	11,6	5,80
Magnesiumhydroksid	417	32,3	16,1

Magnesiumsalt (1 g)	mg	mEq	mmol
Magnesiumkarbonat	288	23,7	11,9
Magnesiumklorid	120	9,85	4,93
Magnesium L-laktat	120	9,88	4,94
Magnesiumoksid	603	49,7	24,8
Magnesiumsitrat	160	13,2	6,59
Magnesiumsulfat	98,6	8,12	4,06

## L8.19. Kilder

### Esmolol

[UpToDate](#)

[Advanced Trauma Life Support](#) side 76, øverst 2. spalte.

### Omega-3-fettsyreestere

[Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. D. L. Bhatt, P. G. Steg, M. Miller, E. A. Brinton, T. A. Jacobson, S. B. Ketchum, et al. New England Journal of Medicine 2018 Vol. 380 Issue 1 Pages 11-22 Accession Number: 30415628 DOI: 10.1056/NEJMoa1812792](#)