

G4 Legemiddeldosering ved mage- og tarmsykdom, leversykdom, hjertesykdom og nevrologisk sykdom

Publisert: 23.11.2021

Øyvind Melien, Odd Helge Gilja, Dan Atar, Erik Taubøll

Innhold

G4.1	Sykdommer i mage-tarmkanalen.....	s.1	G4.8.1.12	M.....	s.25
G4.2	Leversykdommer.....	s.2	G4.8.1.13	N.....	s.27
G4.3	Hjertesykdommer.....	s.3	G4.8.1.14	O.....	s.28
G4.3.1	Farmakokinetiske forandringer.....	s.3	G4.8.1.15	P.....	s.29
G4.3.2	Farmakodynamiske forandringer (endret vevsfølsomhet).....	s.4	G4.8.1.16	R.....	s.31
G4.3.3	Spesielle hensyn ved bruk av nye antikoagulantia i forhold til legemiddelinteraksjoner og nyrefunksjonsnedsettelse.....	s.4	G4.8.1.17	S.....	s.33
G4.4	Nevrologisk sykdom.....	s.5	G4.8.1.18	T.....	s.35
G4.5	Hyper- og hypotyreose.....	s.6	G4.8.1.19	U.....	s.37
G4.6	Affeksjon av hudfunksjonen.....	s.6	G4.8.1.20	V.....	s.38
G4.7	Multiorgansvikt.....	s.7	G4.8.1.21	W.....	s.39
G4.8	Tabeller.....	s.7	G4.8.1.22	Z.....	s.39
G4.8.1	Tabell 1: Legemiddeldosering ved leversykdom/nedsatt leverfunksjon.....	s.7	G4.8.1.23	Ø.....	s.40
G4.8.1.1	A.....	s.7	G4.8.2	Tabell 2: Legemiddeldosering ved nedsatt leverfunksjon og samtidig legemiddelinteraksjon.....	s.
G4.8.1.2	B.....	s.10	G4.8.3	Tabell 3: Legemiddeldosering ved hjertesvikt.....	s.
G4.8.1.3	C.....	s.12	G4.8.4	Tabell 4: Utvalgte legemiddelinteraksjoner ved bruk av DOAK ved indikasjon atrieflimmer.....	s.
G4.8.1.4	D.....	s.13	G4.8.5	Tabell 5: DOAK ved nedsatt nyrefunksjon: Praktiske doseringsråd.....	s.
G4.8.1.5	E.....	s.15	G4.8.6	Tabell 6: Legemidler som kan forverre myasthenia gravis.....	s.
G4.8.1.6	F.....	s.17	G4.9	Kilder.....	s.45
G4.8.1.7	G.....	s.19			
G4.8.1.8	H.....	s.20			
G4.8.1.9	I.....	s.21			
G4.8.1.10	K.....	s.22			
G4.8.1.11	L.....	s.24			

Generelt

Sykdom og svikt i enkelte organers funksjon kan påvirke både *farmakodynamikk* og *farmakokinetikk*.

Sykdomstype og grad av funksjonsforandring avgjør valg av legemiddel, dosestørrelse og doseringsintervall.

Behandlingsbehov må dertil veies nøye mot risiko ved legemiddelbruk. Ved kombinert eller ustabil organsvikt er dette særlig vanskelig. NB! Organsvikt oppstår ofte gradvis hos pasienter som kan ha stått på vedlikeholdsbehandling i årevis (f.eks. redusert nyrefunksjon med økende alder).

G4.1. Sykdommer i mage-tarmkanalen

Publisert: 23.11.2021

Ved *sykdom i spiserøret* (f.eks. strikturer, divertikler og hernier) eller ved tørre slimhinner kan tabletter og kapsler sette seg fast og gi økt risiko for lokal etsing og sårdannelser. Dette kan motvirkes ved at tabletter og kapsler tas sammen med rikelig drikke, ev. yoghurt eller grøt. Raskest og sikrest passasje ned i magesekken oppnås med overkroppen i vertikal stilling og slimhinnene fuktet med litt væske før tablettene svelges. Om mulig bør flytende preparater brukes. Dette gjelder særlig ved sengeleie og immobilisering, spesielt hos eldre.

Stenoserende prosesser i pylorus, alvorlig gastroparese, atoniske tilstander og kvalme kan forsinke ventrikkeltømmingen og dermed legemiddelabsorpsjonen. Det samme gjelder under migreaneanfall og ved fødsel, ved behandling med legemidler som har antikolinerg effekt (f.eks. trisykliske antidepressiva og antipsykotika) og særlig hos pasienter som får opioidanalgetika, f.eks. postoperativt og i terminalfasen av kreft. Effekten av de(t) inntatte legemiddel vil derved forsinkes, noe som bl.a. er av betydning ved akutte smertetilstander.

En rekke *kroniske sykdommer i tynntarmen*, f.eks. cøliaki og Crohns sykdom, kan gi redusert legemiddeloptak. I prinsippet kan alle sykdommer som medfører diaré og/eller malabsorpsjon føre til minsket

legemiddelabsorpsjon. Alle tilstander som gir ødem i tarmveggen, f.eks. hjerte- eller nyresvikt, kan også gjøre legemiddelabsorpsjonen mindre effektiv. Målbare endringer av klinisk betydning synes hyppigere enn tidligere antatt. Ved akutte tilstander bør viktige legemidler derfor gis parenteralt.

Pasienter som har gjennomgått omfattende kirurgiske inngrep på mage-tarmkanalen kan få endret, ofte redusert, absorpsjonsevne, f.eks. etter ventrikkel-/tarmreseksjon eller bypass av deler av tynntarmen (adipositas kirurgi). Økt biologisk tilgjengelighet og økt effekt av midler med uttalt førstepassasjemetabolisme kan bli resultatet etter portocaval shuntoperasjon.

G4.2. Leversykdommer

Publisert: 23.11.2021

Leveren er et komplekst organ med et bredt spekter av funksjoner som via ulike mekanismer spiller en viktig rolle for metabolisme og effekt av legemidler. Sykdomstilstander i leveren vil derfor potensielt kunne innvirke på legemidlers terapeutiske virkning på en rekke forskjellige måter. Det er imidlertid viktig å understreke at sykdom i leveren ikke nødvendigvis betyr svekket leverfunksjon og derved påvirkning av legemiddelomsetning og effekt, idet leveren har en betydelig reservekapasitet. En utfordring i denne forbindelse er begrensede muligheter for å kunne fastslå og følge grad av nedsatt leverfunksjon ved sykdom.

Leversykdommer kan i tidlig fase føre til skade på leveren (kolestase eller direkte hepatocellulær skade). Begge disse prosessene kan lede videre til fibrose og cirrhose.

Kolestase som følge av blokkade i gallegangene kan motvirke utskillelse av legemidler, f.eks. ceftriakson, rifampicin eller fusidinsyre, som skilles ut via gallen. Videre vil kolestasen gi opphopning av gallesalter med de potensielt toksiske effektene dette kan medføre på leverparenkymet.

Direkte hepatocellulær skade kan forårsakes bl.a. av toksiske substanser og virus. Slik skade kan gi fettinfiltrasjon, betennelse (hepatitt) eller celledød. Ved mild grad av påvirkning vil skadene kunne tilheles og levervevet normaliseres. Vedvarende skade med celledød (hepatocytene) i leverparenkymet kan resultere i fibrose og cirrhose (skrumplever). Over 600 legemidler er funnet å kunne ha hepatotoksiske effekter. Paracetamol er fortsatt den viktigste årsaken til akutt leversvikt i industrialiserte land, mens akutte virale årsaker dominerer i øvrige områder.

Leversykdommer kan influere på legemiddelrespons ved bl.a. følgende underliggende mekanismer:

- Nedsatt legemiddelmetabolisme.* Omdannelsen av legemidler i lever kan svekkes ved leversykdom gjennom redusert ekspresjon og aktivitet i metaboliserende CYP-enzymene, særlig subtype CYP1A, CYP2C19 og CYP3A. Reduksjon i CYP-ekspresjon og aktivitet ned til det halve er registrert ved levercirrhose, men påvirkningen kan være variabel på ulike CYP-enzymene. Resultatet kan bli økt biotilgjengelighet av uomodannet legemiddel med økt toksisitetsfare.
- Redusert proteinsyntese* kan gi hypoalbuminemi ved alvorlig leversykdom. Dette vil kunne resultere i redusert proteinbinding av høygradig proteinbundne legemidler, slik som fenytoin og prednisolon, med påfølgende bivirkninger.
- Redusert syntese av koagulasjonsfaktorer* hos pasienter med akutt leversvikt og cirrhose som øker sensitiviteten for perorale antikoagulantia (e.g. warfarin).

I tillegg vil leversykdom kunne medføre væskeretensjon med ascites og ødemer, og man må i slike tilfeller være varsom med å benytte legemidler som kan forsterke denne tendensen, slik som NSAID.

Risikoen for hepatisk encefalopati ved alvorlig leversykdom fordrer øket oppmerksomhet for å unngå bruk av legemidler som kan utløse denne tilstanden. Dette inkluderer hypnotika/sedativa, opioider og andre psykofarmaka som kan forsterke symptomene både ved latent og manifest *leverencefalopati*.

Leversykdom kan også influere på virkningen av legemidler gjennom endringer i leversirkulasjonen. F.eks. kan det hos pasienter med cirrhose være en stor andel av portablodet som går utenom leverparenkymet (portal bypass), og en reduksjon i leverens metabolisme av legemidler kan bidra til en markant økning av deres biotilgjengelighet. Denne effekten gjør seg særlig gjeldende for de såkalte høy-clearance-legemidler som normalt undergår en omfattende førstepassasjemetabolisme i leveren.

Redusert levergjennomblødning kan også fremkalles av generell sirkulasjonssvikt (alvorlig hjertesvikt, sepsis, sjokk) som kan medføre forsterket terapierespons eller *bivirkninger* ved normal dosering av legemidler.

Generelle råd:

- 1) *Overvåking og dosetilpasning.* Vanlige *leverenzymprøver* gir bare begrenset veiledning for legemiddelvalg og dosering. Ikke noe kvantitativt mål på leverfunksjon kan benyttes til å forutsi innflytelsen av leversykdom på effekten av et legemiddel. Ved legemiddelbehandling hos pasienter med svekket leverfunksjon kreves derfor nøye oppfølging med vurdering av klinisk effekt kombinert med hyppige *plasmakonsentrasjonsmålinger* av legemiddel for å kunne foreta de nødvendige dosejusteringer. Fordi leveraffeksjon ofte gir nedsatt bindingskapasitet for legemidler i plasma, kan imidlertid bedømmelse av plasmakonsentrasjonsmålinger være vanskelig (se G16 [Legemiddelanalyser, rusmiddelanalyser og farmakogenetiske analyser \(G16\)](#)). Midler med liten terapeutisk bredde og stor risiko ved overdosering (perorale antidiabetika, ergotamin) krever spesielt omhyggelig oppfølging og kontroll.

Vurdering av dosereduksjon. Selv om det er store interindividuelle forskjeller, medfører leveraffeksjon både risiko for økt biologisk tilgjengelighet av uforandret legemiddel og langsommere eliminasjon av modersubstans eller aktive metabolitter. Ved alvorlig kronisk leversykdom må det ofte, men ikke alltid, brukes lavere doser. Dette kan bli aktuelt for en kortere periode ved akutt hepatitt, f.eks. for antiepileptika (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin). Det kan også bli aktuelt å redusere dosen av prednisolon ved markert hypoalbuminemi. Se G4.8.1 [Tabell 1: Legemiddeldosering ved leversykdom/nedsatt leverfunksjon](#).

Dosereduksjon ved nedsatt leverfunksjon og samtidig legemiddelinteraksjon. I vurderingen av behov for dosereduksjon vil det kunne være nødvendig og mulig å ta hensyn til betydningen også av annen samtidig legemiddelbehandling. Tabell 2 Tabell 2: Legemiddeldosering ved nedsatt leverfunksjon og samtidig legemiddelinteraksjon illustrerer dette med eksemplet fesoterodinbehandling ved inkontinensproblemer. Fesoterodins aktive metabolitt omdannes videre bl.a. via CYP-enzymet CYP3A4 i lever. Dersom dette enzymet hemmes av andre legemidler pasienten benytter, vil nivået av aktiv metabolitt kunne øke med forsterket bivirkningsrisiko som følge. Det fremgår av Tabell 2 at jo kraftigere hemmere av CYP3A4 pasienten for øvrig behandles med, jo større er betenkeligheten med bruk av fesoterodin. Eksemplet viser hvordan kunnskap om farmakogenetiske data, legemidlers interaksjonspotensial og organfunksjonsnivå kan integreres for optimalisering av dosering, se [SPC](#) for fesoterodin.
- 2) *Vurdering av risiko for hepatotoksitet.* Risikoen for at legemidler utløser eller forverrer leverskade må vurderes nøye. Midler med stort potensial for levertoksisitet (enkelte anestetika, cytostatika, paracetamol) må brukes med varsomhet.
- 3) *Økt blødningsrisiko.* Legemidler som medfører økt blødningsrisiko (f.eks. acetylsalisylsyre og andre ikke-steroid antiinflammatoriske midler, antikoagulantia, plasminogenaktivatorer, platehemmere, DOAKene) bør gis med stor varsomhet eller unngås ved leversvikt Tabell 1: Legemiddeldosering ved leversykdom/nedsatt leverfunksjon [Tabell 1: Legemiddeldosering ved leversykdom/nedsatt leverfunksjon](#).

De fleste legemidler som elimineres uforandret via nyrene kan gis i vanlige doser dersom stoffene ikke har metabolske eller andre bivirkninger som f.eks. kan forverre encefalopati eller utløse leverkoma (se ovenfor om diuretika; disse kan forverre encefalopati ved å forandre elektrolyttkonsentrasjon og syre-base-status).

Mange legemidler kan gi lett patologiske leverenzymnivåer hos ellers leverfriske (f.eks. antiepileptika, fentiaziner, ikke-steroid antiinflammatoriske midler, trimetoprim–sulfametoksazol, tuberkulostatika, statiner), uten at dette nødvendigvis medfører risiko. Ved legemiddelindusert økning til mer enn 2–3 ganger øvre referansegrense for ALAT og bilirubin bør pasienten følges nøye.

G4.3. Hjertesykdommer

Publisert: 23.11.2021

Hjertesykdommer

Behov for tilpasning av legemiddeldosering ved hjertesykdommer er hovedsakelig knyttet til hjertesviktsyndromet.

Ved hjertesvikt skjer betydelige patofysiologiske forandringer i sirkulasjon og organfunksjon i hud, nyrer, lever og tarm med konsekvenser for farmakokinetikk og vevsfølsomhet for legemidler og derved dosetilpasningsbehov.

G4.3.1. Farmakokinetiske forandringer

Legemiddelabsorpsjon

Viktige årsaker til forsinket eller redusert absorpsjon er nedsatt mesenterial blodgjennomstrømning og nedsatt intestinal motilitet. I begge tilfeller skyldes dette økt sympatisk tonus. Samtidig bruk av opioider vil forsterke disse forandringene. I tillegg kan ødem i intestinalmukosa forsinke absorpsjonen. Forsinket absorpsjon med opptil 1–2 timer er beskrevet for analgetika, antiarytmika og diuretika gitt peroralt. Parenteral administrasjon bør derfor velges hvis rask effekt ønskes. Absorpsjon er også avhengig av molekylens ulike egenskaper som kan

gjøre seg gjeldende innen samme stoffgruppe; eksempelvis er absorpsjon av sløvfediuretikum bumetanid bedre og mindre påvirkelig av disse forandringene enn absorpsjon av furosemid.

Legemiddeldistribusjon

Ved hjertesvikt er det dårlig blodgjennomstrømning i hud og muskler sammenlignet med hjerte, hjerne og andre vitalt perfunderte organer. Et forsinket opptak i disse vev fører til forsinket distribusjon og en høyere plasmakonsentrasjon initialt. Det er f.eks. funnet 25–40 % reduksjon av distribusjonsvolumet for lidokain, disopyramid og prokainamid ved hjertesvikt. Da det lavere distribusjonsvolumet som nevnt fører til høyere initiale konsentrasjoner i plasma og i godt perfundert vev, bør startdosen som konsekvens reduseres. Samtidig kan det være nedsatt hepatisk eller renal eliminasjon. Vedlikeholdsdose bør derfor i mange tilfeller også reduseres.

Legemiddeleliminasjon

- ?! *Hepatisk metabolisme:* Hos hjertesviktpasienter er blodgjennomstrømningen i lever redusert med 20–40 %. Det samme er tilfelle ved kardiogent sjokk og hos pasienter som behandles med betareseptorantagonister. For høy-ekstraksjons-legemidler er leverens blodgjennomstrømning hastighetsbegrensende. Clearance av lipofile legemidler som morfin, petidin, propranolol og lidokain er derfor redusert, og lavere dose bør brukes.
- ?! *Renal utskillelse:* Blodgjennomstrømningen i nyrene og den glomerulære filtrasjonshastigheten er redusert. Dette kan føre til nedsatt utskillelse av legemidler. Samtidig er den tubulære reabsorpsjonen økt pga. redistribusjon av intrarenal blodstrøm og ev. redusert urinolum. DOAK (direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidler, NOAK) er et eksempel på farmaka der nyrefunksjonen må monitoreres jevnlig for å unngå akkumulerte kon-sentrasjoner og dermed risiko for blødninger. Se Spesielle hensyn ved bruk av nye antikoagulantia i forhold til legemiddel-interaksjoner og nyrefunksjonsnedsettelse

G4.3.2. Farmakodynamiske forandringer (endret vevsfølsomhet)

Myokards irritabilitet og vulnerabilitet er økt etter myokardinfarkt. Dette forsterker den proarytmiske effekt av klasse I antiarytmika, teofyllin, levodopa, adrenerge beta-2-agonister og trisykliske antidepressiva.

Myokards kontraktilitet, som er en viktig parameter ved hjertesvikt, kan bli ytterligere kompromittert av disopyramid, adrenerge betablokkere og de fleste kalsiumantagonister (unntatt de mest karselektive).

Presipitasjon eller forverring av sviktsymptomer kan skje ved bruk av

- NSAID (redusert natrium- og væskeutskillelse, redusert diuretikaeffekt)
- Natriumholdige antacida
- Antidepressiva
- Antipsykotika

En spesiell plass innen emnet «legemiddeldosering ved hjertesvikt» inntar de legemidler som samlet representerer den moderne, komplekse behandling rettet mot hjertesvikt. Denne terapien utmerker seg ved et overordnet prinsipp basert på «opptitrering». Tabell 3 Tabell 3: Legemiddeldosering ved hjertesvikt viser noen vanlige legemidler brukt ved hjertesviktbehandling med henholdsvis startdoser og måldosering. Det vil typisk være et betydelig tidsrom fra initiering av denne type terapi til oppnåelse av måldose avhengig av legemidlet (f.eks. 2–4 uker for ACE-hemmere og 1–2 måneder for betablokkere), dog har de nyeste European Society of Cardiology (ESC) retningslinjer lagt opp til at man kan forkorte opptitreringen hos pasienter uten hypotensjon.

G4.3.3. Spesielle hensyn ved bruk av nye antikoagulantia i forhold til legemiddel-interaksjoner og nyrefunksjonsnedsettelse

Pasienter med atrieflimmer har i de fleste tilfeller langvarig indikasjon for antikoagulasjonsbehandling, for å forebygge emboliske hjerneslag. De eneste atrieflimmer pasienter som ikke har denne indikasjon er de såkalte «lone fibrillators», altså pasienter uten noen bakenforeliggende strukturelle forandringer i hjertet.

NOAK, også kalt DOAK, er et eksempel på farmaka der kunnskap om mulige legemiddelinteraksjoner er svært viktig. Dette for å forhindre økte eller for lave konsentrasjoner av legemiddelet, som enten kan medføre økt blødningsfare, eller for lav beskyttelse mot tromboemboliske hendelser. I motsetning til warfarinbehandling (vitamin K antagonist så som marevan), der INR måling kan dokumentere ønsket effekt av legemiddelet, finnes

det for alle praktiske rutineforhold ikke en virknings-monitoreringsmulighet for DOAK. I lys av disse forhold er interaksjonene mellom ulike legemidler og DOAK en hyppig klinisk problemstilling.

En arbeidsgruppe under EHRA/ESC (European Heart Rhythm Association / European Society of Cardiology) har utgitt en praktisk veiledning for bruken av DOAKs i klinisk praksis. Se G4.8.4 [Tabell 4: Utvalgte legemiddelinteraksjoner ved bruk av DOAK ved indikasjon atrieflimmer](#), (gjengitt med tillatelse fra EHRA/ESC) som viser noen interaksjonsproblemer for de kjente fire DOAKs, med estimat for effekten av interaksjonen.

Et like viktig aspekt er knyttet til redusert nyrefunksjon og bruk av DOAKene, se G4.8.5 [Tabell 5: DOAK ved nedsatt nyrefunksjon: Praktiske doseringsråd](#), (gjengitt med tillatelse fra EHRA/ESC). En anbefaler å monitorere nyrefunksjonen jevnlig, særlig hos eldre pasienter der en fysiologisk nedsettelse av nyrefunksjonen alltid må påregnes. Ettersom atrieflimmer er en sykdom hovedsakelig hos de eldre i samfunnet, er disse tiltak viktige. Også her er målet å unngå akkumulerte konsentrasjoner av antikoagulantia og dermed risiko for blødningskomplikasjoner.

G4.4. Neurologisk sykdom

Publisert: 23.11.2021

Neurologisk sykdom

Myasthenia gravis er en autoimmun sykdom som fører til nedbrytning av postsynaptiske acetylkolinreseptorer i den nevromuskulære spalte. Et stort antall legemidler som benyttes ved ulike sykdommer i andre organer vil kunne forverre myastene symptomer, se G4.8.6 [Tabell 6: Legemidler som kan forverre myasthenia gravis](#). Dette gjelder først og fremst en rekke antibiotika som aminoglykosider, kinoloner, polymyxin B, kolistin og makrolider som erytromycin og azithromycin. Forsiktighet skal også utvises ved bruk av ampicillin og tetracycliner. Av hjerte- og karmidler skal man være forsiktig med bl.a. betablokkere og kalsiumantagonister, men også statiner kan ha en negativ effekt hos enkelte. Samtidig vil en del vanlig brukte antianfallsmidler og sedativa som karbamazepin (ikke usannsynlig da også nokså likeartede preparater som okskarbazepin og eslikarbazepin), fenytoin, klorpromazin, litium og haloperidol samt sederende preparater som benzodiazepiner kunne forverre tilstanden. Det samme kan gabapentin og pregabalin som brukes i økende grad ved kronisk smerte, i tillegg til ved epilepsi. Det må utvises forsiktighet med Interferon alfa og beta mens penicillamin er kontraindisert. Innen immunterapi ved kreft er det flere av de mest utviklede preparatene som kontrollpunktthemmere (immune checkpoint inhibitors) som kan utløse forverring ved myasteni, men i disse tilfellene må selvfølgelig nytten av preparatene veie tungt i vurderingene av bruken. Forbehandling med steroider eller IVIG kan da være aktuelt.

Det er verd å merke seg at de negative effektene på myastenien ofte kommer med en viss latens på opptil flere dager og i noen tilfeller en til to uker.

Ved behov for anestesi og/eller operative inngrep påhviler det behandleren et særlig ansvar for overvåking av denne pasientgruppen som vil reagere meget kraftig på ulike nevromuskulære blokkere og inhalasjonsanestetika, med livstruende komplikasjoner til følge, om dette ikke følges nøye opp over tid. Det bemerkes også at man særlig skal være forsiktig med magnesium der tilskudd kan utløse myasten krise. Dette skal man også være oppmerksom på ved ordinær væskebehandling med for eksempel Ringer løsning og ved behandling av preeklampsi med magnesiumtilskudd.

Tilstanden *myasthenia gravis* forekommer imidlertid i varierende grad og aktivitetsnivå hos den enkelte pasient. Mange vil derfor likevel kunne tåle flere av de nevnte legemidlene/legemiddelgruppene om disse introduseres i lav dose med langsam opptrappingshastighet og med hyppige kliniske kontroller i samarbeid med nevrolog. I utgangspunktet bør man derfor velge det medikament som er best egnet til behandling av aktuell sykdom, for så å gjøre en individuell vurdering og følge pasienten nøye i oppstartfasen med nytt medikament. Kunnskapen om de enkelte legemidlenes effekt ved myasthenia gravis er totalt sett beskjeden. Forsiktighet må derfor utvises ved all samtidig legemiddelbehandling av denne pasientgruppen, også når det gjelder legemidler som ikke er oppført i tabell G4.8.6 [Tabell 6: Legemidler som kan forverre myasthenia gravis](#).

Epilepsi. Alle legemidler som på en eller annen måte påvirker hjernens eksitabilitet vil kunne forverre en epilepsi, ev. føre til gjennombruddsanfall. Ved bruk av antidepressiva bør de trisykliske om mulig unngås og heller erstattes med SSRI. Antipsykotika, både høy- og lavdose nevroleptika, kan påvirke anfallsterskelen. Likevel er det i praksis sjelden at problemer oppstår, og nytten ved disse typer antidepressiva og antipsykotika må veies opp mot den svært begrensede faren for anfallsgjennombrudd. Forsiktig opptrapping og ev. noe økning i dosering av antiepileptika for å oppnå en høyere serumkonsentrasjon, kan muligens hindre unødige anfall dersom alternative legemidler ikke kan velges. Av andre legemidler vil østrogener gitt i forbindelse med plager i overgangsalderen for enkelte kunne gi en økt anfallstendens. Antihistaminer ved lettere allergiske plager kan også redusere anfallsterskel og kan vurderes hos pasienter der anfallsfrekvensen endres, men i praksis sees dette

svært sjelden. Blant smertestillende medikamenter vil tramadol hos pasienter med ustabil anfallssituasjon kunne forverre epilepsien hos enkelte.

Ved *Parkinsons sykdom* er tradisjonelle nevroleptika med dopaminantagonistisk effekt kontraindisert. Legemidler med større effekt på serotonerge enn dopaminerge reseptorer foretrekkes derfor ved behandling av psykotiske symptomer ved Parkinsons sykdom. Klozapin er best dokumentert, men kvetiapin brukes av mange som førstevalg ved psykotiske symptomer pga. mindre bivirkninger, mens SSRI og SNRI kan benyttes ved depresjoner.

Ved *Alzheimers demens* skal man være forsiktig ved samtidig bruk av alle legemidler med antikolinerg effekt, da det kan forverre de kognitive utfallene.

Ved *cerebrovaskulære lidelser*, spesielt i forbindelse med TIA, skal man være særlig aktsom ved blodtrykksbehandling, da denne gruppen pasienter trenger et tilstrekkelig cerebralt perfusjonstrykk for å unngå utvikling av fulminant slag. Hva som skal være behandlingsmål for blodtrykksbehandling for den enkelte pasient, må vurderes individuelt. Bruk av NSAIDs og preparater som gir økt blødningsrisiko bør begrenses både til pasienter med hjerneinfarkt og TIA pga samtidig antitrombotisk behandling og til pasienter med gjennomgått hjerneblødning der blødningskilde ikke er eliminert. Hos pasienter med behov for statin som opplever plagsomme bivirkninger, vil dosejustering eller skifte til annet statin ofte bidra til at bivirkningene reduseres og at den kolesterolsenkende medikasjonen kan fortsettes.

En hel rekke mer eller mindre sjeldne syndromer med basis i spesielt metabolske tilstander, inkludert mitokondriopater, kanalopater og multiorganlidelser som også affiserer nervesystemet, vil stille spesielle krav til behandling av andre, ikke-relaterte lidelser. Hvilke legemidler man skal være særlig forsiktig med vil avhenge av syndrom og må diskuteres i hvert enkelt tilfelle.

G4.5. Hyper- og hypotyreose

Publisert: 23.11.2021

Hyper- og hypotyreose

Absorpsjon, metabolisme og eliminering av legemidler kan påvirkes ved sykdom i thyreoidea, og det foreligger observasjoner for en rekke substanser. Ved hypertyreose er absorpsjonen av paracetamol, propranolol og oksazepam økt pga. økt gastrointestinal motilitet. Hypotyreose vil omvendt kunne nedsette absorpsjonen. Hypertyreose kan øke leverens metabolismehastighet for legemidler, omvendt ved hypotyreose. Digitalisbehovet er økt ved hypertyreose, redusert ved hypotyreose. Hypertyreose kan ha en variabel effekt på nyrefunksjonen, og renal eliminasjonshastighet for digoksin er muligens noe økt. Hypotyreose er forbundet med økt sensitivitet for en rekke legemidler, bl.a. for petidin, uten at årsakene til dette er klarlagt. Ved hypertyreose er det økt sensitivitet for warfarin.

En stabilisert pasient kan komme ut av kontroll ved normalisering av patologiske thyreoideafunksjoner, både ved legemiddel-, radiologisk og kirurgisk intervensjon. Korreksjon av hypo- eller hyperfunksjon i thyreoidea kan derfor medføre endring av likevektskonsentrasjonen av legemidler.

G4.6. Affeksjon av hudfunksjonen

Publisert: 23.11.2021

Et stort antall legemidler for lokal eller systemisk bruk kan absorberes via intakt hud, men ikke alle legemidler har denne evnen. Absorpsjon av de legemidlene som kan passere gjennom huden avhenger av deres lipidløselighet (da epidermis virker som en lipidbarriere) samt av egenskapene i hudområdet der applikasjonen gjøres. Forhold som kan forsterke absorpsjonen er hudatrofi eller skader (f.eks. brannskadet hud). Eksempelvis kan utstrakt bruk av desinfeksjonsmidler og glukokortikoidsalver på slike hudpartier gi betydelig systemisk absorpsjon, delvis med fare for skadevirkninger. Også inflammasjon og andre tilstander som kan øke kutan blodgjennomstrømning kan øke absorpsjonen av legemidler.

Omvendt kan også legemidler, f.eks. antibakterielle midler gitt systemisk for infeksjonsprofylakse ved utbredte brannskader, tapes via væskende sårflater.

G4.7. Multiorgansvikt

Publisert: 23.11.2021

Multiorgansvikt

Ved multiorgansvikt (svære skader, sepsis, sjokk) kan både absorpsjonen fra mage-tarm-kanalen og injeksjonssted, fordeling av legemidler og eliminasjon i lever og nyrer være sterkt kompromittert. Normal startdosering og redusert vedlikeholdsdosering (i takt med lever- og nyrefunksjon) er de viktigste doseringsprinsippene. Her er det særdeles viktig å styre dosering etter målte konsentrasjoner og vurdering av effekt.

G4.8. Tabeller

G4.8.1. Tabell 1: Legemiddeldosering ved leversykdom/ nedsatt leverfunksjon

Publisert: 23.11.2021

Generelt

Informasjonen i dette kapitlet er basert på tilgjengelig dokumentasjon fra en rekke kilder. Den kan i noen tilfeller avvike fra den informasjonen som gis av legemiddelprodusentene, inklusive teksten i godkjente preparatmtaler. Dette kan også gjelde i tilfeller der bruk er angitt som kontraindisert fra legemiddelprodusentenes side. Helsepersonell er selv ansvarlig for bruk av informasjonen i kapitlet i rådgivning eller pasientbehandling.

G4.8.1.1. A

A

Da leveren har stor reservekapasitet, skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres	
Legemiddel	Kommentar
Abakavir	Unngå ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Abemabciklib	Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales det å redusere doseringsfrekvensen til én gang daglig.
Abciximab	Unngå ved alvorlig leversykdom, økt blødningsrisiko.
Abirateron	Unngå ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Merk risiko for levertoksisitet under behandling, se detaljerte retningslinjer i <i>Summary of Product Characteristics (SPC)</i> på www.legemiddelverket.no
ACE-hemmere	Start med redusert dose og titrer til respons under nøye monitorering ved nedsatt leverfunksjon. Gjelder særlig ved bruk av prodrugs. I sjeldne tilfelle er ACE-hemmere blitt forbundet med et syndrom som starter med kolestatisk ikterus og utvikler seg til fulminant hepatisk nekrose og enkelte ganger med fatal utgang. Pasienter som får ACE-hemmere og utvikler hepatitt eller økning i leverenzymmer, må avslutte behandlingen og få nødvendig medisinsk oppfølging.
Acetylsalisylsyre	Unngå ved alvorlig leversvikt
Acitretin	Unngå. Kan forverre nedsatt leverfunksjon

Da leveren har stor reservekapasitet, skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres	
Legemiddel	Kommentar
Adefovir	Nøye overvåking, spesielt ved cirrhose
Akamprosat	Unngå ved alvorlig leversykdom
Akarbose	Unngå
Alektinib	Ikke anbefalt ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon
Alemtuzumab	Anbefales ikke ved leversvikt
Alfentanil	Se opioidanalgetika O
Alfuzosin	Reduser dose ved moderat leversvikt, unngå ved alvorlig leversvikt
Alimemazin	Unngå. Kan gi koma ved alvorlig leversykdom
Alirokumab	Forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Alitretinoin	Dersom det oppstår vedvarende forhøyede leverfunksjonsprøver ved behandling, vurderes dosereduksjon eller avbrytning av behandling. Kontraindisert ved nedsatt leverfunksjon
Allopurinol	Reduser dose
Almotriptan	Forsiktighet ved mild leversykdom
Alprazolam	Se anxiolytika og hypnotika A
Alteplase	Unngå ved alvorlig leversykdom inklusive alvorlig leversvikt, cirrhose, portal hypertensjon (øsofagusvaricer) og aktiv hepatitt
Amitriptylin	Se antidepressiva, TCA A
Amlodipin	Kan kreve dosereduksjon
Amokisicillin-klavulanat	Dosér med forsiktighet og monitorer leverfunksjonen regelmessig. Er kontraindisert dersom tidligere utløst hepatitt/nedsatt leverfunksjon pga. medikamentet. Vær oppmerksom hos pasienter med alvorlig underliggende sykdom og/eller ved samtidig bruk av legemidler med potensielle levereffekter.
Amprenavir	Dosereduksjon ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon
Anagrelid	Anbefales ikke ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon
<i>Analgetika</i>	Se acetylsalisylsyre A , NSAID N , opioidanalgetika O , paracetamol P
Anastrozol	Unngå ved moderat til alvorlig leversvikt

Da leveren har stor reservekapasitet, skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres	
Legemiddel	Kommentar
<i>Androgene/anabole steroider</i>	Unngå
Antacida	Unngå Na ⁺ -holdige ved ødemtendens, og unngå midler som kan forårsake obstipasjon, da disse kan utløse koma
<i>Antidepressiva, SSRI og TCA</i>	Reduser dose og unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
<i>Antihistaminer (Histamin H1-antagonister)</i>	Nedsatt leverfunksjon kan kreve dosereduksjon
<i>Antiinflammatoriske midler, ikke-steroide</i>	Se NSAID N
<i>Antikoagulantia, perorale</i>	Se vitamin K-antagonister V
<i>Antikonsepsjonsmidler, perorale</i>	Unngå ved aktiv leversykdom.
<i>Antipsykotika</i>	Generelt nøye overvåkning og kontroll. Alle kan utløse koma, fentiaziner er hepatotoksiske, klozapin se K , krever måling av leverfunksjon
<i>Anxiolytika og hypnotika</i>	Alle kan utløse koma. Sannsynligvis er små doser av oksazepam tryggest
Apalutamid	Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Apiksaban	Forsiktighet ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko
Aprepitant	Forsiktighet ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon
Argatroban	Redusert startdose ved moderat nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Aripiprazol	Forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Artemeter (+ lumefantrin)	Forsiktighet ved alvorlig leversykdom
Asenapin	Forsiktighet ved moderat nedsatt leverfunksjon. Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Atazanavir	Forsiktighet ved mild leversvikt. Unngå ved moderat til alvorlig leversvikt
Atezolizumab	Dosejustering ikke nødvendig ved lett nedsatt leverfunksjon. Det foreligger ikke studier fra pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Tilfelle med hepatitt er rapportert hos pasienter behandlet med atezolizumab. Pasientene må monitoreres for tegn og symptomer på hepatitt. Leverfunksjonsprøver må tas før behandling startes og under behandling. Se detaljerte behandlingsanbefalinger i preparatomtale / SPC ved forhøyede leverprøver.

Da leveren har stor reservekapasitet, skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres	
Legemiddel	Kommentar
Atomoksetin	Reduser startdose og vedlikeholdsdose med 50 % ved moderat nedsatt leverfunksjon og med 75 % ved alvorlig nedsatt leverfunksjon i forhold til vanlig dosering
Atorvastatin	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved aktiv leversykdom.
Atovakvon	Forsiktighet utvises. Nøye oppfølging
Auranofin	Se gullforbindelser G
Aurotiomalat	Se gullforbindelser G
Avelumab	Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. For pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er det ikke tilstrekkelige data til å kunne gi doseringsanbefalinger. Immunrelatert hepatitt er rapportert hos pasienter behandlet med avelumab.
Azatioprin	Kan kreve dosereduksjon
Azitromycin	Unngå

G4.8.1.2. B

B

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Bambuterol	Unngå ved alvorlig leversvikt
Barbital	Unngå ved alvorlig leversykdom, kan utløse koma
Baricitinib	Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Beksaroten	Unngå ved leversvikt
Belantamab	Det er utilstrekkelige data ved moderat nedsatt leverfunksjon og ingen data ved alvorlig nedsatt leverfunksjon til å kunne støtte doseanbefalinger.
Bendamustin	Dosereduksjon ved moderat nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Bendroflumetiazid	Unngå ved alvorlig leversvikt

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet

Legemiddel	Kommentar
Bertralstat	Unngå ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon
Bevacizumab	Farmakokinetikk ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon
Biktegravir, emtricitabin, tenofoviralafenamid i kombinasjon (Biktarvy)	Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Binimetinib	Ikke anbefalt ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Se detaljerte retningslinjer for dosejustering ved unormale leververdier når brukt i kombinasjon med enkorafenib, se SPC
Bisoprolol	Forsiktighet ved leversvikt
Bivalirudin	Det antas at hepatisk metabolisme er begrenset, og dosejustering antas derfor ikke nødvendig ved nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetikk ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon
Bortezomib	Største forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon. Dosereduksjon bør vurderes ved mild til moderat leversvikt. Unngå ved alvorlig leversvikt
Bosentan	Kontraindisert ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon
Bosutinib	Kontraindisert ved nedsatt leverfunksjon
Brentuksimab	Ved monoterapi må bruk ved nedsatt leverfunksjon overvåkes nøye for evt. bivirkninger. Som ledd i kombinasjon med kjemoterapi unngå bruk ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Brigatinib	Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon reduksjon i startdose til 60 mg en gang daglig de første 7 dager, deretter 120 mg en gang daglig
Brimonidin	Ikke undersøkt ved nedsatt leverfunksjon
Brivaracetam	Dosejustering anbefales ved nedsatt leverfunksjon. Startdose på 50 mg/dag bør vurderes. Maksimalt gis 150 mg/dag, fordelt på to doser
Bromokriptin	Dosereduksjon kan bli nødvendig
Bulevirtid	Ikke anbefalt ved dekompensert leversykdom
Bumetanid	Se slyngediuretika S
Bupivakain	Reduser dose ved alvorlig leversvikt
Buprenorfin	Se opioidanalgetika O
Bupropion	Unngå ved levercirrhose

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Buspiron	Reduser dose ved mild til moderat leversykdom, unngå ved alvorlig leversykdom

G4.8.1.3. C

C

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Cabazitaxel	Unngå ved nedsatt leverfunksjon
Canakinumab	Ikke utført studier ved nedsatt leverfunksjon. I sjeldne tilfeller er det registrert forbigående mild og asymptomatisk økning i serumtransaminaser. Årvåkenhet tilrådes
Carbimazol	Forsiktighet ved leversykdom
Caspofungin	Ved moderat leversvikt standard startdose, deretter 35 mg daglig
Ceftriakson	Reduser dose
Celekoksib	Se NSAID N
Cemiplimab	Utilstrekkelige data for å kunne gi doseringsanbefalinger ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, og bruk tilrådes ikke.
Ceritinib	Ikke anbefalt ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon
Cetirizin	Se antihistaminer A
Cetuximab	Data mangler. Kun pasienter med normal leverfunksjon er hittil undersøkt
Ciklosporin	Kan kreve dosereduksjon
Cimetidin	Reduser dose
Cinacalcet	Forsiktighet ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Hyppige kontroller, særlig ved doseøkning
Ciprofloksacin	Se fluorokinoloner F

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Citalopram	Ved nedsatt leverfunksjon maksimalt 30 mg per døgn. Se antidepressiva, SSRI A
Cyklizin	Unngå ved alvorlig leversykdom
Cytarabin	Reduser dose

G4.8.1.4. D

D

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Dabigatran	Kontraindisert ved nedsatt leverfunksjon
Dakomitinib	Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Dalteparin	Reduser dose ved alvorlig leversykdom
Danaparoid	Reduser dose ved alvorlig leversykdom
Dantrolen	Unngå. Kan gi alvorlig leverskade
Dapagliflozin	Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon reduseres startdosen til 5 mg. Dersom denne dosen tolereres godt, kan den økes til 10 mg.
Daptomycin	Forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Darbepoetin	Brukes med forsiktighet ved leversykdom
Darifenacin	Dosereduksjon ikke nødvendig ved mildt nedsatt leverfunksjon. Vurdering av nytte/risiko ved ev. behandling ved moderat nedsatt leverfunksjon
Darolutamid	Ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er anbefalt startdose 300 mg to ganger daglig. Pasienten skal overvåkes nøye mht. bivirkninger, da eksponeringen kan være forhøyet.
Darunavir	Forsiktighet ved mild til moderat leversvikt. Unngå ved alvorlig leversvikt
Dasabuvir	Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Dasatinib	Forsiktighet ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Daunorubicin	Reduser dose
Decitabin	Ikke undersøkt ved nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet og nøye overvåking utvises dersom bruk ved nedsatt leverfunksjon.
Degarelix	Forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Deksibuprofen	Se NSAID N
Deksmedetomidin	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon. Vurder reduksjon i vedlikeholdsdose
Deksrazoksan	Monitorer leverfunksjonsverdier ved leversykdom
Dekstropropoksyfen	Se opioidanalgetika O
Desfluran	Reduser dose
Desogestrel	Unngå
Diazepam	Se anxiolytika og hypnotika A
Didanosin	Reduser startdose
Diemal (barbital)	Se barbital B
Digitoksin	Reduser dose, monitorer serumkonsentrasjon
Diklofenak	Se NSAID N
Dikumarol	Se vitamin K-antagonister V
Diltiazem	Reduser dose
Dimetylfumarat	Forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Disopyramid	Dosereduksjon aktuelt
Docetaxel	Monitorer leverfunksjon, ev. dosereduksjon. Se detaljerte retningslinjer i Summary of Product Characteristics (SPC) på www.legemiddelverket.no . Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Doksepin	Se antidepressiva, TCA A
Doksorubicin	Reduser dose, styrt av serum-bilirubin

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Doksylamin	Maksimalt 12,5 mg per dag ved lett nedsatt leverfunksjon. Bør unngås ved moderat nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Doksosyklin	Se tetrasykliner T
Dolutegravir	Forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Doravirin	Forsiktighet utvises ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Data mangler.
Dronedaron	Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Drospirenon	Kontraindisert ved pågående eller tidligere alvorlig leversykdom så lenge leverfunksjonsverdiene ikke er normalisert
Duloksetin	Unngå ved leversykdom
Dutasterid	Forsiktighet ved mildt til moderat nedsatt leverfunksjon

G4.8.1.5. E

E

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Ebastin	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon
Efavirenz	Monitorer ved mild leversykdom. Unngå ved alvorlig leversvikt
Elbasvir og grazoprevir (kombinasjonspreparat)	Kontraindisert ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon
Eletriptan	Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Eltrombopag	Skal ikke benyttes ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon hvis ikke antatt nytte overstiger risiko for trombose i portvenen
Eluksadolin	Skal ikke brukes ved nedsatt leverfunksjon
Emicizumab	Ikke undersøkt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Empagliflozin	Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Emtricitabin	Data ikke tilgjengelig for doseanbefaling ved leversvikt

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Enalapril	Se ACE-hemmere A
Enfuvirtide	Forsiktighet utvises ved nedsatt leverfunksjon. Data mangler
Enkorafenib	Forsiktighet ved lett nedsatt leverfunksjon, med redusert dose på 300 mg en gang daglig. Se detaljerte retningslinjer for dosejustering ved unormale leververdier når brukt i kombinasjon med binimetinib i preparatomtale/SPC
Enoksaparin	Reduser dose ved alvorlig leversykdom
Entakapon	Unngå
Entrektinib	Effekten av moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke kjent. Eliminering av entrektinib skjer imidlertid hovedsakelig via lever, og nedsatt leverfunksjon kan føre til økt plasmakonsentrasjon av entrektinib og hovedmetabolitten M5.
Epirubicin	Reduser dose i henhold til bilirubinkonsentrasjon
Eplerenon	Kontraindisert ved alvorlig leversvikt. Økt eksponering for eplerenon hos pasienter med mild til moderat leversvikt fordrer hyppig kontroll av serum-kalium, særlig hos eldre
Eprosartan	Reduser dose ved mild til moderat leversykdom, unngå ved alvorlig leversykdom
Eptifibatid	Unngå ved alvorlig leversykdom, økt blødningsrisiko
Ergotamin	Unngå
Eribulin	Dosereduksjon nødvendig ved lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Se detaljerte retningslinjer SPC
Erlotinib	Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet ved mild til moderat nedsatt leverfunksjon
Ertugliflozin	Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Erytromycin	Forsiktighet utvises ved nedsatt leverfunksjon. Kan gi leverskade
Escitalopram	Startdose på 5 mg per døgn de første 2 uker ved mildt til moderat nedsatt leverfunksjon. Nøyte dosetitrering og overvåkning ved ev. bruk ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Se antidepressiva, SSRI A
Eslikarbazepin	Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Esomeprazol	Reduser dose ved alvorlig nedsatt leverfunksjon

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Estramustin	Forsiktighet utvises ved nedsatt leverfunksjon, og jevnlige leverfunksjonstester anbefales. Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Etinyløstradiol	Se østrogener Ø
Etonogestrel	Kontraindisert ved pågående eller tidligere alvorlig leversykdom dersom leverfunksjonsprøver ikke er normalisert
Etoposid	Unngå ved alvorlig leversykdom
Etorikoksib	Se NSAID N
Etravirin	Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (da studier ikke foreligger)
Etylmorfin	Se opioidanalgetika O
Everolimus	Ved moderat nedsatt leverfunksjon reduseres dose til 5 mg daglig. Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Evolokumab	Må brukes med forsiktighet og grundig overvåking ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon
Ezetimib	Unngå ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon

G4.8.1.6. F

F

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Faktor VIII inhibitor bypass	Forsiktighet, ev. vurder kontraindikasjon, ved nedsatt leverfunksjon pga. økt risiko for å utvikle disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC)
Felodipin	Reduser dose
Fenobarbital	Se barbital B
Fenofibrat	Unngå
Fentanyl	Se opioidanalgetika O
<i>Fentiaziner</i>	Se antipsykotika A

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Fenylindandion	Se vitamin K-antagonister V
Fenytoin	Reduser dose, monitorer serumkonsentrasjon
Ferumoksytol	Svært begrenset erfaring med bruk ved nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet utvises. Nøye vurdering av nytte/risikoforhold.
Fesoterodin	Se detaljerte doseringsretningslinjer i Tabell 1 ved nedsatt leverfunksjon forholdt til ev. samtidig hemning av CYP3A4. Se SPC
Feksofenadin	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon
Filgotinib	Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Fibrinogen	Nytte av behandling skal vurderes opp mot risiko for tromboemboliske komplikasjoner bl.a. hos pasienter med leversykdom
Fingolimod	Forsiktighet utvises ved oppstart av behandling ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Unngå bruk ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Flekainid	Unngå
Flufenazin	Se antipsykotika A
Flukonazol	Forsiktighet. Kan gi levertoksisitet
Flunitrazepam	Se anxiolytika og hypnotika A
Fluoksetin	Dosereduksjon eller sjeldnere dosering vurderes, f.eks. 20 mg hver annen dag ved nedsatt leverfunksjon. Se antidepressiva, SSRI A
Flurbiprofen	Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
<i>Fluorokinoloner</i>	Kan gi hepatitt. Dosereduksjon
Flupentiksol	Se antipsykotika A
Flutamid	Nøye vurdering av nytte/risikoforhold ved nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Fluvastatin	Unngå ved aktiv leversykdom
Fluvoksamin	Dosereduksjon vurderes og nøye kontroll. Se antidepressiva, SSRI A
<i>Folsyreantagonister</i>	Unngå ved ikke-maligne sykdommer
Fondaparinuks	Forsiktighet ved leversvikt

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Fosamprenavir	Brukes med forsiktighet ved mildt til moderat nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Fosaprepitant	Forsiktighet ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (data mangler)
Fosfenytoin	Dosereduksjon
Fostamatinib	Ved mild og moderat nedsatt leverfunksjon monitorering av leverfunksjonen under behandling. Skal ikke brukes ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Se detaljerte retningslinjer i godkjent preparatmtale / SPC .
Frovatriptan	Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Fulvestrant	Forsiktighet ved mildt til moderat nedsatt leverfunksjon. Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Furosemid	Se slyngediuretika S
Fusidin	Unngå eller reduser dose

G4.8.1.7. G

G

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Gadoversetamid	Kontraindisert hos pasienter som har gjennomgått eller gjennomgår levertransplantasjon
Galantamin	Redusert clearance ved moderat nedsatt leverfunksjon, dosereduksjon vurderes
Gefitinib	Regelmessig testing av leverfunksjon anbefales. Brukes med forsiktighet ved mild til moderat nedsatt leverfunksjon
Gemcitabin	Forsiktighet utvises ved nedsatt leverfunksjon
Gemfibrozil	Unngå
Gemtuzumab	Pasienter må monitoreres nøye for ev. levertoksisitet. Tegn og symptomer på levertoksisitet kan kreve avbrudd/stans i behandlingen. Levertoksisitet, inkludert alvorlig, livstruende og enkelte ganger dødelig venookklusiv leversykdom/sinusoid obstruksjonssyndrom (VOD/SOS), er rapportert hos pasienter som behandles med gemtuzumab. Pasienter

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
	med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon har økt risiko for VOD. Det anbefales å gå nøye igjennom SPC for gemtuzumab for detaljert informasjon om forholdsregler for bruk i relasjon til levereffekter.
<i>Gestagener</i>	Unngå
Gilteritinib	Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Givosiran	Stigning i leverenzymmer er observert ved behandling med givosiran. Leverfunksjonstester tas før oppstart av behandling og følges opp (se godkjent preparatomtale/SPC). Bruk av givosiran er ikke undersøkt ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Glekaprevir-pibrentasvir (<i>Maviret</i>)	Ikke anbefalt ved moderat nedsatt leverfunksjon, og kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Glibenklamid	Se sulfonylureaderivater S
Glimepirid	Se sulfonylureaderivater S
Glipizid	Se sulfonylureaderivater S
Griseofulvin	Unngå ved alvorlig leversykdom
<i>Gullforbindelser</i>	Unngå ved alvorlig leversvikt. Kan forårsake levertoksisitet

G4.8.1.8. H

H

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Haloperidol	Se antipsykotika A
<i>Hepariner</i>	Reduser dose ved alvorlig leversykdom
Hydralazin	Reduser dose
Hydroklortiazid	Se tiazid-/tiazidlignende diuretika T
Hydroksyzin	Nedsatt leverfunksjon kan kreve dosereduksjon
Hydromorfon	Lavere dose kan være tilstrekkelig for smertekontroll. Titring til klinisk effekt

G4.8.1.9. I**I**

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Ibuprofen	Se NSAID N
Idarubicin	Reduser dose i henhold til bilirubinkonsentrasjon
Idebenon	Forsiktighet utvises ved nedsatt leverfunksjon
Ifosfamid	Unngå. Nedsatt leverfunksjon kan endre effekten av ifosfamid, samt utgjøre risikofaktor for CNS-toksisitet. Se (SPC)
Iksazomib	Anbefalt redusert dose, 3 mg, ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon
Iloprost	Forsiktighet utvises, spesielt ved innledende dosetitrering
Imatinib	Maksimalt 400 mg daglig ved nedsatt leverfunksjon, ev. ytterligere reduksjon hvis dose ikke tolereres.
Indinavir	Reduser dose
Indometacin	Se NSAID N
Inklisiran	Forsiktighet må utvises ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Inotuzumab	<p>Levertoksisitet, inkludert alvorlig, livstruende og enkelte ganger dødelig venookklusiv leversykdom/sinusoid obstruksjonssyndrom (VOD/SOS) er rapportert ved bruk av inotuzumab til pasienter med tilbakevendende eller refraktær akutt lymfoblastisk levkemi (ALL). For å utelukke alvorlig pågående leversykdom skal pasienter med tidligere leversykdom undersøkes grundig (f.eks. med ultralyd og testing for viral hepatitt) før behandling med inotuzumab. Leverprøver skal overvåkes hos alle pasienter, før og etter hver dose.</p> <p>Inotuzumab er kontraindisert hos pasienter som tidligere har hatt alvorlig VOD/SOS eller som har pågående VOD/SOS og hos pasienter med alvorlig pågående leversykdom (f.eks. cirrhose, nodulær regenerativ hyperplasi, aktiv hepatitt).</p> <p>Det anbefales å gå nøye igjennom preparatomtale for inotuzumab for detaljert informasjon om forholdsregler for bruk i relasjon til levereffekter, se SPC.</p>
Interferon alfa	Monitorer leverfunksjon. Unngå ved alvorlig leversykdom
Interferon beta	Unngå ved leversvikt
Irbesartan	Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (manglende data)

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Irinotekan	Måling av leverfunksjon før behandlingsstart og før hver behandlingssyklus. Dosereduksjon når bilirubin er i området 1,5–3 ganger øvre referanseverdi og ukentlig kontroll av hematologisk status. Må ikke gis når bilirubin er > 3 ganger øvre referanseverdi. Se detaljerte retningslinjer i Summary of Product Characteristics (SPC) på www.legemiddelverket.no
Isoniazid	Unngå om mulig. Dosereduksjon
Isotretinoin	Unngå
Itrakonazol	Forsiktighet ved leversykdom. Ved ev. bruk vurder dosereduksjon. Kan gi leverskade
Ivabradin	Forsiktighet utvises ved moderat nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Ivakaftor/tezakaftor	Modifisert doseringsregime ved moderat nedsatt leverfunksjon (se preparatomtale/SPC). Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon med mindre nytte oppveier risiko. Dersom bruk i slike tilfelle, reduksjon i dose, se SPC.

G4.8.1.10. K

K

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Kabergolin	Unngå
Kabotegravir	Forsiktighet må utvises ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Kalsitriol	Unngå ved alvorlig leversykdom
Kanagliflozin	Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Kandesartan	Reduser dose ved mild til moderat leversykdom. Kontraindisert ved alvorlig leversykdom og/eller kolestase.
Kaptopril	Se ACE-hemmere A .
Karbamazepin	Dosereduksjon ved alvorlig nedsatt leverfunksjon

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Karbetocin	Unngå
Karfilzomib	Tilfeller av leversvikt er rapportert. Leverfunksjonen skal overvåkes ved oppstart og månedlig under behandling, uavhengig av baseline-verdier. Ved forhøyede serumtransaminaser vurderer dosereduksjon eller seponering
Kariprazin	Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Karvedilol	Unngå
Ketokonazol	Unngå
Ketoprofen	Se NSAID N
Ketorolak	Se NSAID N
Klaritromycin	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon
Klindamycin	Reduser dose
Klofarabin	Forsiktighet ved mildt til moderat nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Klometiazol	Reduser dose. Halveringstid i eliminasjonsfase kan være over fordoblet ved levercirrhose
Klomifen	Unngå ved alvorlig leversvikt
Klomipramin	Se antidepressiva, TCA A
Klonazepam	Se anxiolytika og hypnotika A
Klopidogrel	Unngå ved alvorlig leversykdom
Kloramfenikol	Unngå
Klorpromazin	Se antipsykotika A
Klorprotiksen	Se antipsykotika A
Klortetrasyklin	Se tetrasykliner T

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Klozapin	Kan gis ved stabil leversykdom under nøye oppfølging. Ved økning i leverfunksjonsverdier, ev. vurdere seponering (se Summary of Product Characteristics (SPC) på www.legemiddelverket.no). Kontraindisert ved aktiv leversykdom assosiert med kvalme, anoreksi eller gulsott, progressiv leversykdom eller leversvikt. Se antipsykotika A .
Kodein	Se opioidanalgetika O .
Kolesevelam	Forsiktighet ved leversvikt
<i>Kombinasjons-p-pille</i>	Unngå hos pasienter med kolestase, og hos pasienter med aktiv leversykdom
Krizotinib	Forsiktighet ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Kvetiapin	Ved nedsatt leverfunksjon reduseres startdose til 25 mg per døgn. Doseøkning deretter under nøye vurdering av tolerabilitet og respons. Se antipsykotika A .

G4.8.1.11. L

L

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Labetalol	Unngå
Lakosamid	Dosejustering ikke nødvendig ved mildt til moderat nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetikk ikke undersøkt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Lamotrigin	Unngå
Lansoprazol	Reduser dose
Lapatinib	Forsiktighet ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon
Larotrectinib	Startdosen skal reduseres med 50 % hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Leflunomid	Unngå. Aktiv metabolitt kan akkumuleres

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Lenalidomid	Ikke undersøkt ved nedsatt leverfunksjon
Lenvatinib	Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon er anbefalt startdose 14 mg en gang daglig, deretter ev. dosejustering basert på individuell tolerabilitet
Levetiracetam	Halver dose ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Levobupivakain	Reduser dose ved alvorlig leversvikt
Levodopa (+ karbidopa)	Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Levomepromazin	Se antipsykotika A
Levonorgestrel	Se gestagener G
Levosimendan	Forsiktighet ved mildt til moderat nedsatt leverfunksjon
Lidokain	Unngå, eller reduser dose ved alvorlig leversykdom
Linezolid	Begrenset klinisk erfaring ved leversvikt. Benyttes ev. ved leversvikt etter nøye vurdering av nytte-risiko-forhold
Liraglutid	Manglende data ved nedsatt leverfunksjon. Kan ikke anbefales benyttet ved mildt til alvorlig nedsatt leverfunksjon
Lisinopril	Sparsomme kildedata. Forsiktighet tilrås. Se ACE-hemmere.
Lopinavir	Forsiktighet ved mildt til moderat nedsatt leverfunksjon, unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Loratadin	Dosereduksjon ved nedsatt leverfunksjon
Losartan	Vurdere dosereduksjon
Lovastatin	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved aktiv leversykdom
Lurasidon	Dosejustering nødvendig ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Anbefalt startdose er 18,5 mg. Maksimal daglig dose ved moderat nedsatt leverfunksjon må ikke overstige 74 mg, og ved alvorlig nedsatt leverfunksjon ikke over 37 mg per dag.
Lymesyklin	Se tetrasykliner T

G4.8.1.12. M

M

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Macitentan	Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon eller ved forhøyet ALAT og/eller ASAT (> 3 x øvre normalgrense)
<i>MAOH</i>	Kan gi leverskade
<i>MAOH-A</i>	Kan gi leverskade
<i>MAOH-B</i>	Kan gi leverskade
Maraviroc	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon
Medroksyprogesteron	Se gestagener G
Meflokin	Unngå
Megestrol	Se gestagener G
Meklozin	Unngå ved alvorlig leversykdom
Meksiletin	Unngå
Melatonin	Unngå
Meloksikam	Se NSAID N
Meropenem	Monitorer leverenzymmer
Metadon	Se opioidanalgetika O
Metformin	Unngå
Metoklopramid	Reduser dose
Metoksalen	Unngå
Metoprolol	Reduser peroral dose
Metotreksat	Doserelatert toksisitet. Kan forårsake akutt hepatitt, fibrose og cirrhose. Se retningslinjer i Summary of Product Characteristics (SPC) på www.legemiddelverket.no for vurdering av leverfunksjon ved psoriasis og revmatoid artritt. Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Se også folsyreantagonister F
Metronidazol	Reduser dose
Metylnaltrekson	Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Mianserin	Reduser dose og unngå ved svær leversvikt
Micafungin	Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (pga. manglende data). I dyrestudier er det observert endringer i hepatocytter og utvikling av hepatocellulære svulster ved behandling over 3 måneder. Det tilrådes nøye overvåkning av leverfunksjon ved bruk i pasientbehandling. Dersom signifikant og vedvarende forhøyede nivå av ALAT/ASAT anbefales tidlig seponering.
Midazolam	Se anxiolytika og hypnotika A
Midostaurin	Ingen dosejustering nødvendig ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det er ikke gjennomført studier hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Mikonazol	Unngå
Mirabegron	Anbefales ikke ved moderat nedsatt leverfunksjon og samtidig behandling med sterke CYP3A-hemmere. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Mirtazapin	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon
Mivakurium	Reduser dose
Modafinil	Halver dose ved alvorlig leversykdom
Moklobemid	Reduser dose
Morfin	Se opioidanalgetika O

G4.8.1.13. N

N

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Nabumeton	Se NSAID N
Nalmefen	Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Naloksegol	Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Naltrekson	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Nandrolon	Se androgene/anabole steroider A
Naproxen	Se NSAID N
Naratriptan	Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Natalizumab	Spontane, alvorlige leverskader er rapportert. Monitorer leverfunksjon. Studier ved nedsatt leverfunksjon mangler
Nateglinid	Forsiktighet ved moderat nedsatt leverfunksjon. Unngå ved alvorlig leversvikt
Natriumaurotiomalat	Se gullforbindelser G
Nelarabin	Manglende data. Forsiktighet utvises
Nevirapin	Forsiktighet ved moderat nedsatt leverfunksjon, unngå ved alvorlig
Nifedipin	Reduser dose
Nikotinsyre	Monitorer leverfunksjon før og under behandling ved mildt til moderat nedsatt leverfunksjon. Kan gi levertoksisitet. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Nilotinib	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon
Nimodipin	Reduser dose
Nitrazepam	Se anxiolytika og hypnotika A
Nitrofurantoin	Kan gi leverskade
Nitroprussid	Unngå ved svær leversvikt
Nivolumab	Gis med forsiktighet ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon
Noretisteron	Se gestagener G
Norgestrel	Se gestagener G
Nortriptylin	Se antidepressiva, TCA A
<i>NSAID</i>	Økt risiko for GI-blødning, væskeretensjon. Unngå ved alvorlig leversvikt

G4.8.1.14. O

O

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Obetikolsyre	Dosejustering nødvendig ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Startdose 5 mg en gang per uke. Se anbefalinger for videre dosetitrering i preparatomtale: Se SPC . Monitorering av leverfunksjonsprøver nødvendig under pågående behandling.
Ofloksacin	Se fluorokinoloner F
Oksazepam	Se anxiolytika og hypnotika A
Okskarbazepin	Mildt til moderat nedsatt leverfunksjon synes ikke å påvirke farmakokinetikken
Oksybutynin	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon
Oksykodon	Se opioidanalgetika O
Oksytetrasyklin	Se tetrasykliner T
Olanzapin	Ved moderat nedsatt leverfunksjon reduser startdose til 5 mg. Ev. doseøkning utover dette gjøres med forsiktighet. Se antipsykotika A
Olmesartan	Dosejustering ikke nødvendig ved mildt nedsatt leverfunksjon. Ved moderat nedsatt leverfunksjon anbefales startdose på 10 mg × 1, og maksimaldose må ikke overskride 20 mg × 1. Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Olodaterol	Ingen data om bruk ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet må utvises.
Omalizumab	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon
Omeprazol	Dosereduksjon
Ondansetron	Dosereduksjon
<i>Opioidanalgetika</i>	Unngå eller reduser dose, kan utløse koma
Osimertinib	Forsiktighet utvises ved lett nedsatt leverfunksjon, men dosejustering ikke anbefalt. Ikke anbefalt ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Ozanimod	Skal ikke brukes ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.

G4.8.1.15. P

P

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Paklitaxel	Unngå ved alvorlig leversvikt
Palbociklib	Ev. bruk ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon kan kun skje etter grundig vurdering av potensiell nytte og risiko, og med nøye overvåking av tegn på toksisitet.
Pantoprazol	Doseres annen hver dag ved cirrhose.
Para-aminosalisylsyre	Forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon. Para-aminosalisylsyre kan forårsake hepatitt, og behandling må stanses umiddelbart i slike tilfeller
Paracetamol	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon. Vedvarende bruk eller maksimale doser, spesielt ved svekket ernæringstilstand pga. alkoholmisbruk, anoreksi eller feilernæring, gir økt risiko for leverpåvirkning. Kontraindisert ved akutt hepatitt. Se også Paracetamol (L20.1.1.2)
Parathyreoideahormon	Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Parekoksib	Se NSAID N
Paroksetin	Se antidepressiva, SSRI A
Pazopanib	Forsiktighet ved mildt nedsatt leverfunksjon. Dosereduksjon til 200 mg en gang daglig ved moderat nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Peginterferon alfa	Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Pembrolizumab	Tilfeller av hepatitt er rapportert. Pasientene skal overvåkes mht endringer i leverfunksjon. Se særskilte retningslinjer for tilbakeholdelse eller permanent seponering av pembrolizumab ved hepatitt (se preparatomtale/ SPC) Pembrolizumab er ikke undersøkt ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Pemetreksed	Manglende data. Forsiktighet må utvises
Pentosan	Nøye overvåking ved nedsatt leverfunksjon
Perampanel	Ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon startes opp med 2 mg /døgn. Opptitrering kan foretas med 2 mg ikke hyppigere enn hver annen uke, til maksimalt 8 mg/døgn. Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Perfenazin	Se antipsykotika A
Petidin	Se opioidanalgetika O
Pioglitazon	Unngå
Piroksikam	Se NSAID N

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Pitavastatin	Forsiktighet ved tidligere leversykdom eller regelmessig høyt alkoholinntak. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, aktiv leversykdom eller vedvarende forhøyede leverfunksjonsprøver
Polatuzumab	Unngå ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Polyøstradiol	Se østrogener Ø
Pomalidomid	Nøye overvåking for ev. bivirkninger ved nedsatt leverfunksjon
Ponatinib	Forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Ponesimod	Kontraindisert ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon
Posakonazol	Forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Prasugrel	Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Pravastatin	Unngå ved aktiv leversykdom
Prednisolon	Bivirkninger hyppigere
Primidon	Reduser dose. Kan utløse koma
Progesteron	Kontraindisert ved alvorlig leversykdom
Proklorperazin	Se antipsykotika A
Prometazin	Unngå. Kan utløse koma ved alvorlig leversykdom
Propranolol	Reduser peroral dose
Pyrazinamid	Unngå

G4.8.1.16. R

R

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Raltegravir	Forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Raltitrexed	Forsiktighet ved mild/moderat leversykdom, unngå ved alvorlig leversykdom
Ramipril	Se ACE-hemmere A
Ranitidin	Reduser dose
Reboksetin	Reduser dose
Regorafenib	Ved moderat nedsatt leverfunksjon kan doseanbefalinger ikke gis, pga. begrensede data. Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Relugoliks (inkl østradiol)	Kontraindisert ved forekomst av levertumor, også tidligere (benign eller malign). Kontraindisert ved alvorlig leversykdom, også tidligere, så lenge leverfunksjonstester ikke er normalisert.
Remdesivir	Stigning i leverenzymmer er observert med remdesivir. Leverfunksjonstester tas før oppstart av behandling og følges. Remdesivir er ikke undersøkt ved nedsatt leverfunksjon og skal kun benyttes når nytte overstiger risiko.
Remifentanyl	Se opioidanalgetika O
Repaglinid	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon, unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Retigabin	Halvering av start- og vedlikeholdsdose ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Total daglig startdose er 150 mg, som økes i en opptitreringsfase med 50 mg ukentlig, opptil maksimalt 600 mg/dag
Ribavirin	Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon eller dekompensert levercirrhose
Ribosiklib	Ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon kan eksponeringen for ribosiklib øke, og det anbefales en startdose på 400 mg én gang daglig. Ribosiklib er ikke undersøkt hos brystkreftpasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Rifampicin	Unngå, eller reduser dose
Rilpivirin	Forsiktighet ved moderat nedsatt leverfunksjon, unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Rimonabant	Forsiktighet ved moderat nedsatt leverfunksjon, unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Riociguat	Forsiktighet utvises under individuell dosetitrering ved nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Risperidon	Ved nedsatt leverfunksjon reduser startdose ved peroral behandling til 0,25 mg × 2, ev. senere doseøkning til 1–2 mg × 2 ut fra respons.

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
	Forsiktighet også med bruk av risperidon til injeksjon (mangler data ved nedsatt leverfunksjon). Se antipsykotika A .
Ritonavir	Unngå ved alvorlig leversvikt
Rivaroksaban	Kontraindisert ved leversykdom assosiert med koagulopati og blødningsrisiko. Plasmakonsentrasjonen kan øke signifikant hos cirrhosepasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og må brukes med forsiktighet
Roflumilast	Forsiktighet ved mildt nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon
Roksadustat	Forsiktighet ved moderat nedsatt leverfunksjon med reduksjon av startdose til halvparten eller til en dose nærmest mulig dette nivå. Brukes ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Rokuron	Reduser dose
Rolapitant	Brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Romiplostim	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon
Ropivakain	Forsiktighet ved alvorlig leversykdom
Rosiglitazon	Unngå ved nedsatt leverfunksjon
Rosuvastatin	Leverfunksjonstester utføres før ev. behandlingsstart og følges under behandling. Kontraindisert ved aktiv leversykdom
Rotigotin	Forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Rufinamid	Forsiktighet og nøyaktig dosetitrering ved mildt til moderat nedsatt leverfunksjon. Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon

G4.8.1.17. S

S

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Sacituzumab	Anbefales ikke brukt ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Safinamid	Ingen dosejustering ved lett nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet ved moderat nedsatt leverfunksjon da laveste dose på 50 mg/dag anbefales. Dersom progresjon fra moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, må

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
	behandlingen stanses. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Sakinavir	Dosereduksjon
Saksagliptin	Forsiktighet ved moderat nedsatt leverfunksjon. Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Sarilumab	Ikke anbefalt ved aktiv leversykdom eller nedsatt leverfunksjon
Seleksipag	Ved moderat nedsatt leverfunksjon bør startdosen være 200 mikrogram en gang per dag, og dosen bør økes én gang per uke i trinn på 200 mikrogram én gang daglig, inntil det oppstår bivirkninger som skyldes virkningsmekanismen til seleksipag og som ikke tolereres eller kan kontrolleres medisinsk. Unngå bruk ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Semaglutid	Forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Sertindol	Langsommere dosetitrering ved mildt til moderat nedsatt leverfunksjon og redusert vedlikeholdsdose. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Sertralin	Se antidepressiva, SSRI A
Sildenafil	Vurder dosereduksjon ved nedsatt leverfunksjon. Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Simeprevir	Forsiktighet ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon
Simvastatin	Unngå
Sirolimus	Dosereduksjon til 50 % ved alvorlig nedsatt leverfunksjon og nøye monitorering av sirolimuskonsentrasjon i fullblod
Sitagliptin	Mangler data ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
<i>Slyngediuretika</i>	Hypokalemi kan utløse koma. Økt risiko for hypomagnesemi ved alkoholisk cirrhose
Sofosbuvir-velpatasvir-voksilaprevir (<i>Vosevi</i>)	Ikke anbefalt ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon
Solifenacin	Forsiktighet ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon
Sorafenib	Forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Sufentanil	Se opioidanalgetika O
Sugammadex	Forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
<i>Sulfonylureaderivater</i>	Økt risiko for hypoglykemi. Unngå eller gi liten dose
Sulindak	Se NSAID N
Sumatriptan	Halver dose ved moderat nedsatt leverfunksjon. Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Syklofosamid	Dosereduksjon

G4.8.1.18. T

T

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Takrolimus	Reduser dose
Tadalafil	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon, maksimaldose er 10 mg
Tafasitamab	Hyperbilirubinemi og forhøyede nivå av ASAT og/eller ASAT er observert i klinisk studie. Ved lett nedsatt leverfunksjon er det ikke ansett nødvendig med dosejustering, mens det ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon ikke finnes data som kan understøtte doseanbefalinger.
Talazoparib	Data foreligger ikke ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Talazoparib skal kun benyttes når forventet nytte vurderes større enn potensiell risiko, og pasientene skal da monitoreres nøye for leverfunksjon og ev. bivirkninger.
Talidomid	Manglende data. Nøye overvåkning tilrås dersom bruk ved nedsatt leverfunksjon
Tamsulosin	Unngå ved alvorlig leversykdom
Tapentadol	Forsiktighet ved moderat nedsatt leverfunksjon. Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Telaprevir	Unngå ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon
Telotristat	Ved lett nedsatt leverfunksjon vurderer dosereduksjon til 250 mg 2 ganger daglig. Ved moderat nedsatt leverfunksjon vurderer dosereduksjon til 250 mg en gang daglig. Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Telmisartan	Ved mildt til moderat nedsatt leverfunksjon må dose ikke overstige 40 mg × 1. Kontraindisert ved alvorlig leversykdom

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Temozolomid	Forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Temsirolimus	Forsiktighet ved mildt nedsatt leverfunksjon. Unngå ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon
Tenekteplase	Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken for tenekteplase er ikke undersøkt hos mennesker. Retningslinjer foreligger ikke for dosejustering ved nedsatt leverfunksjon.
Tenofovir	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon
Teofyllin	Reduser dose
Testosteron	Se androgene/anabole steroider A
Tetrasyklin	Se tetrasykliner T
<i>Tetrasykliner</i>	Unngå, ev. bruk med forsiktighet. Levertoksisk ved intravenøs administrasjon
Tezakaftor/ivakaftor	Modifisert doseringsregime ved moderat nedsatt leverfunksjon (se preparatomtale/SPC). Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon med mindre nytte oppveier risiko. Dersom bruk i slike tilfelle, reduksjon i dose, se SPC .
<i>Tiazid-/tiazidlignende diuretika</i>	Unngå ved alvorlig leversykdom, hypokalemi kan utløse koma
Tibolon	Unngå ved alvorlig leversykdom
Ticagrelor	Kontraindisert ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon
Tigecyklin	Dosereduksjon, forsiktighet og nøye overvåkning ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Tiklopidin	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon. Behandling avbrytes hvis hepatitt tilkommer
Tinzaparin	Forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Tiopental	Se barbital B
Tivozanib	Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Ved moderat nedsatt leverfunksjon behandling kun med én kapsel tivozanib 1340 mikrogram annenhver dag, da det kan være økt risiko for bivirkninger pga. økt eksponering med en dose på 1340 mikrogram hver dag.
Tipranavir	Forsiktighet ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Tirofiban	Forsiktighet ved mildt til moderat nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig leversvikt
Tirofiban	Forsiktighet ved mildt til moderat nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig leversvikt
Tocilizumab	Forsiktighet ved samtidig bruk av potensielt hepatotoksiske midler (eks. metotreksat), aktiv leversykdom og /eller nedsatt leverfunksjon, se SPC for detaljerte retningslinjer
Tofacitinib	Dosereduksjon til 5 mg én gang daglig ved moderat nedsatt leverfunksjon. Skal ikke brukes ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Tolfenam	Se NSAID N
Tolterodin	Reduser dose ved nedsatt leverfunksjon
Tolvaptan	Forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Spesielt tilrådes overvåking av væske- og elektrolyttstatus, da det kan utvikles rask økning i serum-natrium-nivå, og behandling må stanses
Topiramet	Forsiktighet. Clearance kan være redusert ved nedsatt leverfunksjon
Topotekan	Unngå ved alvorlig nedsatt leverfunksjon pga. manglende erfaring
Toremifen	Unngå ved alvorlig leversykdom
Trabektedin	Potensielt hepatotoksisk. Særlig forsiktighet utvises ved nedsatt leverfunksjon. Et sett av spesifikke leverfunksjonskriterier må være oppfylt for oppstart av behandling (se SPC), bl.a. unngå ved forhøyet bilirubin
Tramadol	Se opioidanalgetika O
Trandolapril	Se ACE-hemmere A
Treosulfan	Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Treprostinil	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon da systemisk eksponering og bivirkningsrisiko øker
Trifluridin og tipiracil (kombinasjonspreparat)	Ikke anbefalt ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon
Trimetreksat	Se folsyreantagonister F
Trimipramin	Se antidepressiva, TCA A

G4.8.1.19. U

U

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Ulipristal	Unngå ved alvorlig leversvikt
Umeklidin	Forsiktighet ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon
Ustekinumab	Manglende data. Bruk ved nedsatt leverfunksjon kan foreløpig ikke anbefales

G4.8.1.20. V

V

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Valaciklovir	Forsiktighet ved bruk av høye doser ved leversykdom pga. manglende data
Valproat	Unngå hvis mulig
Valsartan	Ved mildt til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase må døgndose ikke overstige 80 mg. Kontraindisert ved alvorlig leversykdom eller kolestase
Vardenafil	Ved mildt til moderat nedsatt leverfunksjon vurderes redusert startdose til 5 mg
Venetoklaks	Ved moderat nedsatt leverfunksjon nøye overvåking for tegn på toksisitet ved oppstart og under dosetitrering. Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon
Venlafaksin	Halver dose. Unngå ved alvorlig leversykdom
Verapamil	Reduser peroral dose
Vilanterol + flutikasonfuroat (inhalasjonspulver)	Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon pga. økt risiko for systemiske bivirkninger relatert til glukokortikoider. Maksimal dose er 92 µg/22 µg ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Vildagliptin	Unngå
Vinblastin	Dosereduksjon kan bli nødvendig
Vinflunin	Dosereduksjon ved nedsatt leverfunksjon, se detaljerte anbefalinger i SPC
Vinkristin	Dosereduksjon kan bli nødvendig

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Vinorelbin	Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon reduser dose med 1/3. Nøye oppfølging av hematologiske parametre
Vismodegib	Forsiktighet ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon
<i>Vitamin K-antagonister</i>	Unngå ved alvorlig leversykdom
Vorikonazol	Halver dose ved mild eller moderat levercirrhose
Vortioksetin	Ingen data om bruk ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet må utvises.

G4.8.1.21. W

W

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Warfarin	Se vitamin K-antagonister V

G4.8.1.22. Z

Z

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Zanubritinib	Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon er anbefalt dose 80 mg to ganger daglig. Pasientene må overvåkes nøye med tanke på ev. bivirkninger.
Zidovudin	Kan akkumuleres ved gjentatt dose
Ziprasidon	Ca. 30 % økt serumkonsentrasjon og 2 timer forlenget halveringstid ved mildt til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosereduksjon må vurderes
Zolmitriptan	Dosereduksjon
Zolpidem	Se anxiolytika og hypnotika A
Zopiklon	Se anxiolytika og hypnotika A

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Zuklopentixol	Se antipsykotika A

G4.8.1.23. Ø

Ø

Generelt skal leveren være betydelig affisert før doseringen må justeres, fordi leveren har stor reservekapasitet	
Legemiddel	Kommentar
Østradiol	Unngå
Østriol	Unngå
<i>Østrogener</i>	Unngå

G4.8.2. Tabell 2: Legemiddeldosering ved nedsatt leverfunksjon og samtidig legemiddelinteraksjon

Ansvarsfraskrivelse

Informasjonen i dette kapitlet er basert på tilgjengelig dokumentasjon fra en rekke kilder. Den kan i noen tilfeller avvike fra den informasjonen som gis av legemiddelprodusentene, inklusive teksten i godkjente preparatmtaler. Dette kan også gjelde i tilfeller der bruk er angitt som kontraindisert fra legemiddelprodusentenes side.

Tabell 2: Legemiddeldosering ved nedsatt leverfunksjon og samtidig legemiddelinteraksjon

Tabellen viser eksempel på doseringsanbefaling ved bruk av legemidlet fesoterodin ved nedsatt leverfunksjon og ev. samtidig behandling med legemidler som i større eller mindre grad hemmer metabolismeringen av fesoterodin over enzymet CYP3A4 (se SPC fesoterodin).			
	Ingen CYP3A4-hemming	Moderat CYP3A4-hemming	Potent CYP3A4-hemming
Nedsatt leverfunksjon	Daglig dose fesoterodin	Daglig dose fesoterodin	Daglig dose fesoterodin
Mild	4-8 mg ¹	4 mg	Bør unngås
Moderat	4 mg	Bør unngås	Kontraindisert
Alvorlig	Kontraindisert	Kontraindisert	Kontraindisert

¹ Forsiktig doseøkning

G4.8.3. Tabell 3: Legemiddeldosering ved hjertesvikt

Ansvarsfraskrivelse

Informasjonen i dette kapitlet er basert på tilgjengelig dokumentasjon fra en rekke kilder. Den kan i noen tilfeller avvike fra den informasjonen som gis av legemiddelprodusentene, inklusive teksten i godkjente preparatomtaler. Dette kan også gjelde i tilfeller der bruk er angitt som kontraindisert fra legemiddelprodusentenes side.

Tabell 3: Legemiddeldosering ved hjertesvikt

Retningslinje for European Society of Cardiology (ESC) 2021 for opptitrering av behandling mot hjertesvikt eksemplifisert med sentrale legemidler gjengitt med tillatelse fra ESC.		
	Startdose (mg)	Måldose (mg)
ACE-hemmere		
Enalapril	2,5 × 2	10–20 × 2
Kaptopril (sjeldent brukt i dag)	6,25 × 3	50 × 3
Lisinopril	2,5–5,0 × 1	20–35 × 1
Ramipril	2,5 × 1	5 × 2
Trandolapril	0,5 × 1	4 × 1
Angiotensinreseptorblokkere (ARB)		
Kandesartan	4 eller 8 × 1	32 × 1
Valsartan	40 × 2	160 × 2
Losartan	50 × 1	150 × 1
Aldosteronantagonister		
Eplerenon	25 × 1	50 × 1
Spironolakton	25 × 1	25–50 × 1
Betaadrenerge reseptorblokkere		
Bisoprolol	1,25 × 1	10 × 1
Karvedilol	3,125 × 2	25–50 × 2
Metoprolol-succinat <u>Metoprolol</u> (L8.2.2.6) (CR/XL/Zok)	12,5/25 × 1	200 × 1
ARNi (angiotensin-reseptorblokkere-og-neprilysin-inhibitorer)		

Retningslinje for European Society of Cardiology (ESC) 2021 for opptitrering av behandling mot hjertesvikt eksemplifisert med sentrale legemidler gjengitt med tillatelse fra ESC.		
	Startdose (mg)	Måldose (mg)
Sakubitril-Valsartan	24,3 /25,7 x 2	97/103 x 2
SGLT2-hemmere		
Dapagliflozin	10 x 1	10 x 1
Empagliflozin	10 x 1	10 x 1

1 McDonagh T, Metro M, Adamo M et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2021. The 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal (2021) 00, 1128. ESC GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehab36

G4.8.4. Tabell 4: Utvalgte legemiddelinteraksjoner ved bruk av DOAK ved indikasjon atrieflimmer

Ansvarsfraskrivelse

Informasjonen i dette kapitlet er basert på tilgjengelig dokumentasjon fra en rekke kilder. Den kan i noen tilfeller avvike fra den informasjonen som gis av legemiddelprodusentene, inklusive teksten i godkjente preparatomtaler. Dette kan også gjelde i tilfeller der bruk er angitt som kontraindisert fra legemiddelprodusentenes side.

Tabell 4: Utvalgte legemiddelinteraksjoner ved bruk av DOAK*

	MEKANISME	Dabigatran	Apiksaban	Edoksaban	Rivaroksan
P-gp substrat		Ja	Ja	Ja	Ja
CYP3A4 substrat		Nei	Ja (25%)	Nei	Ja (18%)
Atorvastatin	P-gp/CYP3A4	Ingen effekt**	Ingen data	Ingen effekt	Ingen effekt
Digoksin	P-gp	Ingen effekt	Ingen effekt	Ingen effekt	Ingen effekt
Verapamil	P-gp/CYP3A4	+ 12 til +180% (Derfor 110mg x 2 dosering ved atrieflimmer)	Ingen data	+ 53% (krever ingen dosetilpasning)	+40%
Diltiazem	P-gp/CYP3A4	Ingen effekt	+40%	Ingen data	Ingen effekt
Kinidin	P-gp	+53%	Ingen data	+77%	Ingen data
Amiodaron	P-gp	+12-60%	Ingen data	+40%	Liten effekt
Dronedaron	P-gp/CYP3A4	+70-100% (anbefales ikke)	Ingen data, forsiktighet anbefales	+85% (dosetilpasning til 30mg x 1)	Ingen data, men

	MEKANISME	Dabigatran	Apiksaban	Edoksaban	Rivaroksaban
					anbefales ikke
Ketokonazol; Itrakonazol; Vorikonazol, etc.	P-gp og BCRP/ CYP3A4	+140-150% (anbefales ikke)	+100% (anbefales ikke)	+87% med ketokonazol (Dosejustering til 30mg x 1)	Opp til +160% (anbefales ikke)
Flukonazol	P-gp/CYP3A4	Ingen data	Ingen data	Ingen data	+42%
Ciklosporin; Takrolimus	P-gp/CYP3A4	Anbefales ikke	Ingen data	+73% med ciklosporin	Ingen data
Klaritromycin; Erytromycin	P-gp/CYP3A4	+15-19%	+30-+60%	+85% med erytromycin (2) (Dosejustering til 30mg x 1)	+30-50%
SSRI	Indirekte effekt på platehemming	Forsiktighet anbefales	Forsiktighet anbefales	Forsiktighet anbefales	Forsiktighet anbefales
Tikagrelor	P-gp	Opp til +65%. Forsiktighet anbefales	Ingen data. Forsiktighet anbefales.	Ingen data. Forsiktighet anbefales.	Ingen data. Forsiktighet anbefales.
Prednison	CYP3A4 induksjon	Ingen vesentlig effekt	Forsiktighet anbefales	Ingen vesentlig effekt	Forsiktighet anbefales
HIV proteasehemmere	P-gp og BCRP/ CYP3A4	Ingen data (anbefales ikke)	Sterk økning (anbefales ikke)	Ingen data (anbefales ikke)	+153% (anbefales ikke)
Rifampicin; Karbamazepin; Fenytoin; Fenobarbital, etc.	P-gp og BCRP/ CYP3A4/ CYP2J2	-66%	-54%	-35%	-50%
Antacida	GI-absorpsjon	Ingen klinisk relevant effekt	Ingen effekt	Ingen effekt	Ingen effekt

Effekt på plasmanivå av DOAK (målt som AUC; Area under the curve) ved legemiddelinteraksjoner og anbefalinger for dosering. Forkortelser: P-gp: P-glykoprotein. BCRP: breast cancer resistance protein

*DOAK (direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidler) er erstattet for tidligere term NOAK (nye perorale antikoagulasjonsmidler).

** «Ingen effekt» betyr: ingen vesentlig klinisk relevant interaksjon

G4.8.5. Tabell 5: DOAK ved nedsatt nyrefunksjon: Praktiske doseringsråd

Ansvarsfraskrivelse

Informasjonen i dette kapitlet er basert på tilgjengelig dokumentasjon fra en rekke kilder. Den kan i noen tilfeller avvike fra den informasjonen som gis av legemiddelprodusentene, inklusive teksten i godkjente preparatomtaler. Dette kan også gjelde i tilfeller der bruk er angitt som kontraindisert fra legemiddelprodusentenes side.

Tabell 5: DOAK ved nedsatt nyrefunksjon: Praktiske doseringsråd

Dabigatran	Apiksaban	Edoksaban	Rivaroksaban
Normal nyrefunksjon: 150mg x 2 eller 110mg x 2	Normal nyrefunksjon: 5mg x 2	Normal nyrefunksjon: 60mg x 1	Normal nyrefunksjon: 20mg x 1
Ved CrCl 30-49 ml/min: dosering 150 mg x 2 er mulig, men anbefalt 110 mg x 2, særlig hvis økt blødningstendens. Dosering 75 mg x 2 ved CrCl 15-30 ml/min, og ved CrCl 30-49 ml/min og en interaksjonsfaktor tilstede (f. eks. verapamil).	Ved CrCl 15-29 ml/min: 2.5 mg x 2. Ved serum kreatinin > 133 µmol/l og samtidig alder 80 år eller vekt 60 kg, eller med en interaksjonsfaktor tilstede: 2.5 mg x 2.	30 mg x 1 ved CrCl 15-49 ml/min, eller hvis vekt <60kg, eller ved samtidig behandling med en sterk P-gp hemmer	15 mg x 1 ved CrCl 15-49 ml/min

Fra: Steffel J, Collins R, et al: 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: Europace (2021) 00, 1–65. doi:10.1093/europace/euab065 Gjengitt med tillatelse fra Oxford University Press (UK) © European Society of Cardiology.

© European Society of Cardiology 2021 - All Rights Reserved. This handbook comprises a figure from "European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation," originally published in the English language in Europace by Oxford University Press under licence from the European Society of Cardiology ("ESC"). This publication is for personal and educational use only. No commercial use is authorized. No part of this publication or the original ESC Guide from which it is derived may be translated or reproduced in any form without written permission from the ESC. Permission may be obtained upon submission of a written request to Oxford University Press, the publisher of the European Heart Journal and the party authorized to handle such permissions by the ESC. The Norwegian Medical Association has obtained permission to publish this reprint and to distribute it to health professionals within Norway.

G4.8.6. Tabell 6: Legemidler som kan forverre myasthenia gravis

Tabell 6: Legemidler som kan forverre myasthenia gravis

Antibiotika	Aminoglykosider (inkl. gentamicin, neomycin, streptomycin, kanamycin). Kinoloner (eks ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin), polymyksin B, kolistin, Unngå makrolider om mulig (inkl forsiktighet ved erytromycin og azithromycin) Vær også varsom med ampicillin og tetracykliner
Hjerte/kar	Betablokkere (inkl. øyedråper), kalsiumantagonister, lidokain, prokainamid, kinin. Forsiktighet ved statiner
Diuretika	Furosemid, acetazolamid, tiazider (trolig grunnet hypokalemi)
Antikonvulsiva og sedativa	Benzodiazepiner, inkl. midazolam. Klorpromazin, levomepromazin, litium, haloperidol, trisykliske antidepressiva. Forsiktighet ved fenytoin, karbamazepin, gabapentin og pregabalin
Anestetika	Nevromuskulære blokkere! Må sjekkes forut for alle inngrep på denne pasientgruppe! Forsiktighet ved inhalasjonsanestetika

Antirevmatika/antiinflammatoriske midler/ immunterapi	Penicillamin, klorokin, interferon alfa og beta. Forsiktighet ved immunterapi, sjekk ut aktuelt preparat
Hormoner	Kortikosteroider startet i høye doser
Kontrastmidler	Jodholdige kontrastmidler Gadolinium
Andre	Magnesium, eks: behandling med Ringer intravenøst. Ved antacida med høyt Mg-innhold samtidig med nedsatt nyrefunksjon, Mg-behandling av preeklampsi Riluzol Botulinum toksin lokalt, i enkelte tilfeller

Listen utgir seg ikke for å være komplett. Kunnskapen om de enkelte legemidlers effekt ved myasthenia gravis er dessuten begrenset, og dokumentasjonen for enkelte av de nevnte legemidlers effekt ved myasteni er usikker. Fordi komplikasjonene kan bli meget alvorlige, anbefales et «føre var»-prinsipp ved behandling av denne pasientgruppe. Forsiktighet må derfor utvises ved all samtidig behandling av pasienter med myasthenia gravis.

G4.9. Kilder

Legemiddeldosering ved mage- og tarmsykdom, leversykdom, hjertesykdom og neurologisk sykdom

Helsebiblioteket, emnebibliotek legemidler, preparatomtaler (SPC) www.helsebiblioteket.no/legemidler

European Medicines Agency (EMA), EPARs for authorised medicinal products for human use www.ema.europa.eu/htms/human/epar/a.htm

British National Formulary (BNF) 62 September 2011. ISBN 978-0-85369-981-1 www.bnf.org

McDonagh T, Metro M, Adamo M et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2021. The 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal (2021) 00, 1128. ESC GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehab36

Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2011;364: 797–805

Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation 1999; 100:2312–2318

Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011;364:11–21

McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs FD, Krum H, Maggioni A, McKelvie RS, Pina IL, Soler-Soler J, Swedberg K. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. Eur J Heart Fail 2005;7:710–721

Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Guptha S, Poole-Wilson PA. Effects of highdose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. Lancet 2009;374:1840–1848

Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. J Card Fail 2004;10:155–164

Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A, Stukel TA. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. Lancet 2004;363:1751–1756

Pollack, CV, Reilly, PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 372: Epub ahead of print Nevro-NEL. Norsk nevrologisk forenings prosedyrer 2021. <https://nevrologi.legehandboka.no/>

Elsais A, Popperud TH, Melien Ø, Kerty E. Medikamenter som kan utløse og forverre myasthenia gravis. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013; 133: 296-9.

Henning OJ, Nakken KO. Psychiatric comorbidity and use of psychotropic drugs in epilepsy patients. *Acta Neurol Scand Suppl* 2010; 190: 18-22

Perez-Lloret S, Rascol O. Parkinson disease: serotonin reuptake inhibitors for depression in PD. *Nature reviews Neurol* 2012; 5 juni (e-pub ahead of print)

Kim H, Kim SH, Kim JB. Antihistamines as a common cause of new-onset seizures: a single-center observational study. *Neurol Sci.* 2021 Jun;42(6):2505-2508. doi: 10.1007/s10072-021-05043-2

Kyle K, Bronstein JM. Treatment of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy Bodies: A review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;75:55-62. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.05.026

Ryan M, Eatmon CV, Slevin JT. Drug treatment strategies for depression in Parkinson disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(11):1351-1363. doi: 10.1080/14656566.2019.1612877.

Sheikh S, Alvi U, Soliven B, Rezania K. Drugs that induce or cause deterioration of myasthenia gravis. *J Clin Med* 2021, 10, 1537 (pp 1-20). <https://doi.org/10.3390/jcm10071537>

Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Atar D, Heidbuchel H, et al. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J.* 2015;36(33):2239-45.

Parasrampur DA, Mendell J, Shi M, Matsushima N, Zahir H, Truitt K. Edoxaban drug-drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine. *British journal of clinical pharmacology.* 2016;82(6):1591-600.

Steffel J, Collings R, Antz M et al.: 2021 European Heart Rhythm Association (EHRA) Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* (2021) 00, 1–65 POSITION PAPER doi:10.1093/europace/euab065

Nevro-NEL. Norsk nevrologisk forenings prosedyrer 2021. <https://nevrologi.legehandboka.no/>