

# L4 Legemidler ved blodsykdommer

Publisert 24.05.2021

Sist endret: 02.12.2021

Anders Erik Astrup Dahm og Anne-Sophie vonKrogh.  
Geir Øystein Andersen og Finn Levy (L4.5.7)

## Innhold

|          |  |      |            |   |      |
|----------|--|------|------------|---|------|
| L4.1     | Legemidler mot anemi .....   | s.2  | L4.4.3     | Idarusizumab .....                          | s.42 |
| L4.1.1   | Jernmedikamenter .....   | s.2  | L4.4.4     | Heparin antidot .....                       | s.43 |
| L4.1.1.1 | Jern II-verdig til peroral administrasjon .....                    | s.2  | L4.4.4.1   | Protamin .....                              | s.43 |
| L4.1.1.2 | Jern III-verdig til peroral administrasjon .....                   | s.4  | L4.4.5     | Eculizumab .....                            | s.44 |
| L4.1.1.3 | Jern III-verdig til parenteral administrasjon .....                | s.5  | L4.4.6     | Emicizumab .....                            | s.46 |
| L4.1.2   | Legemidler mot megaloblastanemi .....                              | s.7  | L4.5       | Antitrombotiske midler .....                | s.48 |
| L4.1.2.1 | Vitamin B, Cyanokobalamin, hydroksokobalamin .....                 | s.7  | L4.5.1     | Hepariner .....                             | s.48 |
| L4.1.2.2 | Folsyre .....  | s.9  | L4.5.1.1   | Ufraksjonert heparin .....                  | s.48 |
| L4.1.2.3 | Folsyre, cyanokobalamin, pyridoksin ...                            | s.11 | L4.5.1.2   | Fraksjonerte (lavmolekylære) hepariner..... | s.50 |
| L4.1.3   | Erytropoietin og derivater .....                                   | s.12 | L4.5.1.2.1 | Dalteparin .....                            | s.51 |
| L4.1.3.1 | Epoetin.....   | s.13 | L4.5.1.2.2 | Enoksaparin .....                           | s.52 |
| L4.1.3.2 | Darbepoetin alfa .....   | s.14 | L4.5.1.3   | Fondaparinuxs .....                         | s.54 |
| L4.1.3.3 | Metoksypolyetylen glykol-epoetin beta .....                        | s.15 | L4.5.1.4   | Organo-heparinoid .....                     | s.55 |
| L4.2     | Legemidler mot trombocytopeni .....                                | s.16 | L4.5.2     | Direkte trombinhemmere .....                | s.55 |
| L4.2.1   | Eltrombopag .....  | s.16 | L4.5.2.1   | Dabigatran .....                            | s.55 |
| L4.2.2   | Romiplostim .....  | s.17 | L4.5.2.2   | Bivalirudin .....                           | s.57 |
| L4.2.3   | Avatrombopag .....   | s.18 | L4.5.2.3   | Argatroban .....                            | s.58 |
| L4.3     | Koagulasjonsfaktorer.....  | s.19 | L4.5.3     | Direkte faktor Xa-hemmere .....             | s.59 |
| L4.3.1   | Faktor I .....   | s.20 | L4.5.3.1   | Apiksaban .....                             | s.59 |
| L4.3.1.1 | Humant fibrinogen .....  | s.20 | L4.5.3.2   | Rivaroksaban .....                          | s.61 |
| L4.3.1.2 | Fibrinvevslim .....  | s.20 | L4.5.3.3   | Edoksaban .....                             | s.63 |
| L4.3.2   | Faktor VII .....   | s.22 | L4.5.4     | Plasmakoagulasjonshemmere .....             | s.65 |
| L4.3.2.1 | Plasmaderivert faktor VII .....                                    | s.22 | L4.5.4.1   | Antitrombinkonsentrat .....                 | s.65 |
| L4.3.2.2 | Rekombinant faktor VII .....                                       | s.23 | L4.5.4.2   | Protein C konsentrater .....                | s.66 |
| L4.3.3   | Faktor VIII .....  | s.23 | L4.5.4.2.1 | Protein C plasmakonsentrat .....            | s.66 |
| L4.3.3.1 | Plasmaderivert faktor VIII .....                                   | s.24 | L4.5.5     | Vitamin K-antagonister.....                 | s.67 |
| L4.3.3.2 | Rekombinant faktor VIII .....                                      | s.24 | L4.5.5.1   | Warfarin .....                              | s.67 |
| L4.3.4   | von Willebrand faktor (VWF) .....                                  | s.28 | L4.5.5.2   | Dikumarol .....                             | s.69 |
| L4.3.4.1 | Plasmaderivert VWF .....   | s.28 | L4.5.5.3   | Fenylindandion .....                        | s.70 |
| L4.3.4.2 | Rekombinant VWF .....  | s.29 | L4.5.6     | Trombolytiske midler.....                   | s.70 |
| L4.3.5   | Faktor IX .....  | s.30 | L4.5.6.1   | Alteplase .....                             | s.72 |
| L4.3.5.1 | Plasmaderivert faktor IX .....                                     | s.31 | L4.5.6.2   | Tenekteplase .....                          | s.73 |
| L4.3.5.2 | Rekombinant faktor IX.....   | s.31 | L4.5.6.3   | Streptokinase–streptodornase .....          | s.74 |
| L4.3.6   | Faktor XIII .....  | s.33 | L4.5.6.4   | Defibrotid .....                            | s.74 |
| L4.3.6.1 | Plasmaderivert faktor XIII .....                                   | s.34 | L4.5.7     | Blodplatehemmere.....                       | s.75 |
| L4.3.6.2 | Rekombinant faktor XIII .....                                      | s.34 | L4.5.7.1   | Acetylsalisylsyre .....                     | s.76 |
| L4.3.7   | Andre faktorkonsentrater .....                                     | s.35 | L4.5.7.2   | Dipyridamol .....                           | s.80 |
| L4.3.7.1 | Ferskfrosset plasma .....  | s.35 | L4.5.7.3   | Dipyridamol–acetylsalisylsyre .....         | s.81 |
| L4.3.7.2 | Protrombinkomplekskonsentrat .....                                 | s.36 | L4.5.7.4   | ADP-reseptorantagonister .....              | s.82 |
| L4.3.7.3 | Aktivert protrombinkompleks («faktor VIII inhibitor bypass») ..... | s.37 | L4.5.7.4.1 | Klopidogrel .....                           | s.83 |
| L4.3.7.4 | Frysetørret kryopresipitat .....                                   | s.38 | L4.5.7.4.2 | Prasugrel .....                             | s.84 |
| L4.4     | Andre antihemoragika .....   | s.38 | L4.5.7.4.3 | Tikagrelor .....                            | s.85 |
| L4.4.1   | Antifibrinolytika .....  | s.38 | L4.5.7.4.4 | Tiklopidin .....                            | s.87 |
| L4.4.1.1 | Traneksamsyre .....  | s.38 | L4.5.7.4.5 | Kangrelor .....                             | s.87 |
| L4.4.2   | Vitamin K .....  | s.40 | L4.5.7.5   | Glykoprotein IIb/IIIa-antagonister.....     | s.89 |
| L4.4.2.1 | Fytomenadion.....  | s.41 | L4.5.7.5.1 | Abciximab .....                             | s.89 |
|          |  |      | L4.5.7.5.2 | Eptifibatid .....                           | s.90 |
|          |  |      | L4.6       | Tabeller.....                               | s.91 |
|          |  |      | L4.7       | Kilder.....                                 | s.91 |

## L4.1. Legemidler mot anemi

Publisert 24.05.2021

### L4.1.1. Jernmedikamenter

Publisert 24.05.2021

#### L4.1.1.1. Jern II-verdig til peroral administrasjon

Publisert 24.05.2021

##### Egenskaper

Markedsførte jernpreparater foreligger som sulfat, glukonat eller fumarat. Jernpreparater med lavt jerninnhold (30 mg eller mindre) finnes som handelsvarer og fås i dagligvarehandel og på apotek. Hemjerntabletter har ofte noe mindre bivirkninger, men jernmengden per tablett er så liten (9 mg) at de ikke alltid egner seg til behandling av jernmangel. Ved jernmangel øker absorpsjonen slik at organismen tilføres jern uansett hvilket jernpreparat som velges. Lav startdose medfører at tarmens transportkapasitet ikke overskrides, og risikoen for bivirkninger reduseres. Hvis bivirkninger tross dette hindrer gjennomføringen av behandlingen, bør et annet preparat forsøkes, ev. lavere dose i lengre tid.

##### Farmakokinetikk

Jern absorberes hovedsakelig fra duodenum og øvre halvdel av jejunum. Ferrosaltene absorberes tre ganger bedre enn ferrisaltene (3-verdig jern). Variasjonene i de ulike ferrosaltene har liten betydning for biotilgjengeligheten, som er best ved lave jerndepoter. Samtidig inntak av mat reduserer absorpsjonen noe. Utskilles kun i små mengder via nyrene og via gallen i feces. Dette medfører fare for toksisk opphopning. Halveringstiden er 5 timer for sirkulerende jern og 20 timer for totalt jern.

##### Indikasjoner

- Terapeutisk:* Jernmangel. Samtidig bør det søkes etter eventuell blødningskilde.
- Profylaktisk:* Jern kan gis til premature og til gravide (se retningslinjer [Profylakse \(gravide og jernmangel\) \(T4.1.1\)](#)). Morsmelk inneholder lite jern, men jerntilskudd er sjelden nødvendig fordi jernet i morsmelk absorberes godt. Jerntilskudd bør overveies til ventrikkelopererte (inkl. slankeopererte), til eldre og andre grupper med utilstrekkelig jern i kostholdet, samt til blodgivere.

##### Dosering og administrasjon

Høy dose (200 mg jern/døgn) gir ofte bivirkninger. Derfor tilrådes lav dose i startfasen. Mikstur kan være egnet til barn. Jern absorberes lettere på fastende mage, men gis av praktiske grunner ofte til måltidene. Jernet i enterokapsler og depottabletter absorberes best, og den gradvise frigjøringen bidrar til å redusere bivirkningene. Samtidig inntak av vitamin C, f.eks. i juice, øker absorpsjonen. Jern skal ikke gis samtidig med tetrasykliner, da disse reduserer eller hindrer absorpsjonen. Absorpsjonen kan også reduseres ved samtidig bruk av antacida. Innholdet i preparatene er angitt som mg jern (Fe<sup>++</sup>).

- Voksne:* 120–200 mg jern per døgn fordelt på 2–3 doser. Ved plagsomme bivirkninger kan man forsøke lavere dose, f. eks. 50-100 mg daglig eller annenhver dag. Ventrikkelopererte pasienter bør ta hele dosen om kvelden, like før de legger seg.
- Barn:* 30–120 mg jern daglig avhengig av alderen fordelt på 2–3 doser. Merk: Niferex 100 mg jernkapsler skal ikke gis til barn under 20 kg, se [SLV Nyheter 08.09.2017](#).

Små barn, pasienter med dysfagi og enkelte andre foretrekker flytende preparater fremfor tabletter. Depottabletter mister depoteffekten hvis de deles (knuses).

##### Overdosering

Se G12 J (G12.5.10).

##### Bivirkninger

Gastrointestinale symptomer som kvalme, obstipasjon, diaré eller magesmerter varierer mellom individer samt mellom ulike jernpreparater. Dessuten er disse bivirkningene doseavhengige. Misfarging av tenner kan sees ved bruk av toverdige, flytende jernpreparater, men går ofte tilbake etter avsluttet behandling.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Ingen holdepunkter for skadelige effekter ved bruk i graviditeten. *Amming:* Jerninnholdet i brystmelk synes upåvirket av mors kosthold eller jerntilskudd. Det ansees som lite sannsynlig at jerntilskudd hos mor kan føre til toksisitet, rette opp jernmangel hos brysternærte barn eller påvirke sammensetningen av morsmelk. Kan brukes av ammende.

## Forsiktighetsregler

Barn er utsatt for forgiftning med jern. Alvorlige symptomer inntreffer ofte først etter flere timer. Jernsulfat kan gi ulcerasjoner i spiserøret, først og fremst hos sengeliggende, gamle pasienter.

## Kontroll og oppfølging

Korreksjon av anemien bekrefter diagnosen. Stigning i Hb på minst 0,5–0,7 g/100 ml på 1-2 uker er tilfredsstillende, og normalisering sees etter 4–8 uker avhengig av anemiens grad. Sviktende svar på behandlingen kan skyldes:

- Feil diagnose:* Hypokrome anemier kan ha andre årsaker, f.eks. infeksjon, kreftsykdom, talassemi (hos innvandrere). Merk spesielt; oversett tykktarmskreft.
- Svikt i gjennomføring* av behandlingen.
- Pågående blødning:* Overvei lokale årsaker i gastrointestinaltraktus. Eksaminer på generell blødningstendens. Pasienter med jernmangelanemi som er positive for *Helicobacter pylori*, kan ha nytte av eradikasjonskur, og bør da vurdere undersøkelse med gastroskopi i forkant.
- Kompliserende sykdom* som reduserer beinmargsaktiviteten som f.eks. lever-/nyresykdom, malign sykdom, kronisk infeksjon.
- Absorpsjonsdefekt* som skyldes f.eks. cøliaki. En enkel jernbelastningsundersøkelse kan tyde på absorpsjonsdefekt, men er uspesifikk. Normal jernabsorpsjon utelukker ikke cøliaki; serologisk test med tanke på cøliaki eller aller helst endoskopi med tynntarmsbiopsi bør derfor vurderes.

## Informasjon til pasient

Svikt i gjennomføring av behandlingen skyldes ofte bivirkninger. Det er derfor viktig å motivere pasienten for behandlingen og forklare at bivirkningene ofte bare forekommer i startfasen.

### Duroferon Aco Hud Nordic AB

| Form         | Virkestoff/styrke |         | R.gr. | Ref. | Pris |
|--------------|-------------------|---------|-------|------|------|
| Depottablett | Jern: 100 mg      | 100 stk | F     |      | –    |

### Ferromax Evolan Pharma AB

| Form    | Virkestoff/styrke |         | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|-------------------|---------|-------|------|------|
| Tablett | Jern: 65 mg       | 100 stk | F     |      | –    |

### Niferex UCB Pharma GmbH

| Form               | Virkestoff/styrke |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|--------------------|-------------------|--------|-------|------|------|
| Dråper, oppløsning | Jern: 30 mg       | 30 ml  | F     |      | –    |
| Enterokapsel, hard | Jern: 100 mg      | 50 stk | F     |      | –    |

### Nycoplus Ferro-Retard Orifarm Healthcare A/S

| Form         | Virkestoff/styrke |           | R.gr. | Ref. | Pris |
|--------------|-------------------|-----------|-------|------|------|
| Depottablett | Jern: 100 mg      | 100 stk   | F     |      | –    |
| Depottablett | Jern: 100 mg      | 5×200 stk | F     |      | –    |

### Nycoplus Neo-Fer Takeda AS

| Form    | Virkestoff/styrke |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|-------------------|--------|-------|------|------|
| Mikstur | Jern: 9 mg        | 245 ml | F     |      | –    |

## L4.1.1.2. Jern III-verdig til peroral administrasjon

Publisert 24.05.2021

### Egenskaper

Stabile jern(III)-kompleks (trimaltol alternativt hydroksidpolymaltose) avgir jern via tarmveggen til kroppens jerntransport- og -lagringsproteiner (hhv. transferrin og ferritin). Komplekset dissosieres ved opptak fra mage-tarmkanalen. Selve komplekset går ikke over i systemisk sirkulasjon.

Absorpsjon av jern, målt som hemoglobin i erytrocytter er omvendt proporsjonal med den gitte dosen (jo høyere dose, jo lavere absorpsjon). Det er negativ korrelasjon mellom graden av jernmangel og mengden jern som absorberes (jo større jernmangel, jo bedre absorpsjon). Den høyeste absorpsjonen av jern finner sted i duodenum og jejunum. Jern som ikke absorberes, blir skilt ut via feces. Utskillelse via eksfoliasjon av epitelceller i gastrointestinaltraktus og huden samt ved perspirasjon, galle og urin er på ca. 1 mg jern daglig. Hos kvinner må også jerntapet i forbindelse med menstruasjon tas med i betraktningen.

### Farmakokinetikk

De polynukleære jern(III)-hydroksidkjernene er omgitt på overflaten av ikke-kovalentbundne polymaltosemolekyler, slik at diffusjon gjennom slimhinnemembranen er mer enn 40 ganger mindre enn den til hexaqua-jern(II)-enhetene. Komplekset er stabilt og frigjør ikke ionisk jern under fysiologiske forhold. Jernet i den polynukleære jernkjernen har en struktur tilsvarende kjernen til det fysiologisk forekommende ferritin. På grunn av denne likheten er det bare jern(III) i komplekset som absorberes av en aktiv absorpsjonsprosess. Ved hjelp av en kompetitiv ligandutveksling kan ethvert jernbindende protein i gastrointestinalvæsken og overflaten av epitelet ta opp jern(III). Det absorberte jernet lagres hovedsakelig i leveren der det er bundet til ferritin. Senere, i benmargen, blir det inkorporert i hemoglobinet. Jern(III)-hydroksidpolymaltosekomplekset har ingen pro-oksidative egenskaper slik som det er for jern(II)-salter. Følsomheten til lipoproteiner som Very Low Density Lipoprotein (VLDL) + Low Density Lipoprotein (LDL) overfor oksidasjon er redusert.

*Trimaltol: Absorpsjon:* Maks. verdi for transferrinmetning (TSAT) og totalt serumjern nås etter 1,5-3 timer.

*Metabolisme:* Maltol metaboliseres via UGT1A6 og ved sulfatering.

### Indikasjoner

*Trimaltol:* Voksne med jernmangel ([EMA/84262/2018](#)).

*Hydroksidpolymaltose:* Jernmangel hos voksne og ungdom over 12 år.

### Dosering og administrasjon

*Trimaltol:* 1 kapsel 2 ganger daglig, morgen og kveld, på tom mage. Behandlingsvarighet avhenger av grad av jernmangel, men det er vanligvis nødvendig med minst 12 ukers behandling. Behandlingen bør fortsette så lenge det er nødvendig å etterfylle kroppens jernlagre, basert på blodprøver. *Barn:* Sikkerhet og effekt ikke fastslått, ingen data. Skal ikke gis til barn. *Administrering:* Tas uten mat (på tom mage), da mat hemmer jernopptaket. Skal svelges hele med et halvt glass vann.

*Hydroksidpolymaltose:* Dosering og varighet av behandlingen er avhengig av graden av jernmangel. *Ungdom (> 12 år) og voksne: Jernmangel:* 100-300 mg (1-3 tabletter) daglig, avhengig av alvorlighetsgraden av jernmangelen. Effekten av behandlingen bør overvåkes av laboratorieprøver som hemoglobin og/eller jernlagernivåer for optimalisering av doseringen og varighet av behandlingen. *Pediatrik populasjon:* Ikke anbefalt til barn under 12 år. *Administrasjonsmåte:* Det anbefales å ta dette legemidlet under eller rett etter et måltid for bedre absorpsjon. Tyggetablettene kan tygges eller svelges hele. Merk at tyggetablettene inneholder glukose (fra dekstraner).

### Overdosering

Se G12 J (G12.5.10).

Jernpreparater med jern(II)-forbindelser er svært toksiske, særlig for små barn. Jern(III)-forbindelser gjenfinnes ikke som fritt jern i gastrointestinaltraktus, og derfor forventes det å være mindre toksisk enn jernpreparater med jern(II)-forbindelser.

For III-verdig jern finnes ingen rapporterte tilfeller av utilsiktede forgiftninger med fatale konsekvenser, men dataene på overdosering begrenset. I tilfelle av overdosering skal klinisk status vurderes og generelle rutine for mistanke om overdosering bør følges. Symptomer på overdosering omfatter: oppkast, hematemese, abdominalsmerter, letargi, akutt leversvikt, koagulopati, akutt tubulær nekrose, metabolsk acidose, sjokk, gastrisk arrdannelse og striktur av pylorus. Akutt leversvikt og kardiovaskulær kollaps er de viktigste dødsårsakene ved overdosering av jern.

## Bivirkninger

### Trimaltol

- Vanlige* ( 1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Abdominalsmerter (inkl. øvre abdomen), flatulens, forstoppelse, abdominalt ubehag/distensjon, diaré, kvalme.
- Mindre vanlige* ( 1/1000 til <1/100): Hud: Akne, erytem. Muskel-skjelettsystemet: Leddstivhet, smerter i ekstremiteter. Nevrologiske: Hodepine. Undersøkelser: Økt alkalisk fosfatase i blodet, økt thyreoideastimulerende hormon i blodet, økt -GT. Øvrige: Tørste.

### Hydroksidpolymaltose

- *Svært vanlige* ( 1/10): Mørk farge på avføringen. Ikke klinisk signifikant.
- *Vanlige* ( 1/100 til <1/10): Diaré, kvalme, dyspepsi, Utslett, kløe, hodepine.
- *Mindre vanlige* ( 1/1000 til <1/100): Oppkast, forstoppelse, abdominalsmerter, misfarging av tenner.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Ingen holdepunkter for skadelige effekter. *Amming:* Jerninnholdet i morsmelk synes upåvirket av mors kosthold eller jerntilskudd. Det anses som lite sannsynlig at jerntilskudd hos mor kan føre til toksisitet, rette opp jernmangel hos brysternære barn eller påvirke sammensetningen av morsmelk. Kan brukes av ammende.

## Advarsler og forsiktighetsregler

Bare pasienter med jernmangel med eller uten anemi bør behandles. Årsaken til jernmangel bør undersøkes. Under behandling kan pasienten få mørk avføring, men dette er uten klinisk betydning. Legemidler som inneholder jern kan forårsake forgiftning, særlig hos barn. Spesiell forsiktighet må utvises ved bruk av jerntilskudd. Pasienter med sjelden glukose-galaktose malabsorpsjon skal ikke ta hydroksidplymaltose-preparatet.

## Interaksjoner

Siden jernet er kompleksbundet, er det usannsynlig at ionisk interaksjoner med bestanddeler av matvarer (fytin, oksalater, tannin etc.) og ved samtidig administrasjon av legemidler (tetracykliner, antacida) vil forekomme. Hemocult-test (selektiv for Hb) for påvisning av okkult blødning blir ikke svekket, og derfor er det ingen grunn til å avbryte jernbehandling ved positiv test. Samtidig bruk av oralt og parenteralt jern bør unngås siden samtidig bruk signifikant hemmer absorpsjon av oralt jern.

## Kontraindikasjoner

*Trimaltol:* Hemokromatose og andre jernoverskuddssyndromer. Pasienter som får gjentatte blodtransfusjoner.

*Hydroksidpolymaltose:* Jernavleringssykdommer, f.eks. hemokromatose eller hemosiderose. Pasienter med anemi som ikke skyldes jernmangel, f.eks. hemolytisk anemi eller megaloblastisk anemi på grunn av vitamin B12-mangel.

## Feraccru Norgine B.V.

| Form         | Virkestoff/styrke |        | R.gr. | Ref. | Pris   |
|--------------|-------------------|--------|-------|------|--------|
| Kapsel, hard | Jern: 30 mg       | 56 stk | C     | b    | 786,30 |

## L4.1.1.3. Jern III-verdig til parenteral administrasjon

Publisert: 24.05.2021  
Sist endret: 22.06.2021

### Egenskaper

Markedsførte preparater til intravenøst bruk finnes som karbohydratbundne jernoksidkomplekser. Karbohydratdelen kan være dekstran-, maltose- eller sukrose.

### Farmakokinetikk

Etter intravenøs tilførsel tas jernkomplekset raskt opp av cellene i det retikuloendoteliale systemet, spesielt i lever og milt. Herfra frigis jernet langsomt og bindes til proteiner. Se for øvrig L4.1.1.1 [Jern II-verdig til peroral administrasjon](#).

### Indikasjoner

Parenteralt jern kan være nødvendig for et fåtall pasienter som pga. dårlig absorpsjon, store blodtap eller intoleranse ikke kan behandles med peroralt jern. Aktuelt hos pasienter som har fått utført bariatrisk kirurgi samt

ved aktiv inflammatorisk tarmsykdom hos pasienter hvor perorale jernpreparater er dokumentert ineffektive eller ikke tolereres og ved klinisk behov for rask tilførsel av jern. Hemoglobin øker ikke raskere ved parenteralt enn ved peroralt jern. Peroralt jern bør ikke gis samtidig med parenteralt. Parenteral jernbehandling av barn er en spesialistoppgave.

Hjertesvikt med anemi og jernmangel har nå indikasjon for i.v. jern 1000 mg over 15 min. Tilsvarende ved anemi sekundært til nyresvikt som ikke bare skyldes mangel på erythropoetin.

## Dosering og administrasjon

Dosering bestemmes ut fra kroppsvekt og hemoglobinnivå. 100–200 mg jern 2–3 ganger per uke som intravenøs infusjon eller langsom intravenøs injeksjon. CosmoFer kan gis uforynnet intramuskulært, mens Venofer ikke kan gis intramuskulært. Pasienten bør være i liggende eller halvt liggende stilling under infusjonen og i minimum 30 minutter etterpå. Pasienten skal i det samme tidsrommet overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner, inkl. overvåking av BT og puls. Under hemodialysebehandling kan preparatene administreres direkte i de venøse delene av slangesettet. Ved blodtap medfører tilførsel av 200 mg jern en hemoglobinstigning som svarer til omlag 1 enhet blodlegemekonsentrat. Dokumentasjon for effekt og sikkerhet hos barn foreligger ikke.

## Overdosering

Se G12 J (G12.5.10).

## Bivirkninger

- Vanlige og doseavhengige:* Gastrointestinale symptomer som kvalme, oppkast og magesmerter. Misfarging av huden rundt injeksjonsstedet, smerte, vevsnekrose eller atrofi på injeksjonsstedet kan forekomme. Endret smakssans (Venofer).
- Potensielt alvorlige:* Anafylaktiske reaksjoner med symptomer som urtikaria, kløe, kvalme og skjelvinger; i alvorlige tilfeller dyspné og/eller kardiovaskulær kollaps som kan være fatal. Forsinkede reaksjoner med symptomer som ledd- og muskelsmerter med eller uten feber kan komme fra timer til noen dager etter injeksjonen og vare to til fire dager. Tradisjonelt har dette vært tilskrevet III-verdi jernpreparater kompleksbundet til dekstran (f.eks. CosmoFer), men er også rapportert for andre karbohydratbundne III-verdige jernpreparater som f.eks. maltosoidet Monofer og sukrosoidet Venofer. Økt risiko hos pasienter med kjent (legemiddel)allergi; spesielt stor risiko hos pasienter med immunologiske eller inflammatoriske lidelser. Merk: Ved første injeksjon tilrådes testdose svarende til 25 mg jern. Hvis ikke pasienten har fått bivirkning innen 1 time, kan resten av dosen settes. Anafylaksiberedskap skal være tilgjengelig.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Det finnes ingen velkontrollerte studier med bruk hos gravide. Bør unngås i første trimester.

*Amming:* Jerninnholdet i morsmelk synes upåvirket av mors kosthold eller jerntilskudd. Det anses som lite sannsynlig at jerntilskudd hos mor kan føre til toksisitet, rette opp jernmangel hos brysternærte barn eller påvirke sammensetningen av morsmelk. Kan brukes av ammende.

## Kontraindikasjoner

Hemolytisk anemi, hemokromatose, hemosiderose. Astma, eksem eller annen atopisk allergi. Dekompensert levercirrhose, hepatitt. Akutt eller kronisk infeksjon fordi parenteral jernbehandling kan forverre bakterielle og virale inflammasjoner. Akutt nyresvikt. Revmatoid artritt med symptomer eller tegn på aktiv inflammasjon. Venofer må ikke gis intramuskulært fordi det er hypertont og sterkt basisk og kan gi reaksjoner på injeksjonsstedet.

### Cosmofer Pharmacosmos

**Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!**

| Form  | Virkestoff/styrke |        | R.gr. | Ref. | Pris   |
|---|-------------------|--------|-------|------|--------|
| Injeksjons-/<br>infusjonsvæske,<br>oppløsning | Jern: 50 mg       | 5×2 ml | C     |      | 698,50 |

### Diafer Pharmacosmos

| Form                           | Virkestoff/styrke |         | R.gr. | Ref. | Pris     |
|--------------------------------|-------------------|---------|-------|------|----------|
| Injeksjonsvæske,<br>oppløsning | Jern: 50 mg       | 25×2 ml | C     |      | 6 792,80 |

**Monofer** Pharmacosmos

**Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!**

| Form  | Virkestoff/styrke |         | R.gr. | Ref. | Pris     |
|---|-------------------|---------|-------|------|----------|
| Injeksjons-/<br>infusjonsvæske,<br>oppløsning | Jern: 100 mg      | 5×1 ml  | C     |      | 1 532,40 |
| Injeksjons-/<br>infusjonsvæske,<br>oppløsning | Jern: 100 mg      | 2×10 ml | C     |      | 5 770,60 |
| Injeksjons-/<br>infusjonsvæske,<br>oppløsning | Jern: 100 mg      | 5×5 ml  | C     |      | 7 203,10 |

**Cosmofer** Orifarm AS

| Form  | Virkestoff/styrke |        | R.gr. | Ref. | Pris   |
|---|-------------------|--------|-------|------|--------|
| Injeksjons-/<br>infusjonsvæske,<br>oppløsning | Jern: 50 mg       | 5×2 ml | C     |      | 698,50 |

**Ferinject** Vifor France SA

| Form  | Virkestoff/styrke |       | R.gr. | Ref. | Pris     |
|---|-------------------|-------|-------|------|----------|
| Injeksjons-/<br>infusjonsvæske,<br>oppløsning | Jern: 50 mg       | 20 ml | C     |      | 2 822,90 |
| Injeksjons-/<br>infusjonsvæske,<br>oppløsning | Jern: 50 mg       | 10 ml | C     |      | 1 429,50 |

**Ferlecit** Sanofi-aventis

**Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.**

| Form  | Virkestoff/styrke |          | R.gr. | Ref. | Pris |
|---|-------------------|----------|-------|------|------|
| Injeksjons-/<br>infusjonsvæske,<br>oppløsning | Jern: 40 mg       | 6×3.2 ml | C     |      | –    |

**Venofer** Vifor France

| Form  | Virkestoff/styrke |        | R.gr. | Ref. | Pris  |
|---|-------------------|--------|-------|------|-------|
| Injeksjons-/<br>infusjonsvæske,<br>oppløsning | Jern: 20 mg       | 5×5 ml | C     |      | 711,- |

## L4.1.2. Legemidler mot megaloblastanemi

Publisert: 24.05.2021

### L4.1.2.1. Vitamin B12, Cyanokobalamin, hydroksokobalamin

Publisert: 24.05.2021

#### Egenskaper

Peroral behandling bør vanligvis anbefales; det gir mer stabile serumverdier, ingen risiko for hematomer og behov for færre legebøsk. Intramuskulær behandling bør begrenses til pasienter med alvorlige neurologiske

symptomer, pasienter hvor peroral behandling er vanskelig å gjennomføre eller der peroral behandling har gitt utilfredsstillende effekt.

## Farmakokinetikk

- a) *Cyanokobalamin*: Biotilgjengeligheten er opptil 100 % ved subkutan/intramuskulær tilførsel. Metaboliseres i leveren til aktive metabolitter og akkumuleres. Bindes til transportproteiner. Er gjenstand for enterohepatisk resirkulasjon. Utskilles via nyrene. Halveringstiden er 5–10 timer.
- b) *Cyanokobalamin-tanninkompleks*: Spaltes på injeksjonsstedet og avgir cyanokobalamin langsomt og fullstendig til blod og vevsvæske over 2–3 måneder. Liten utskillelse via nyrene.
- c) *Hydroksokobalamin*: Biotilgjengeligheten er opptil 100 % ved subkutan/intramuskulær tilførsel. Bindes i sterk grad til transportproteiner. Akkumuleres i leveren som aktive metabolitter. Er gjenstand for enterohepatisk resirkulasjon. Absorbert mengde som overstiger bindingskapasiteten (ca. 30 %), utskilles umetabolisert via nyrene.
- d) *Peroral tilførsel*: Enteral absorpsjon av vitamin B12 er liten og forutsetter tilgang til intrinsic faktor, galle og natriumhydrogenkarbonat. Noe passiv diffusjon foregår også, ca. 1 % av tilført dose.

## Indikasjoner

Pernisiøs anemi, gastrektomerte, gastric bypass-opererte og andre med dokumentert B12-mangel. Se også: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-selskap-for-hematologi/Handlingsprogrammer/>

## Dosering og administrasjon

- a) *Parenteralt*: Generelt bør parenteral behandling brukes initialt ved alvorlig vitamin B12-mangel, deretter overgang til peroral behandling..
  - a) *Cyanocobalamin*: Initialt gis 1 mg daglig eller annenhver dag, totalt 5 mg.
  - b) *Cyanokobalamin-tanninkompleks*: Vanligvis 1 mg ukentlig i 4 uker for induksjon av remisjon og oppfylling av depoter.
  - c) *Hydroksokobalamin*: 1–2 ukentlige injeksjoner (1 mg til voksne, 0,25–1 mg til barn) for oppfylling av depoter (i alt 5–6 injeksjoner).
- b) *Peroralt*: Ved ukomplisert vitamin B12-mangel tilrådes 2 mg daglig i en måned, deretter 1 mg daglig som vedlikeholdsbehandling. Ved alvorlig vitamin B12-mangel tilrådes først i.m. behandling (se over), deretter 2 mg daglig i en måned, så 1-2 mg daglig som vedlikeholdbehandling.

Injeksjonsbehandling er foretrukket behandling når det foreligger nevropati.

## Overdosering

Se G12 V (G12.5.22).

## Bivirkninger

Komplikasjoner er sjeldne. Urtikaria og eksantem er de vanligste. Ved oppstart kan det sees hurtig fall i serumkalium i sammenheng med at den tilvante resirkulasjon av jern, kalium og andre næringsstoffer fra beinmargen reduseres betydelig når hematopoesen tar seg opp. Lungeødem og hjertesvikt med lungestuvning er rapportert. Anafylaksi.

## Graviditet, amming

Ingen kjent risiko. Se også G8 V (G8.1.21).

## Forsiktighetsregler

Doser over 10 µg daglig kan gi tilsynelatende bedring dersom pasienten har en megaloblastanemi som skyldes folsyremangel, og dermed vanskeliggjøre diagnostiseringen.

## Kontroll

Tidlig i behandlingen bør plasma-kalium monitoreres, og kaliumtilskudd gis ved behov. Terapieffekt kontrolleres med Hb og retikulocytelling. Retikulocytene når maksimumsverdi 4–6 dager etter første behandlingsdag ved parenteral behandling og litt senere ved peroral behandling. Retikulocytresponsen er den første og beste bekreftelsen på at diagnosen var korrekt. Blodbildet er oftest normalisert etter 6 uker. Manglende terapisvar skyldes oftest feil diagnose. Forsinket eller suboptimalt svar tyder på kombinert svikt med folsyre- og/eller jernmangel (obs. cøliaki). Vitamin B12 analyse behøver ikke å rekvireres etter oppstart med injeksjonsbehandling siden verdien vil være normal eller høy. Ved peroral behandling anbefales kontroll av vitamin B12 en gang i året.



**B12 ankermann** Wörvag Pharma

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form    | Virkestoff/styrke           |         | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|-----------------------------|---------|-------|------|------|
| Tablett | Cyanokobalamin: 1000 mikrog | 100 stk | C     |      | –    |

**Behepan** PFIZER AS

| Form    | Virkestoff/styrke    |         | R.gr. | Ref. | Pris   |
|---------|----------------------|---------|-------|------|--------|
| Tablett | Cyanokobalamin: 1 mg | 100 stk | C     | b    | 141,10 |

**Betolvex** Actavis

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form    | Virkestoff/styrke    |         | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|----------------------|---------|-------|------|------|
| Tablett | Cyanokobalamin: 1 mg | 100 stk | C     |      | –    |

**Betolvidon** Abigo Medical AB

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form    | Virkestoff/styrke    |         | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|----------------------|---------|-------|------|------|
| Tablett | Cyanokobalamin: 1 mg | 100 stk | C     |      | –    |

**Hydroxocobalamine sterop** Sterop

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form                        | Virkestoff/styrke        |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|-----------------------------|--------------------------|--------|-------|------|------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Hydroksokobalamin: 10 mg | 3×2 ml | C     |      | –    |

**Vitamin B12** Takeda AS

| Form                        | Virkestoff/styrke    |        | R.gr. | Ref. | Pris   |
|-----------------------------|----------------------|--------|-------|------|--------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Cyanokobalamin: 1 mg | 5×1 ml | C     | b    | 461,30 |

**Vitamin B12 Depot** Takeda AS

| Form                        | Virkestoff/styrke       |        | R.gr. | Ref. | Pris   |
|-----------------------------|-------------------------|--------|-------|------|--------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Hydroksokobalamin: 1 mg | 5×1 ml | C     | b    | 538,60 |

**Vitamin B12 depot Orifarm** Orifarm Generics A/S

| Form                        | Virkestoff/styrke       |        | R.gr. | Ref. | Pris   |
|-----------------------------|-------------------------|--------|-------|------|--------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Hydroksokobalamin: 1 mg | 5×1 ml | C     | b    | 538,60 |

## L4.1.2.2. Folsyre

Publisert: 24.05.2021

### Egenskaper

Folsyre kommer hovedsakelig fra planter og omdannes til ulike folatvarianter. Særlig tetrahydrofolat er nødvendig for en rekke transmetyleringsprosesser i kroppen, bl.a. ved syntese av DNA og RNA.

## Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er 75–95 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres i leveren til aktiv metabolitt. Er gjenstand for enterohepatisk resirkulasjon. Utskilles hovedsakelig via nyrene. Data om halveringstiden savnes.

## Indikasjoner

Etablert folsyremangel ved feilernæring, tilstander med økt behov, nedbrytning eller nedsatt utnyttelse. Profylaktisk ved graviditet for å hindre medfødte misdannelser (spesielt nevrالرrørdefekter). Reduksjon av bivirkninger av metotreksat ved lavdosebehandling av revmatoid artritt og psoriasis. Gravide og pasienter som bruker antiepileptika kan ha særskilte behov for folsyre.

## Dosering og administrasjon

- a) 1–2 mg × 3 ved feilernæring og folatmangel
- b) Til fertile kvinner som selv har hatt nevrالرrørdefekt eller med partner som har hatt nevrالرrørdefekt, samt de som tidligere har fått barn med nevrالرrørdefekt og som planlegger å bli gravide eller er blitt gravide: 4 mg/daglig siste måned før planlagt graviditet og de første 12 ukene av graviditeten
- c) Profylakse til fertile kvinner for øvrig: Folsyretilskudd 0,4 mg/døgn siste måned før planlagt graviditet og i første trimester for å forebygge medfødte misdannelser, spesielt nevrالرrørdefekter. Se for øvrig under «indikasjoner»
- d) For pasienter som bruker visse antiepileptika: 4 mg daglig
- e) For pasienter som bruker metotreksat: Konferer spesialist revmatologi.
- f) For voksne pasienter med sigdcelleanemi: 5 mg daglig
- g) Dosering til barn:
  - a) Spedbarn 0,015 mg/kg eller 0,05 mg daglig
  - b) Barn 1–10 år 0,1–0,4 mg daglig

## Overdosering

Se G12 F (G12.5.6).

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Flere undersøkelser tyder på at folsyretilskudd beskytter fosteret mot nevrالرrørdefekter. *Amming:* Kan brukes av ammende. Se også G8 V (G8.1.21).

## Forsiktighetsregler

Anemi av ukjent årsak da folsyre kan maskere en underliggende mangel på vitamin B12 som f.eks. pernisiøs anemi. Ved B12-mangel korrigerer folsyre anemien, men ikke nevropatien. Ca. 50 % av pasientene med megaloblastanemi pga. B12-mangel har lave erytrocyttfolsyreverdier. Ved behandling med B12 normaliseres folsyremengden i røde blodceller.

## Kilder

Folsyre [Folsyre](#)

### Folimet MediLink (2)

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

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

### Folsan Teofarma

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

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

### Folsyre NAF Kragerø Tablettproduksjon AS

| Form    | Virkestoff/styrke |         | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|-------------------|---------|-------|------|------|
| Tablett | Folsyre: 1 mg     | 100 stk | C     |      | –    |

**Folsyre NAF** Ås produksjonslab AS

| Form    | Virkestoff/styrke |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|-------------------|--------|-------|------|------|
| Mikstur | Folsyre: 0.2 mg   | 100 ml | C     | b    | –    |

**Folsyre Orifarm** Orifarm Generics A/S

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

**L4.1.2.3. Folsyre, cyanokobalamin, pyridoksin**

Publisert: 24.05.2021

**Egenskaper**

Hver tablett inneholder folsyre 0,8 mg, cyanokobalamin 0,5 mg og pyridoksinhydroklorid 3,0 mg.

**Farmakokinetikk**

- Folsyre:* Se [Folsyre](#)
- Cyanokobalamin:* Se [Vitamin B12, Cyanokobalamin, hydroksokobalamin](#)
- Pyridoksin:* God absorpsjon ved peroral tilførsel. Metaboliseres i leveren og i erytrocyttene, delvis til aktive metabolitter. Utskilles hovedsakelig via nyrene. Halveringstiden er 15–20 dager

**Indikasjoner**

*Forebygging* av symptomgivende mangel på vitamin B12, folsyre og vitamin B6 ved utilstrekkelig inntak av føde eller malabsorpsjon, spesielt hos eldre.

**Kontraindikasjoner**

Kombinasjonspreparat ikke indisert for behandling av symptomgivende mangel på vitamin B12, folsyre og vitamin B6. Effektiv behandling av manifest megaloblastisk anemi og pernisiøs anemi kan kreve parenteral administrering av vitamin B12. Preparatet skal ikke anvendes til pasienter som har gjennomgått en større tynntarmsreseksjon.

**Dosering og administrasjon**

1 tablett daglig.

**Apovit B-combin stærk** Orifarm Healthcare A/S

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form    | Virkestoff/styrke |         | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|-------------------|---------|-------|------|------|
| Tablett |                   | 100 stk | C     |      | –    |

**Becozyme** Bayer

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form            | Virkestoff/styrke |         | R.gr. | Ref. | Pris |
|-----------------|-------------------|---------|-------|------|------|
| Injeksjonsvæske |                   | 12×2 ml | C     |      | –    |

**Multivit-B** Gerot Lannach

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form            | Virkestoff/styrke   |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|-----------------|---|--------|-------|------|------|
| Injeksjonsvæske | Tiamin: 5.5 mg<br>Riboflavin: 0.95 mg<br>Nikotinamid: 27.5 mg<br>Dekspantenol: 2 mg<br>Pyridoksin: 1.9 mg | 5×2 ml | C     |      | –    |

**Multivit-B forte** Gerot Lannach

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form            | Virkestoff/styrke  |        | R.gr. Ref. | Pris |
|-----------------|--|--------|------------|------|
| Injeksjonsvæske | Tiamin: 11 mg<br>Riboflavin: 3.8 mg<br>Nikotinamid: 110 mg<br>Dekspantenol: 6 mg<br>Pyridoksin: 3.8 mg | 5x2 ml | C          | –    |

**Tri-B-100** Douglas laboratories

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form    | Virkestoff/styrke |        | R.gr. Ref. | Pris |
|---------|-------------------|--------|------------|------|
| Tablett |                   | 90 stk | C          | –    |

**TrioBe** Viatris AS

| Form    | Virkestoff/styrke   |         | R.gr. Ref. | Pris   |
|---------|---|---------|------------|--------|
| Tablett | Folsyre: 0.8 mg<br>Cyanokobalamin: 0.5 mg<br>Pyridoksin: 3 mg | 100 stk | C          | 279,10 |

**Vitamin B-100 complex lamberts** Lamberts Healthcare

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form    | Virkestoff/styrke   |        | R.gr. Ref. | Pris |
|---------|---|--------|------------|------|
| Tablett | Tiamin: 100 mg<br>Nikotinamid: 100 mg<br>Folinsyre: 400 mikrog<br>Biotin: 100 mikrog<br>Kolin: 100 mg<br>4-Aminobenzosyre: 30 mg<br>Riboflavin: 100 mg<br>Pyridoksin: 10 mg<br>Cyanokobalamin: 100 mikrog<br>Pantotensyre: 100 mg<br>Inositol, myo-: 100 mg | 60 stk | C          | –    |

## L4.1.3. Erytropoietin og derivater

Publisert: 24.05.2021

### Indikasjoner

Epoetiner (darbepoetin alfa, epoetin alfa, epoetin beta, epoetin theta, epoetin zeta og metoksypolyetylen glykol-epoetin beta) brukes blant annet til å behandle blodmangel (anemi) blant annet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller kreft. Se detaljer nedenfor.

### Bivirkninger generelt

Epoetiner kan gi alvorlige hudbivirkninger. Alvorlige hudbivirkninger, som Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er i svært sjeldne tilfeller sett hos pasienter som behandles med epoetiner. Noen av tilfellene har vært dødelige. Alvorlige hudbivirkninger regnes som en klasseeffekt for alle epoetiner. Reaksjonene har vært mer alvorlige ved bruk av langtidsvirkende epoetiner.

Pasientene bør ved start av behandling informeres om følgende tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner: Utbredt utslett med rødhet og blemmer i hud, munnslimhinne, øyne, nese, svelg eller genitalier, som gjerne kommer etter influensalignende symptomer som feber, tretthet, muskel- og leddsmerter samt etter hvert flassing av huden og et utseende som minner om brannskader.

Pasienter som får alvorlige hudbivirkninger må aldri behandles med epoetin igjen.

Meld bivirkninger til RELIS i din helseregion på [meldeskjema](#).

Se [Kjære helsepersonell-brev](#).

Se [SLV Epoetiner kan gi alvorlige hudbivirkninger](#) 05.10.2017.

### L4.1.3.1. Epoetin

Publisert: 24.05.2021

#### Egenskaper

Rekombinant humant erythropoietin. Erythropoietin stimulerer dannelsen av erythrocytter og produseres alt vesentlig (over 90 %) i nyrene hos mennesker (med unntak av de første leveukene). Forekommer i to likeverdige former; epoetin alfa og epoetin beta.

#### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten for begge former er 20–30 % ved subkutan tilførsel. Halveringstiden er 4–12 timer ved intravenøs tilførsel, 15–28 timer ved subkutan tilførsel.

#### Indikasjoner

Anemi ved kronisk nedsatt nyrefunksjon (se kronisk nyresvikt [Kronisk nyresykdom \(T13.4.3\)](#)). Anemi sekundær til kjemoterapi mot solide tumorer, ved malignt lymfom og myelomatose. Autolog blodtransfusjon (lagring av eget blod for planlagt operasjon.). I spesielle tilfeller for å redusere eksponering for allogen blodtransfusjon i forbindelse med større kirurgiske inngrep. Behandlingsmål er hemoglobinnivå på 10–12 g/dl hos voksne, 9,5–11 g/dl hos barn.

#### Dosering og administrasjon

Må gis som intravenøs eller subkutan injeksjon, ikke som infusjon eller sammen med andre legemidler i oppløsning.

- Anemi ved nedsatt nyrefunksjon:* Initialt 120–150 E/kg kroppsvekt intravenøst per uke fordelt på 3 doser. Benyttes subkutan injeksjon, halveres dosen. Dosejustering og vedlikeholdsbehandling ut fra behandlingseffekt med 4 ukers intervall.
- Anemi ved kreft:* Startdose 150 E/kg subkutan 3 ganger ukentlig, bare i utvalgte tilfeller.
- Anemi ved myelodysplastisk syndrom:* 15-30 000 E/uke, kan økes til maksimalt 60 000 E/uke, se [de nordiske retningslinjene](#) for detaljer.

Dosering til barn:

- Anemi hos premature 25–100 E/kg/dose × 3 ukentlig. Ellers som hos voksne.

Behandlingen bør startes av lege som har erfaring med indikasjonsområdene. For detaljerte doseringsanbefalinger generelt, og i korreksjons- og vedlikeholdsfasen, se SPC for de respektive preparater.

#### Bivirkninger

Influensalignende symptomer (muskel-, ledd- og knokkelsmerter, feber, hodepine) særlig ved start av behandlingen. Ødem, artralgi, tretthet. Hodepine (kan reflektere økning i blodtrykk) reaksjon rundt innstikkstedet.

- Ved for hurtig økning av hematokrit er det risiko for blodtrykksøkning ev. med hypertensiv encefalopati og tromboser. Faren for hypertensjon og trombose er mindre hos kreftpasienter enn hos pasienter med kronisk nyresvikt. Epoetiner kan påskynde tumorprogresjon, og bruk hos kreftpasienter krever nøye avveining av effekt/risikoprofil. Skal bare gis til pasienter som får samtidig kjemo- eller radioterapi. Alternativ behandling er blodtransfusjoner.

#### Graviditet, amming

*Graviditet:* Opplysninger mangler om bruk under graviditet. *Amming:* Kan brukes av ammende. Se [Relis](#).

#### Forsiktighetsregler

Forsiktighet bør utvises ved hypertensjon og koronar hjertesykdom. Likeledes ved grand mal epilepsi, trombocytose, kronisk leversvikt. Hemoglobin bør ikke stige mer enn 2 g/100 ml per måned.

#### Kontraindikasjoner

Ukontrollert hypertensjon.

## Kontroll

Jern-, vitamin B12- og folsyrestatus bør undersøkes før og under behandlingen. Tilførsel gis ved behov.

### Retacrit Pfizer Europe MA EEIG (1)

| Form                        | Virkestoff/styrke      |          | R.gr. | Ref. | Pris     |
|-----------------------------|------------------------|----------|-------|------|----------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Epoetin zeta: 2000 IE  | 6×0.6 ml | C     | h    | 898,10   |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Epoetin zeta: 4000 IE  | 6×0.4 ml | C     | h    | 1 713,80 |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Epoetin zeta: 6000 IE  | 6×0.6 ml | C     | h    | 2 578,20 |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Epoetin zeta: 10000 IE | 6×1 ml   | C     | h    | 3 722,70 |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Epoetin zeta: 30000 IE | 0.75 ml  | C     | h    | 1 969,70 |

## L4.1.3.2. Darbepoetin alfa

Publisert: 24.05.2021

### Egenskaper

Stimulerer erytropoesen via samme mekanismer som endogent erythropoietin. Det er fremstilt rekombinant og har høyere karbohydratinnhold og lengre halveringstid enn andre rekombinante erythropoietiner. Det medfører en høyere in vivo aktivitet og tillater sjeldnere administrering for å oppnå samme biologiske respons.

### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er ca. 37 % ved subkutan tilførsel. Metaboliseres i leveren. Halveringstiden er 25 timer ved intravenøs tilførsel.

### Indikasjoner

Behandling av symptomatisk anemi hos voksne og barn fra 1 års alder med kronisk nyresvikt. Behandling av anemi hos voksne kreftpasienter med ikke-myeloide maligniteter som mottar kjemoterapi.

### Dosering og administrasjon

Individuell etter klinisk respons, spesialistoppgave.

### Graviditet, amming

Erfaring med bruk under graviditet og overgang til morsmelk mangler.

### Bivirkninger, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner

Som for Epoetin, se [Bivirkninger](#).

### Metodevurdering

**Darbepoetin alfa (Aranesp):** Behandling av anemi hos voksne pasienter med myelodysplastiske syndromer

### Aranesp Amgen Europe B.V.

| Form                        | Virkestoff/styrke           |          | R.gr. | Ref. | Pris     |
|-----------------------------|-----------------------------|----------|-------|------|----------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Darbepoetin alfa: 10 mikrog | 4×0.4 ml | C     | h    | 892,60   |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Darbepoetin alfa: 20 mikrog | 4×0.5 ml | C     | h    | 1 684,20 |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Darbepoetin alfa: 30 mikrog | 4×0.3 ml | C     | h    | 2 506,20 |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Darbepoetin alfa: 40 mikrog | 0.4 ml   | C     | h    | 856,20   |

**Aranesp** Amgen Europe B.V.

| Form                        | Virkestoff/styrke            |           | R.gr. | Ref. | Pris      |
|-----------------------------|------------------------------|-----------|-------|------|-----------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Darbepoetin alfa: 40 mikrog  | 4×0.4 ml  | C     | h    | 3 315,90  |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Darbepoetin alfa: 50 mikrog  | 4×0.5 ml  | C     | h    | 4 122,90  |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Darbepoetin alfa: 60 mikrog  | 4×0.3 ml  | C     | h    | 4 946,10  |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Darbepoetin alfa: 60 mikrog  | 0.3 ml    | C     | h    | 1 263,70  |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Darbepoetin alfa: 80 mikrog  | 4×0.4 ml  | C     | h    | 6 551,70  |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Darbepoetin alfa: 80 mikrog  | 0.4 ml    | C     | h    | 1 665,10  |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Darbepoetin alfa: 100 mikrog | 0.5 ml    | C     | h    | 2 063,90  |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Darbepoetin alfa: 100 mikrog | 4×0.5 ml  | C     | h    | 8 146,90  |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Darbepoetin alfa: 130 mikrog | 4×0.65 ml | C     | h    | 11 146,40 |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Darbepoetin alfa: 150 mikrog | 4×0.3 ml  | C     | h    | 12 024,60 |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Darbepoetin alfa: 300 mikrog | 0.6 ml    | C     | h    | 6 039,80  |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Darbepoetin alfa: 300 mikrog | 0.6 ml    | C     | h    | 6 039,80  |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Darbepoetin alfa: 500 mikrog | 1 ml      | C     | h    | 9 881,70  |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Darbepoetin alfa: 500 mikrog | 1 ml      | C     | h    | 9 881,70  |

**L4.1.3.3. Metoksypolyetylenglykol-epoetin beta**

Publisert: 24.05.2021

**Egenskaper**

Stimulerer erytropoesen via samme mekanismer som endogent erythropoietin, dvs. hovedsakelig ved binding til erythropoietinreseptoren. Det er fremstilt rekombinant og består av kovalent protein konjugert til metoksy-PEG slik at halveringstiden øker.

**Farmakokinetikk**

Biotilgjengelighet 50–60 %. Halveringstiden er ca. 135 timer.

**Indikasjoner**

Behandling av symptomatisk anemi hos pasienter med kronisk nyresvikt.

**Dosering og administrasjon**

Individuell, spesialistoppgave. Anbefales ikke til pasienter < 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

**Graviditet, amming**

Erfaring med bruk under graviditet og opplysninger om overgang til morsmelk mangler.

**Kontraindikasjoner**

Ukontrollert hypertensjon.

**Mircera** Roche Registration GmbH

| Form                        | Virkestoff/styrke                                |        | R.gr. | Ref. | Pris     |
|-----------------------------|--|--------|-------|------|----------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Metoksypolyetylenglykol-epoetin beta: 50 mikrog  | 0.3 ml | C     | h    | 1 194,70 |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Metoksypolyetylenglykol-epoetin beta: 75 mikrog  | 0.3 ml | C     | h    | 1 773,90 |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Metoksypolyetylenglykol-epoetin beta: 100 mikrog | 0.3 ml | C     | h    | 2 353,-  |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Metoksypolyetylenglykol-epoetin beta: 120 mikrog | 0.3 ml | C     | h    | 3 131,60 |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Metoksypolyetylenglykol-epoetin beta: 150 mikrog | 0.3 ml | C     | h    | 3 511,50 |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Metoksypolyetylenglykol-epoetin beta: 200 mikrog | 0.3 ml | C     | h    | 4 566,70 |

## L4.2. Legemidler mot trombocytopeni

Publisert: 24.05.2021

### L4.2.1. Eltrombopag

Publisert: 24.05.2021

#### Egenskaper

Eltrombopag er en agonist til reseptoren for trombopoietin og virker ved å stimulere produksjonen av trombocytter.

#### Farmakokinetikk

Metaboliseres hovedsakelig i lever. Halveringstiden i plasma er 21–32 timer.

#### Indikasjoner

Kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne splenektomerte pasienter der annen behandling (f.eks. glukokortikoider, immunglobuliner) enten er kontraindisert eller har sviktet. Alvorlig aplastisk anemi hos voksne. Behandlingen bør institueres av spesialist i blodsykdommer. Kronisk hepatitt C-virus (HCV)-assosiert trombocytopeni.

#### Dosering og administrasjon

Før behandlingsstart skal utstryk av perifert blod undersøkes nøye for å fastslå baselinivå av cellulære morfologiske avvik.

**Ved ITP:** Anbefalt startdose er 50 mg daglig. Pasienter med østasiatisk opphav bør starte med 25 mg daglig. Døgndosen bør ikke overstige 75 mg. Skal ikke gis til personer under 18 år. Kan gis sammen med andre legemidler mot ITP. Ved kombinasjonsbehandling justeres dosene slik at utilsiktet økning i konsentrasjonen av trombocytter unngås. Dose justeres etter trombocyttkonsentrasjon og blødningstendens. Ved trombocyttkonsentrasjoner < 50·10<sup>9</sup>/l etter minst to ukers behandling økes daglig dose med 25 mg, til maksimalt 75 mg daglig. Ved konsentrasjoner > 50·10<sup>9</sup>/l og < 150·10<sup>9</sup>/l brukes laveste dose av eltrombopag og ev. kombinasjonsbehandling som er nødvendig for å holde trombocyttkonsentrasjonen på et nivå som hindrer eller reduserer blødning. Ved verdier > 150·10<sup>9</sup>/l og < 250·10<sup>9</sup>/l reduseres daglig dose med 25 mg, og dosen vurderes igjen etter to uker. Ved trombocyttkonsentrasjoner > 250·10<sup>9</sup>/l stoppes behandlingen, trombocytter måles to ganger ukentlig og behandling startes ved trombocyttkonsentrasjon < 100·10<sup>9</sup>/l, dosen reduseres da med 25 mg. Behandlingen skal seponeres hvis konsentrasjonen av trombocytter ikke øker til et nivå som er tilstrekkelig for å hindre klinisk signifikant blødning etter fire uker med dosering 75 mg daglig. Tablettene svelges hele med vann. Det bør gå minimum fire timer mellom inntak av eltrombopag og inntak av melkeprodukter eller syrenøytaliserende midler.

**Ved aplastisk anemi:** Anbefalt startdose 50 mg 1 gang daglig. Øst-/sørøstasiatiske pasienter bør starte med 25 mg 1 gang daglig. Behandling bør ikke initieres ved eksisterende cytogenetiske abnormaliteter i kromosom 7. Monitorering og dosejustering: Hematologiske responser krever dosetitrering, generelt opptil 150 mg, og kan ta



inntil 16 uker etter oppstart. Dosen bør justeres med 50 mg hver 2. uke for å oppnå trombocytterverdi  $50 \times 10^9$ /liter. For pasienter som tar 25 mg 1 gang daglig bør dosen økes til 50 mg 1 gang daglig før dosen økes med 50 mg. Daglig dose skal ikke overskride 150 mg. Klinisk hematologi og levertester bør monitoreres jevnlig under hele behandlingen og doseregimet bør justeres basert på trombocytterverdi.

**Ved HCV-assosiert trombocytopeni:** Startdose bør være 25 mg 1 gang daglig. Dosejustering ikke nødvendig ved øst-/sørøstasiatisk opphav. Økt blodplattetall sees oftest innen 1 uke etter oppstart. Behandlingsmål bør være å oppnå minimalt blodplattetall nødvendig for å initiere antiviral behandling, i samsvar med kliniske anbefalinger. Under antiviral behandling bør blodplattetallet opprettholdes på et nivå som forhindrer risiko for blødningskomplikasjoner, normalt rundt  $50-75 \times 10^9$ /liter. Blodplattetall  $>75 \times 10^9$ /liter bør unngås. Lavest mulig dose for å oppnå riktig nivå bør brukes. Dosejustering baseres på respons av blodplattetallet.

### Bivirkninger

Søvnforstyrrelser, hodepine, økning i leverenzymmer, hyperbilirubinemi, kvalme, diare, alopeci, kløe, myalgi, artralgi, katarakt. Beinmargssvikt (anemi, trombocytopeni, leukopeni), redusert nyrefunksjon, hypertensjon, tromboemboliske hendelser og QT-forlengelse er mindre vanlig. Det er rapportert økning i beinmargretikuliner samt tilfeller av tykktarmskreft.

### Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler.

### Forsiktighetsregler

Lever sykdom. Kjente risikofaktorer for tromboembolisme. Legemidlet kan øke risikoen for utvikling av retikulinfiber i beinmarg.

### Kontraindikasjoner

Trombocytopeni forårsaket av myelodysplastiske syndromer.

### Kontroll og oppfølging

Etter oppstart med eltrombopag skal hematologiske prøver samt blodutstryk vurderes ukentlig inntil en stabil konsentrasjon av trombocytter ( $50 \cdot 10^9/l$  i minst 4 uker) er oppnådd. Hematologiske prøver og leverprøver bør så kontrolleres månedlig. Ved beinmargssvikt vurderes undersøkelse av beinmargen med tanke på retikulinfibrilfiltrasjon. Måling av ASAT, ALAT og bilirubin skal gjøres før oppstart, annenhver uke under dosejusteringen, og månedlig etter etablert stabil dose. Rutinemessig monitorering for katarakt anbefales.

### Revolade Novartis Europharm Limited

| Form                           | Virkestoff/styrke  |          | R.gr. | Ref. | Pris      |
|--------------------------------|--------------------|----------|-------|------|-----------|
| Pulver til mikstur, suspensjon | Eltrombopag: 25 mg | 30x1 stk | C     | h    | 12 826,-  |
| Tablett                        | Eltrombopag: 25 mg | 28 stk   | C     | h    | 11 630,10 |
| Tablett                        | Eltrombopag: 50 mg | 28 stk   | C     | h    | 23 151,40 |
| Tablett                        | Eltrombopag: 75 mg | 14 stk   | C     | h    | 16 920,60 |

## L4.2.2. Romiplostim

Publisert: 24.05.2021

### Egenskaper

Romiplostim er et fusjonsprotein mellom Fc-delen av immunglobulinet og et peptid som stimulerer trombopoietinreseptoren. Dette fører til økt blodplateproduksjon.

### Farmakokinetikk

Maksimal plasmanivåer nås 7–50 timer etter subkutan injeksjon. Halveringstid fra 1 til 34 dager. Elimineringen av romiplostim er avhengig av trombopoietinreseptoren på blodplattene slik at et høyt blodplattetall fører til lav serumkonsentrasjon av romiplostim, og omvendt.

### Indikasjoner

Indisert for behandling av kronisk immun (idiopatisk) trombocytopeni (ITP) hos pasienter ett år og eldre der annen behandling (eks. kortikosteroider, immunglobuliner) ikke har ført frem. Konf. [EMA/CHMP/738145/2017](#).

## Dosering og administrasjon

Det anbefales å utføre undersøkelser med tanke på cellulære morfologiske avvik vha. blodutstryk fra perifert blod, og fullstendig blodtelling før og under behandlingen. Gis subkutan 1 gang per uke. Startdose 1 µg/kg. Dosen kan økes med 1 µg/kg til blodplattetallet overstiger 200·10<sup>9</sup>/l. Maksimal dose er angitt til 10 µg/kg.

## Overdosering

Dersom blodplattetallet overstiger 400·10<sup>9</sup>/l, bør administreringen avbrytes. Blodplattetallet bør så følges regelmessig. Det er ikke påvist noen klinisk nytte med doser høyere enn 10 µg/kg.

## Bivirkninger

Trombocytopeni (pga. økt retikulinmengde i beinmargen), søvnløshet, svimmelhet, hodepine, kvalme, myalgi og artralgi. Ved økt plattetall utover referanseområdet er det risiko for trombotiske komplikasjoner.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler, men er trolig minimal. Erfaring med bruk hos ammende mangler.

## Forsiktighetsregler

Bør ikke gis til pasienter med myelodysplastisk syndrom pga. faren for utvikling av akutt leukemi.

## Kontroll og oppfølging

Telling av blodplater bør gjøres jevnlig. Dersom blodplattetallet begynner å falle etter en periode med respons på romiplostim, bør man vurdere måling av antiromiplostim antistoffer i blod samt undersøkelse av beinmargen med tanke på infiltrasjon med retikulin.

### Nplate Amgen European B.V., European Logistics Center

| Form  | Virkestoff/styrke       |        | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---|-------------------------|--------|-------|------|-----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Romiplostim: 250 mikrog | 1 Sett | C     | h    | 7 153,10  |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Romiplostim: 500 mikrog | 1 Sett | C     | h    | 14 460,10 |

### Nplate Amgen Europe B.V.

| Form                                   | Virkestoff/styrke       |            | R.gr. | Ref. | Pris     |
|--|-------------------------|------------|-------|------|----------|
| Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning | Romiplostim: 125 mikrog | 125 mikrog | C     | h    | 3 821,30 |

## L4.2.3. Avatrombopag

Publisert: 24.05.2021

### Egenskaper

Småmolekylær trombopoietinreseptoragonist som stimulerer proliferasjon og differensiering av megakaryocytter fra progenitorceller i benmargen, som gir økt blodplateproduksjon. Konkurrerer ikke med reseptorer for trombopoietin (TPO). Har tilleggs effekt på blodplateproduksjon ved bruk sammen med TPO.

### Farmakokinetikk

*Absorpsjon:* C<sub>max</sub>: 6-8 timer. Steady state nås innen dag 5. Doseproporsjonal farmakokinetikk etter enkeltdoser på 10-80 mg. *Proteinbinding:* >96%. *Fordeling:* Vd for trombocytopeni og kronisk leversykdom: Ca. 180 liter. Vd for kronisk immunologisk trombocytopeni: Ca. 235 liter. *Halveringstid:* T<sub>1/2</sub> i plasma: Ca. 19 timer. Gjennomsnittlig clearance estimert til 6,9 liter/time. *Metabolisme:* Oksidativ metabolisme primært via CYP2C9 og CYP3A4. Substrat for transport mediert av P-gp. *Utskillelse:* Hovedsakelig via feces (88%). 6% via urin.

## Indikasjoner

Alvorlig trombocytopeni hos voksne med kronisk leversykdom som har en invasiv prosedyre planlagt. Primær kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne som er refraktære overfor andre behandlinger (f.eks. kortikosteroider, immunoglobuliner).

## Dosering og administrasjon

Spesialistoppgave, se [SPC](#)

## Overdosering

*Behandling:* Ved oppstått/mistanke om overdose skal behandling stanses og blodplattetall overvåkes nøye da blodplattetallet øker på en doseavhengig måte.

## Bivirkninger

*Svært vanlige:* Fatigue, hodepine. Se [SPC](#) for utfyllende informasjon.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Ingen eller begrensede data. Ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

*Amming:* Ingen kliniske data på overgang i morsmelk, effekt hos spedbarn som ammes eller effekt på melkeproduksjon. Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering.

*Fertilitet:* Effekt på fertilitet ikke fastslått og risiko kan ikke utelukkes.

## Interaksjoner

Se [SLV interaksjonsanalyse](#)

## Forsiktighetsregler

Se [SPC](#)

## Kontroll og oppfølging

Spesialistoppgave, se [SPC](#).

**Doptelet** Swedish Orphan Biovitrum AB (1)

**Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!**

| Form    | Virkestoff/styrke   |        | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---------|---------------------|--------|-------|------|-----------|
| Tablett | Avatrombopag: 20 mg | 10 stk | C     | h    | 7 471,70  |
| Tablett | Avatrombopag: 20 mg | 15 stk | C     | h    | 11 189,40 |
| Tablett | Avatrombopag: 20 mg | 30 stk | C     | h    | 22 342,50 |

## L4.3. Koagulasjonsfaktorer

Publisert: 24.05.2021

Sykehusinnkjøp **HF** har inngått LIS-avtale for blodkoagulasjonsfaktorer, se [terapi anbefalingene](#)

### Generelt

*Plasmaderiverte* faktorkonsentrater er fremstilt av humant plasma fra friske blodgivere og dobbelt virussikret (gir effektiv inaktivering av lipidkappekledde virus som HIV, hepatitt B- og C-virus og ikke-lipidkappekledde virus som hepatitt A-virus). *Rekombinante* faktorkonsentrater har tilnærmet den samme hemostatiske effekt og in vivo plasmahalveringstid som plasmaderiverte konsentrater. *Plasmaderiverte faktor VIII-konsentrater* kan inneholde von Willebrand faktor og disse kan brukes til behandling av von Willebrand sykdom. Det gjelder ikke rekombinante faktor VIII-konsentrater som ikke inneholder von Willebrand faktor.

## L4.3.1. Faktor I

Publisert: 24.05.2021

### L4.3.1.1. Humant fibrinogen

Publisert: 24.05.2021

#### Indikasjoner

Behandling av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi med blødningstendens.

#### Dosering og administrasjon

Bør administreres under tilsyn av en lege med kompetanse om koagulasjonsdefekter. Dosering baseres på regelmessig måling av funksjonelt fibrinogen og pasientens kliniske tilstand. Generelt kan blødninger oppstå når fibrinogen i plasma faller under 0,5–1,0 g/l (normalt 1,5–4,5 g/l). Ved mindre kirurgi/blødninger bør en tilstrebe nivå > 1,0 g/l i minst 3 dager, og ved større kirurgi eller alvorlige blødninger > 1,5 g/l i minst 7 dager.

#### Overdosering

Trombosefare.

#### Bivirkninger

Trombosefare, særlig ved høy dose eller gjentatt dosering. Det er ikke observert antistoff (=inhibitor) dannelse. Allergiske eller anafylaktiske reaksjoner.

#### Graviditet, amming

*Graviditet:* Opplysninger mangler. *Amming:* Opplysninger mangler. Liten sannsynlighet for absorpsjon av legemidlet fra barnets mage-tarm-kanal.

#### Forsiktighetsregler

Selv om humant fibrinogen er virusinaktivert og tiltakene anses tilstrekkelige i forhold til kjente virus, foreligger det en liten mulighet for smitteoverføring. Hos pasienter med økt risiko for tromboemboliske komplikasjoner må nytte av behandlingen vurderes i forhold til risiko for tromboemboliske komplikasjoner.

#### Metodevurdering

**Fibclot:** Til behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi med blødningstendens. Se [Nye metoder 25.09.2017](#).

#### Fibryga Octapharma AB

| Form   | Virkestoff/styrke    |        | R.gr. | Ref. | Pris     |
|--|----------------------|--------|-------|------|----------|
| Pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning | Humanfibrinogen: 1 g | 1 Sett | C     | h    | 5 227,60 |

#### Riastap CSL Behring GmbH

| Form  | Virkestoff/styrke    |     | R.gr. | Ref. | Pris     |
|---|----------------------|-----|-------|------|----------|
| Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning | Humanfibrinogen: 1 g | 1 g | C     | h    | 4 699,90 |

### L4.3.1.2. Fibrinvevslim

Publisert: 24.05.2021

#### Egenskaper

Fire preparater har markedsføringstillatelse. De består alle av to separate komponenter som kombineres når de påføres. Komponent I inneholder en konsentrert oppløsning med humane plasmaproteiner som kan levre seg, komponent II inneholder humant trombin (faktor II).

Tre av preparatene (Artiss, Beriplast P Combi-Set og Tisseel Duo Quick) er tilsatt aprotinin (bovint), for å hindre for hurtig nedbrytning av dannet fibrin.

Tachosil består av en ekvin (hest) kollagenmatte hvor den koagulasjonsfremmende gule siden er innsatt med humant fibrinogen og trombin.

Som vevslim benyttes også preparatene Floseal ("glatt" gelatin og humant trombin) og Surgiflo ("stjerne"-formet gelatin og humant trombin) for lokal hemostase. Disse er i EU regulert som medisinsk utstyr selv om de inneholder en legemiddelsubstans (humant trombin). For utdypende informasjon, se EMA CHMP sine omtaler av [Floseal](#) og [Surgiflo](#).

Alle preparatene har gjennomgått tiltak for virussikring mot lipidkappekleddede vira som HIV, HBV og HCV, samt HAV. For noen av preparatene er klinisk dokumentasjon sparsom.

## Indikasjoner

Brukes for å oppnå lokal hemostase som tilleggsbehandling ved åpen og laparoskopisk kirurgi. Ingen av de markedsførte preparatene har indikasjon ved endoskopiske prosedyrer.

Tachosil er også velegnet til bruk ifm. reseksjoner av parenkymatøse organer og har i tillegg indikasjon for støttende lukking av dura mater for å forebygge postoperativ lekkasje av cerebrospinalvæske.

Som en konsekvens av fare for luftemboli satt i sammenheng med bruk av fibrinpreparater i sprayform, er anbefalinger for bruk av disse revidert. Se [Sprayable fibrin sealants \(Evicel, Tisseel and Artiss\): updated guidance](#) og [EMA/785380/2012 rev.1](#).

## Dosering og administrasjon

Mengden som trengs avhenger av typen intervensjon, se spesiallitteratur. Skal appliseres lokalt på vevsoverflaten ev. ved hjelp av spesielle applikatorer som følger med preparatene. Områder som ikke skal behandles, dekkes om mulig til for å hindre uønsket vevsadhesjon. Hvis hemostase ikke oppnås, påføres et nytt lag. Må aldri injiseres i vevet pga. stor risiko for trombose.

Tachosilmattens gule side skal mot vevet.

## Bivirkninger

Hypersensitivitetsreaksjoner forekommer. Disse kan omfatte brenning og svie på applikasjonsstedet, urtikaria, bronkospasme, rødme, angioødem, hypotensjon og takykardi. Gjentatte applikasjoner øker risikoen. Utilstet intravaskulær administrasjon kan gi trombose og disseminert intravaskulær koagulasjon.

Mulig risiko for anafylaksi i forhold gelatin i preparatene Floseal og Surgiflo. Se [Andre relevante alfa-gal allergiske reaksjoner: \(T12.8.4\)](#)

Mulig antistoffutvikling mot bovint trombin.

Tachosil: For å hindre utvikling av vevsadhesjoner på uønskede områder, må vev utenfor ønsket påføringsområde være tilstrekkelig rengjort før administrering. Ved bruk ved kirurgi nær tarmen er det rapportert om tilfeller av adhesjon til gastrointestinalt vev, noe som har forårsaket tarmobstruksjon.

## Interaksjoner

Preparatene kan denatureres ved kontakt med løsninger som inneholder alkohol, jod eller tungmetaller (f.eks. antiseptiske oppløsninger). Denne type substanser skal fjernes så godt som mulig før bruk av preparatet.

## Graviditet, amming

Data vedrørende bruk i graviditeten og i ammeperioden mangler.

## Forsiktighetsregler

Det er rapportert tilfeller av luft- eller gassemboli ved bruk av sprayenheter for administrering av vevslim.

Det er sendt ut eget [Kjære helsepersonell-brev](#) (2016) om risiko for intestinal obstruksjon (TachoSil)

## Kontraindikasjoner

Intravaskulær bruk. Arteriell blødning, betydelig venøs blødning der behandlingen ikke kan forventes å ha effekt. Overfølsomhet for bovine proteiner (gjelder Beriplast P Combi-Set og Tisseel Duo Quick).

**Artiss** Baxter Medical AB

| Form                   | Virkestoff/styrke | R.gr. | Ref. | Pris     |
|------------------------|-------------------|-------|------|----------|
| Oppløsning til vevslim |                   | 4 ml  | C    | 2 649,20 |
| Oppløsning til vevslim |                   | 2 ml  | C    | 1 342,70 |

**Tisseel** Baxter Medical AB

| Form                   | Virkestoff/styrke   | R.gr. | Ref. | Pris     |
|------------------------|---|-------|------|----------|
| Oppløsning til vevslim | Aprotinin: 3000 KIU<br>Trombin, human: 500 IE<br>Kalsiumklorid: 40 mikromol | 4 ml  | C    | 2 656,10 |
| Oppløsning til vevslim | Aprotinin: 3000 KIU<br>Trombin, human: 500 IE<br>Kalsiumklorid: 40 mikromol | 2 ml  | C    | 1 346,20 |

**Artiss** Baxter

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form                   | Virkestoff/styrke | R.gr. | Ref. | Pris |
|------------------------|-------------------|-------|------|------|
| Oppløsning til vevslim |                   | 4 ml  | C    | –    |
| Oppløsning til vevslim |                   | 2 ml  | C    | –    |

**TachoSil** Corza Medical GmbH

| Form                | Virkestoff/styrke                               | R.gr.                 | Ref. | Pris     |
|---------------------|---|-----------------------|------|----------|
| Matriks til vevslim | Humanfibrinogen: 5.5 mg<br>Trombin, human: 2 IE | 2×23 cm <sup>2</sup>  | C    | 3 242,90 |
| Matriks til vevslim | Humanfibrinogen: 5.5 mg<br>Trombin, human: 2 IE | 5×7.5 cm <sup>2</sup> | C    | 3 148,-  |
| Matriks til vevslim | Humanfibrinogen: 5.5 mg<br>Trombin, human: 2 IE | 1 stk                 | C    | 2 156,90 |
| Matriks til vevslim | Humanfibrinogen: 5.5 mg<br>Trombin, human: 2 IE | 45.6 cm <sup>2</sup>  | C    | 2 951,30 |
| Matriks til vevslim | Humanfibrinogen: 5.5 mg<br>Trombin, human: 2 IE | 7.5 cm <sup>2</sup>   | C    | 658,60   |

**VeraSeal** Instituto Grifols S.A

Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

| Form                   | Virkestoff/styrke                                | R.gr. | Ref. | Pris     |
|------------------------|--|-------|------|----------|
| Oppløsning til vevslim | Humanfibrinogen: 80 mg<br>Trombin, human: 500 IE | 2 ml  | C    | 1 391,90 |
| Oppløsning til vevslim | Humanfibrinogen: 80 mg<br>Trombin, human: 500 IE | 4 ml  | C    | 2 747,60 |

## L4.3.2. Faktor VII

Publisert: 24.05.2021

### L4.3.2.1. Plasmaderivert faktor VII

Publisert: 24.05.2021

Ingen aktuelle preparater på publiseringstidspunktet.

### L4.3.2.2. Rekombinant faktor VIIa

Publisert: 24.05.2021

#### Egenskaper

Rekombinant, aktivert faktor VII. Danner kompleks med «tissue factor» (tidligere kalt vevstromboplastin), komplekset aktiverer faktor IX og faktor X. «Tissue factor» eksponeres ved skade av karveggens endotel. Aktivering skjer derfor lokalt, hvor det dannes et hemostatisk koagel. Alternativt kan aktivert faktor VII bindes til negativt ladet fosfolipid (f.eks. fra aktiverte blodplater) og aktivere koagulasjonen uavhengig av «tissue factor».

#### Farmakokinetikk

Halveringstiden er 4–6 timer.

#### Indikasjoner

Alvorlige blødninger og kirurgi hos pasienter med arvelig hemofili og ervervet antistoff (=inhibitor) mot faktor VIII eller IX (> 5 Bethesda enheter), hos pasienter med ervervet hemofili (ervervet antistoff mot en eller flere koagulasjonsfaktorer), pasienter med faktor VII-mangel og pasienter med Glanzmanns trombasteni med ervervede antistoffer mot GPIIb/IIIa og/eller HLA slik at de er refraktære mot blodplatetransfusjon. Spesialpreparat som kun bør forskrives av leger med spesiell kompetanse i behandling av blødersykdommer. Seksjon for blodsykdommer, Rikshospitalet bør kontaktes ved spørsmål om behandling av blødninger hos pasienter med antistoff mot faktor VIII eller IX (telefon: 23 07 00 00).

#### Dosering og administrasjon

Individuell, anbefalt dosering: 60–90 µg/kg gitt som infusjon hver 2–3 time.

#### Bivirkninger

Erytem, kløe, kvalme, feber, hodepine, svette, blodtrykksendring. Tromboemboliske komplikasjoner, spesielt arteriell trombose.

#### Forsiktighetsregler

Spesialistoppgave. Sikkerhet ved bruk utenfor godkjent indikasjon er ikke etablert, og all bruk utenfor godkjent indikasjon bør være utprøvende behandling som del av kliniske studier.

#### NovoSeven Novo Nordisk A/S

| Form  | Virkestoff/styrke  |        | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---|--------------------|--------|-------|------|-----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Eptakog alfa: 1 mg | 1 Sett | C     | h    | 6 048,40  |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Eptakog alfa: 2 mg | 1 Sett | C     | h    | 12 060,50 |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Eptakog alfa: 5 mg | 1 Sett | C     | h    | 30 097,-  |

### L4.3.3. Faktor VIII

Publisert: 24.05.2021

Plasmaderivert og rekombinant faktor VIII har samme ATC-kode, derav felles preparatopplisting. Se nedenfor for differensiert virkestoffomtale.

### L4.3.3.1. Plasmaderivert faktor VIII

Publisert: 24.05.2021

#### Egenskaper

Faktor VIII-konsentratet Octanate er fremstilt av ferskfrosset plasma fra friske blodgivere. Dobbelvirsikret. Inneholder faktor VIII, von Willebrand faktor (245 E per 500 E faktor VIII) og ristocetin kofaktor aktivitet (= von Willebrand faktor aktivitet, 160 E per 500 E faktor VIII).

#### Farmakokinetikk

Halveringstiden er 8–20 timer.

#### Indikasjoner

Brukes til profylakse og behandling av spontane eller kirurgisk relaterte blødninger hos pasienter med hemofili A. Kan også brukes til profylakse og behandling av blødning hos pasienter med von Willebrand sykdom, men er mindre egnet fordi preparatet inneholder lite von Willebrand faktor i forhold til faktor VIII (forholdsmessig 1:3).

#### Dosering og administrasjon

Individuell dosering.

#### Bivirkninger

- a) *Potensielt alvorlige*: Utvikling av antistoffer mot faktor VIII. Allergisk/anafylaktisk reaksjon (meget sjelden).

### L4.3.3.2. Rekombinant faktor VIII

Publisert: 24.05.2021

#### Egenskaper

Rekombinant faktor VIII har identisk hemostatisk effekt som plasmaderivert human faktor VIII og tilnærmet lik plasmahalveringstid in vivo. Garantert fri for humane virus. Inneholder ikke von Willebrand faktor.

#### Farmakokinetikk

Halveringstiden er 10–20 timer. Ytterligere farmakokinetiske data savnes.

#### Indikasjoner

Hemofili A; ved akutte blødninger, pre- og postoperativ behandling og annen blødningsprofylakse.

#### Dosering og administrasjon

Individuell dosering: Se T4.5.1 og ring Avdeling for blodsykdommer på Rikshospitalet (23 07 00 00).

#### Metodevurdering

[Efmorococog alfa \(Elocta\)](#): Til behandling av hemofili A

[Lonoktokog alfa \(Afstyla\)](#): Behandling av hemofili A

[Octocog alfa \(Iblias;Kovaltry\)](#): Til behandling av hemofili A

[Susococog alfa \(Obizur\)](#): Til behandling av hemofili forårsaket av antistoffdannelse mot faktor VIII

**Advate** Takeda Manufacturing Austria AG

| Form  | Virkestoff/styrke    |      | R.gr. | Ref. | Pris     |
|---|----------------------|------|-------|------|----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Oktokog alfa: 250 IE | 2 ml | C     | h    | 1 968,40 |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Oktokog alfa: 500 IE | 2 ml | C     | h    | 3 859,30 |



**Advate** Takeda Manufacturing Austria AG

| Form  | Virkestoff/styrke     |      | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---|-----------------------|------|-------|------|-----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Oktokog alfa: 1000 IE | 2 ml | C     | h    | 7 638,-   |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Oktokog alfa: 1500 IE | 2 ml | C     | h    | 11 423,-  |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Oktokog alfa: 2000 IE | 5 ml | C     | h    | 15 088,20 |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Oktokog alfa: 3000 IE | 5 ml | C     | h    | 22 568,40 |

**Adynovi** Baxalta Innovations GmbH

**Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!**

| Form  | Virkestoff/styrke               |      | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---|---------------------------------|------|-------|------|-----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Rurioktokog alfa pegol: 500 IE  | 2 ml | C     | h    | 4 828,10  |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Rurioktokog alfa pegol: 1000 IE | 2 ml | C     | h    | 9 620,-   |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Rurioktokog alfa pegol: 2000 IE | 5 ml | C     | h    | 19 203,80 |

**Afstyla** CSL Behring GmbH (2)

| Form  | Virkestoff/styrke        |        | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---|--------------------------|--------|-------|------|-----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Lonoktokog alfa: 250 IE  | 1 Sett | C     | h    | 2 326,50  |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Lonoktokog alfa: 500 IE  | 1 Sett | C     | h    | 4 616,70  |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Lonoktokog alfa: 1000 IE | 1 Sett | C     | h    | 9 197,20  |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Lonoktokog alfa: 1500 IE | 1 Sett | C     | h    | 13 777,70 |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Lonoktokog alfa: 2000 IE | 1 Sett | C     | h    | 18 358,10 |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Lonoktokog alfa: 2500 IE | 1 Sett | C     | h    | 22 938,60 |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Lonoktokog alfa: 3000 IE | 1 Sett | C     | h    | 27 519,10 |

**Elocta** Swedish Orphan Biovitrum International AB

| <i>Form</i>                                     | <i>Virkestoff/styrke</i>   |        | <i>R.gr.</i> | <i>Ref.</i> | <i>Pris</i> |
|---|----------------------------|--------|--------------|-------------|-------------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Efmoroktokog alfa: 250 IU  | 1 Sett | C            | h           | 2 157,90    |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Efmoroktokog alfa: 500 IU  | 1 Sett | C            | h           | 4 265,70    |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Efmoroktokog alfa: 750 IU  | 1 Sett | C            | h           | 6 783,-     |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Efmoroktokog alfa: 1000 IU | 1 Sett | C            | h           | 8 364,20    |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Efmoroktokog alfa: 1500 IU | 1 Sett | C            | h           | 12 462,80   |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Efmoroktokog alfa: 2000 IU | 1 Sett | C            | h           | 16 561,30   |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Efmoroktokog alfa: 3000 IU | 1 Sett | C            | h           | 24 758,40   |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Efmoroktokog alfa: 4000 IU | 1 Sett | C            | h           | 36 195,10   |

**Esperoct** Novo Nordisk A/S (2)

**Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!**

| <i>Form</i>                                     | <i>Virkestoff/styrke</i> |        | <i>R.gr.</i> | <i>Ref.</i> | <i>Pris</i> |
|---|--------------------------|--------|--------------|-------------|-------------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Turoktokog alfa: 500 IE  | 1 Sett | C            | h           | 6 822,60    |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Turoktokog alfa: 1000 IE | 1 Sett | C            | h           | 12 537,10   |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Turoktokog alfa: 1500 IE | 1 Sett | C            | h           | 18 722,20   |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Turoktokog alfa: 2000 IE | 1 Sett | C            | h           | 24 907,30   |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Turoktokog alfa: 3000 IE | 1 Sett | C            | h           | 37 277,60   |

**Jivi** Bayer AG

**Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!**

| <i>Form</i>                                     | <i>Virkestoff/styrke</i>       |        | <i>R.gr.</i> | <i>Ref.</i> | <i>Pris</i> |
|---|--------------------------------|--------|--------------|-------------|-------------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Damoktokog alfa pegol: 500 IE  | 1 Sett | C            | h           | 7 221,10    |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Damoktokog alfa pegol: 1000 IE | 1 Sett | C            | h           | 14 279,70   |

**Jivi** Bayer AG

Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

| Form  | Virkestoff/styrke              |        | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---|--------------------------------|--------|-------|------|-----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Damoktokog alfa pegol: 2000 IE | 1 Sett | C     | h    | 28 396,80 |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Damoktokog alfa pegol: 3000 IE | 1 Sett | C     | h    | 42 513,90 |

**Kovaltry** Bayer AG

| Form  | Virkestoff/styrke     |        | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---|-----------------------|--------|-------|------|-----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Oktokog alfa: 250 IE  | 1 Sett | C     | h    | 1 958,20  |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Oktokog alfa: 500 IE  | 1 Sett | C     | h    | 3 812,90  |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Oktokog alfa: 1000 IE | 1 Sett | C     | h    | 7 453,60  |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Oktokog alfa: 2000 IE | 1 Sett | C     | h    | 14 756,60 |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Oktokog alfa: 3000 IE | 1 Sett | C     | h    | 21 905,30 |

**NovoEight** Novo Nordisk A/S

| Form  | Virkestoff/styrke        |        | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---|--------------------------|--------|-------|------|-----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Turoktokog alfa: 250 IE  | 1 Sett | C     | h    | 1 815,30  |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Turoktokog alfa: 500 IE  | 1 Sett | C     | h    | 3 536,30  |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Turoktokog alfa: 1000 IE | 1 Sett | C     | h    | 6 926,90  |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Turoktokog alfa: 1500 IE | 1 Sett | C     | h    | 10 326,40 |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Turoktokog alfa: 2000 IE | 1 Sett | C     | h    | 13 703,10 |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Turoktokog alfa: 3000 IE | 1 Sett | C     | h    | 20 490,70 |

**Nuwiq** Octapharma AB

| Form  | Virkestoff/styrke       |        | R.gr. | Ref. | Pris     |
|---|-------------------------|--------|-------|------|----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Simoktokog alfa: 250 IE | 1 Sett | C     | h    | 1 882,90 |

**Nuwig** Octapharma AB

| <i>Form</i>                                     | <i>Virkestoff/styrke</i> |        | <i>R.gr.</i> | <i>Ref.</i> | <i>Pris</i> |
|---|--------------------------|--------|--------------|-------------|-------------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Simoktokog alfa: 500 IE  | 1 Sett | C            | h           | 3 669,60    |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Simoktokog alfa: 1000 IE | 1 Sett | C            | h           | 7 183,70    |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Simoktokog alfa: 2000 IE | 1 Sett | C            | h           | 14 201,30   |

**Octanate** Octapharma (2)

| <i>Form</i>                                     | <i>Virkestoff/styrke</i>                 |        | <i>R.gr.</i> | <i>Ref.</i> | <i>Pris</i> |
|---|--|--------|--------------|-------------|-------------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Koagulasjonsfaktor VIII (human): 250 IE  | 1 Sett | C            | h           | 2 077,20    |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Koagulasjonsfaktor VIII (human): 500 IE  | 1 Sett | C            | h           | 2 761,70    |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Koagulasjonsfaktor VIII (human): 1000 IE | 1 Sett | C            | h           | 5 511,40    |

**ReFacto AF** Pfizer Europe MA EEIG (1)

| <i>Form</i>                                     | <i>Virkestoff/styrke</i> |         | <i>R.gr.</i> | <i>Ref.</i> | <i>Pris</i> |
|---|--------------------------|---------|--------------|-------------|-------------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Moroktokog alfa: 250 IE  | 250 IE  | C            | h           | 1 770,10    |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Moroktokog alfa: 500 IE  | 500 IE  | C            | h           | 3 462,60    |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Moroktokog alfa: 1000 IE | 1000 IE | C            | h           | 6 844,50    |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Moroktokog alfa: 2000 IE | 2000 IE | C            | h           | 13 629,90   |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Moroktokog alfa: 3000 IE | 3000 IE | C            | h           | 20 426,70   |

## L4.3.4. von Willebrand faktor (VWF)

Publisert: 24.05.2021

### L4.3.4.1. Plasmaderivert VWF

Publisert: 24.05.2021

#### Egenskaper

Von Willebrand faktorkonsentratet Wilate er fremstilt av ferskfrosset plasma fra friske blodgivere. Dobbelv virussikret. Inneholder et tilnærmet 1:1 forhold mellom von Willebrand faktor og faktor VIII.

## Farmakokinetikk

Halveringstiden er 7–30 timer for von Willebrand faktor og om lag 14 timer for faktor VIII.

## Indikasjoner

Brukes til profylakse og behandling av spontane eller kirurgisk relaterte blødninger hos pasienter med alvorlig von Willebrand sykdom, som skyldes kvantitativ og/eller kvalitativ mangel på von Willebrand faktor, og når behandling med desmopressin alene ikke er tilstrekkelig. Kan også brukes til profylakse og behandling av spontane eller kirurgisk relaterte blødninger hos pasienter med hemofili A.

## Dosering og administrasjon

Individuell dosering: Se SPC og retningslinjer, f.eks. <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/1/301/474884/ASH-ISTH-NHF-WFH-2021-guidelines-on-the-management?searchresult=1>.

## Bivirkninger

Utvikling av antistoffer mot von Willebrand faktor. Allergisk/anafylaktisk reaksjon (meget sjelden).

### Haemate CSL Behring GmbH

| Form   | Virkestoff/styrke   |        | R.gr. | Ref. | Pris     |
|--|---|--------|-------|------|----------|
| Pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning | Koagulasjonsfaktor VIII (human): 250 IE<br>von Willebrandfaktor (human): 600 IE   | 1 Sett | C     | h    | 3 791,40 |
| Pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning | Koagulasjonsfaktor VIII (human): 500 IE<br>von Willebrandfaktor (human): 1200 IE  | 1 Sett | C     | h    | 4 232,50 |
| Pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning | Koagulasjonsfaktor VIII (human): 1000 IE<br>von Willebrandfaktor (human): 2400 IE | 1 Sett | C     | h    | 8 318,50 |

### Wilate Octapharma (2)

| Form  | Virkestoff/styrke   |        | R.gr. | Ref. | Pris     |
|---|---|--------|-------|------|----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Koagulasjonsfaktor VIII (human): 500 IE<br>von Willebrandfaktor (human): 500 IE   | 1 Sett | C     | h    | 3 534,60 |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Koagulasjonsfaktor VIII (human): 1000 IE<br>von Willebrandfaktor (human): 1000 IE | 1 Sett | C     | h    | 6 959,70 |

## L4.3.4.2. Rekombinant VWF

Publisert: 24.05.2021

### Egenskaper

Vonikog alfa - rekombinant human von Willebrand-faktor (rVWF). Inneholder spormengder av human rekombinant koagulasjonsfaktor VIII. Virker på samme måte som endogen VWF, og gjenoppretter plateadhesjonen til karveggen subendotel på sted med karskade og gir primær hemostase i form av forkortet blødningstid. Gir forsinket korreksjon av den assosierte FVIII-mangelen. Bindes til endogen FVIII ved i.v. administrering, og ved å stabilisere denne faktoren unngås rask degradering.

### Farmakokinetikk

Normaliserer FVIII:C-nivået som sekundær effekt. Etter 1. infusjon stiger FVIII:C til >40% innen 6 timer, og når høyeste nivå innen 24 timer hos de fleste, avhengig av baselinenivået av FVIII:C. Se [SPC](#) for ytterligere egenskaper.

## Indikasjoner

Til voksne ( 18 år) med alvorlig von Willebrand sykdom (VWD) når behandling med desmopressin (DDAVP) alene ikke er tilstrekkelig eller ikke er indisert for behandling av blødning og kirurgisk blødning og forebygging av kirurgisk blødning. Skal ikke brukes til behandling av hemofili A.

## Dosering og administrasjon

Individuell dosering: Se [SPC](#).

I Norge skal denne behandlingen alltid gis under veiledning fra Senter for sjeldne diagnoser ved OUS Rikshospitalet. I akutt situasjon kan avdeling for blodsykdommer eller barneavdelingen ved OUS Rikshospitalet kontaktes.

*Administrering:* Til i.v. bruk. Administreringshastigheten bør være maks. 4 ml/minutt. Observér for ev. umiddelbare reaksjoner. Oppstår en reaksjon, f.eks. takykardi, skal infusjonshastigheten reduseres eller stoppes. Hvis rVWF og rFVIII gis samtidig, kan de ferdigblandes i en enkelt sprøyte til ønsket dose. Innholdet av hvert hetteglass med rVWF og rFVIII kan trekkes opp i en enkelt sprøyte vha. en separat, ubrukt rekonstitueringsenhet.

Oppbevaring og holdbarhet, se [SPC](#).

## Bivirkninger

Vanlige ( 1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Brekninger, kvalme. Hjerne/kar: Takykardi, dyp venetrombose, hypertensjon, hetetokter. Hud: Generalisert pruritus. Nevrologiske: Svimmelhet, vertigo, dysgeusi, skjelving. Undersøkelser: T-bølgeinversjoner på EKG, økt puls. Øvrige: Ubehag i brystet, parestesi på infusjonsstedet. Ukjent frekvens: Risiko for utvikling av overfølsomhet eller allergiske reaksjoner (inkl. angioødem, svie og stikking på infusjonsstedet, frysninger, hetetokter, rhinokonjunktivitt, generell urticaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, uro, takykardi, tetthet i brystet, kribling, brekninger, pipende pust) som i noen tilfeller kan utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkl. sjokk). Ved VWD, særlig type 3, kan det i svært sjeldne tilfeller utvikles nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot VWF, som kommer til uttrykk som utilstrekkelig klinisk respons. Slike antistoffer kan oppstå i nær tilknytning til overfølsomhet/anafylaktiske reaksjoner. Derfor bør pasienter som opplever overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner, testes og evalueres for forekomst av en inhibitor. Det anbefales i slike tilfeller å kontakte sykehusavdeling spesialisert innen hemofili. Det er risiko for trombotiske hendelser, særlig ved kjente kliniske eller laboratoriemessige risikofaktorer, inkl. lavt ADAMTS13-nivå. Infusjonsrelatert reaksjon klinisk manifestert med symptomene takykardi, hetetokter, utslett, dyspné og uklart syn er sett.

## Forsiktighetsregler

Ved aktiv blødning anbefales et samtidig FVIII-preparat som førstelinjebehandling, avhengig av FVIII-aktivitetsnivået. For overfølsomhetsreaksjoner (inkl. anafylakse), nøytraliserende antistoffer (inhibitorer), trombose og embolisme, samt hjelpestoffer, se [SPC](#).

## Kontraindikasjoner

Overfølsomhet for innholdsstoffene. Kjent allergisk reaksjon på muse- eller hamsterprotein.

**Veyvondi** Baxalta Innovations GmbH

**Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!**

| Form  | Virkestoff/styrke     |        | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---|-----------------------|--------|-------|------|-----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Vonikog Alfa: 650 IE  | 1 Sett | C     | h    | 8 507,20  |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Vonikog Alfa: 1300 IE | 1 Sett | C     | h    | 16 978,10 |

## L4.3.5. Faktor IX

Publisert: 24.05.2021

Plasmaderivert og rekombinant faktor IX har samme ATC-kode, derav felles preparatopplisting. Se nedenfor for differensiert virkestoffomtale.

### L4.3.5.1. Plasmaderivert faktor IX

Publisert: 24.05.2021

#### Egenskaper

Faktor IX-konsentratet Nanotiv er fremstilt av ferskfrosset plasma fra friske blodgivere og er dobbelt virussikret.

#### Farmakokinetikk

Halveringstiden er 10–25 timer. Hastigheten faktor IX forbrukes med er avhengig av blødningsgrad og pasientens allmenntilstand.

#### Indikasjoner

Hemofili B; ved akutte blødninger, pre- og postoperativ behandling og annen blødningsprofylakse.

#### Dosering og administrasjon

Individuell dosering.

#### Bivirkninger

Utvikling av antistoffer mot faktor IX. Allergisk/anafylaktisk reaksjon (meget sjelden).

### L4.3.5.2. Rekombinant faktor IX

Publisert: 24.05.2021

#### Egenskaper

Rekombinant fremstilt protein med strukturelle og funksjonelle egenskaper tilnærmet som plasmaderivert, humant faktor IX. Hemostatisk effekt som for plasmaderivert faktor IX. Garantert fri for humane virus. In vivo utbytte etter intravenøs infusjon er ca. 30 % lavere enn for plasmaderivert faktor IX, hvilket antas å bero på strukturforskjeller. Tilførsel av 1 E rekombinant faktor IX/kg kroppsvekt øker plasmakonsentrasjonen av faktor IX med om lag 0,007 E/ml (normal plasmakonsentrasjon 1,0 E/ml).

#### Farmakokinetikk

Halveringstiden er ca. 19 timer (samme som for plasmaderivert faktor IX).

#### Indikasjoner

Hemofili B; ved akutte blødninger, pre- og postoperativ behandling og annen blødningsprofylakse. Behandling med rekombinant faktor IX-konsentrat kan gjennomføres hos pasienter med lavtitret nøytraliserende antistoff mot faktor IX under forutsetning av klinisk respons. Ved antistofftiter > 5 Bethesda enheter/ml plasma kan klinisk respons ikke forventes med vanlig dosering.

#### Dosering og administrasjon

Individuell dosering: Se kapittel T4.5.1 Hemofili A (faktor VIII mangel) og B (faktor IX mangel) (T4.5.1). Ved beregning av dose må man ta hensyn til et 30 % lavere utbytte sammenlignet med plasmaderivert faktor IX-konsentrat. For alle pasienter med alvorlig blødning eller som ikke tidligere har vært behandlet med rekombinant faktor IX-konsentrat, skal faktor IX-aktiviteten i plasma måles etter tilførsel av konsentrat.

#### Bivirkninger

Forbigående reaksjoner som feber og frysninger, utslett, flushing og kribling ansees å ha sammenheng med høy infusjonshastighet og kan bedres hos de fleste om hastigheten reduseres.

*Potensielt alvorlige:* Hjerteinfarkt, venøs tromboembolisme og disseminert intravaskulær koagulasjon. Allergisk/anafylaktisk reaksjon. Risikoen for utvikling av nøytraliserende faktor IX-antistoffer er liten.

#### Forsiktighetsregler

Pga. risiko for trombose bør forsiktighet utvises hos nyfødte, pasienter med leversykdom eller som har tegn på disseminert intravaskulær koagulasjon.

#### Kontraindikasjoner

Overfølsomhet for hamsterproteiner.

#### Metodevurdering

- ?) [Albutrepenonacog alfa \(Idelvion\)](#): Til behandling av hemofili B
- ?) [Eftrenonacog alfa \(Alprolix\)](#): Til behandling av hemofili B

- ?!) [Nonakog beta pegol](#): Behandling av hemofili B  
 ?!) [Nonacog gamma \(Rixubis\)](#): Til behandling av hemofili B

**Alprolix** Swedish Orphan Biovitrum International AB

| Form  | Virkestoff/styrke          |        | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---|----------------------------|--------|-------|------|-----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Eftrenonakog alfa: 250 IU  | 1 Sett | C     | h    | 5 193,30  |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Eftrenonakog alfa: 500 IU  | 1 Sett | C     | h    | 10 350,30 |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Eftrenonakog alfa: 1000 IU | 1 Sett | C     | h    | 20 664,40 |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Eftrenonakog alfa: 2000 IU | 1 Sett | C     | h    | 41 292,50 |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Eftrenonakog alfa: 3000 IU | 1 Sett | C     | h    | 61 920,60 |

**BeneFIX** Pfizer Europe MA EEIG (1)

| Form  | Virkestoff/styrke  |        | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---|--|--------|-------|------|-----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Nonakog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor IX ): 2000 IE | 1 Sett | C     | h    | 14 575,10 |

**Idelvion** CSL Behring GmbH (2)

| Form  | Virkestoff/styrke              |        | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---|--------------------------------|--------|-------|------|-----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Albutrepenonakog alfa: 250 IE  | 1 Sett | C     | h    | 6 108,40  |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Albutrepenonakog alfa: 500 IE  | 1 Sett | C     | h    | 12 180,60 |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Albutrepenonakog alfa: 1000 IE | 1 Sett | C     | h    | 24 325,-  |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Albutrepenonakog alfa: 2000 IE | 1 Sett | C     | h    | 48 613,80 |

**Immunine** Baxalta Innovations GmbH

| Form   | Virkestoff/styrke                      |        | R.gr. | Ref. | Pris     |
|--|--|--------|-------|------|----------|
| Pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning | Koagulasjonsfaktor IX (human): 600 IE  | 1 Sett | C     | h    | 4 026,50 |
| Pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning | Koagulasjonsfaktor IX (human): 1200 IE | 1 Sett | C     | h    | 7 895,90 |



**Octanine** Octapharma (2)

| Form  | Virkestoff/styrke                      |        | R.gr. | Ref. | Pris     |
|---|--|--------|-------|------|----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Koagulasjonsfaktor IX (human): 500 IE  | 1 Sett | C     | h    | 2 717,30 |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Koagulasjonsfaktor IX (human): 1000 IE | 1 Sett | C     | h    | 5 398,40 |

**Refixia** Novo Nordisk A/S

**Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!**

| Form  | Virkestoff/styrke           |        | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---|-----------------------------|--------|-------|------|-----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Nonakog beta pegol: 1000 IE | 1 Sett | C     | h    | 24 444,10 |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Nonakog beta pegol: 2000 IE | 1 Sett | C     | h    | 48 851,90 |

**Refixia** Novo Nordisk A/S (2)

**Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!**

| Form  | Virkestoff/styrke          |        | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---|----------------------------|--------|-------|------|-----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Nonakog beta pegol: 500 IE | 1 Sett | C     | h    | 12 240,20 |

**Rixubis** Baxter Innovations GmbH

| Form  | Virkestoff/styrke      |        | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---|------------------------|--------|-------|------|-----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Nonakog gamma: 500 IE  | 1 Sett | C     | h    | 3 676,80  |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Nonakog gamma: 1000 IE | 1 Sett | C     | h    | 7 309,50  |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Nonakog gamma: 2000 IE | 1 Sett | C     | h    | 14 575,10 |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Nonakog gamma: 3000 IE | 1 Sett | C     | h    | 21 879,40 |

## L4.3.6. Faktor XIII

Publisert: 24.05.2021

### Egenskaper

Faktor XIII (FXIII), også kalt fibrin stabiliseringsfaktor (FSF) eller Laki-Lorand-faktor, er en koagulasjonsfaktor (transglutaminase) som finnes i plasma, trombocytter og monocytter, så vel som i forskjellige vev (placenta, uterus og prostata). Består av to subenheter A og B. I sluttfasen av koagulasjon aktiveres FXIII av trombin med kalsium som kofaktor. Aktivert FXIII stabiliserer blodplatepluggen.

FXIII-mangel kan enten være arvelig eller ervervet som følge av FXIII-antistoffer (inhibitor) eller tap på grunn av kirurgi eller traume. FXIII-mangel er svært sjelden, og den samlede beregnede frekvensen er ett tilfelle per 2-5 millioner med kjønnslik fordeling.

Det er to preparater tilgjengelig - ett plasmaderivert FXIII (renset fra humant plasma) og ett rekombinant FXIII - med bl.a. noe forskjellig indikasjon.

### L4.3.6.1. Plasmaderivert faktor XIII

Publisert: 24.05.2021

#### Egenskaper

Koagulasjonsfaktor XIII renset fra humant plasma.

#### Farmakokinetikk

Ved medfødt FXIII-mangel er T<sub>1/2</sub> 6-7 dager. Metaboliseres som endogen FXIII.

#### Indikasjoner

Profylaktisk behandling av blødning ved medfødt FXIII-mangel og for perioperativ behandling av kirurgisk blødning ved medfødt FXIII-mangel.

#### Dosering og administrasjon

Gis intravenøst. Dose og hyppighet tilpasses individuelt basert på kroppsvekt, laboratorieverdier og klinisk tilstand. Se spesiallitteratur.

#### Forsiktighetsregler

Forsiktighet ved fersk trombose på grunn av den fibrinstabiliserende effekten av FXIII. Utvikling av antistoffer har vært sett. Til tross for tiltak for å hindre smitteoverføring ved administrasjon av legemidler fremstilt av humant blod eller plasma, kan slik smitteoverføring ikke utelukkes

Ved regelmessig/gjentatt bruk av humane plasmabaserte legemidler anbefales egnet vaksinerings (hepatitt A og B).

#### Overdosering

Se G12.

#### Cluvot CSL Behring GmbH (2)

| Form   | Virkestoff/styrke                       |        | R.gr. | Ref. | Pris      |
|--|---|--------|-------|------|-----------|
| Pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning | Koagulasjonsfaktor XIII, human: 250 IU  | 1 Sett | C     | h    | 4 875,40  |
| Pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning | Koagulasjonsfaktor XIII, human: 1250 IU | 1 Sett | C     | h    | 24 232,20 |

### L4.3.6.2. Rekombinant faktor XIII

Publisert: 24.05.2021  
Sist endret: 28.09.2021

#### Egenskaper

Rekombinant koagulasjonsfaktor XIII A-subenhet produsert i gjærceller. Strukturelt identisk med den humane FXIII A-subenheten.

#### Farmakokinetikk

T<sub>1/2</sub> 11,8 dager.

#### Indikasjoner

Langtidsprofylakse mot blødning hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet. Behandling av episoder med gjennombruddsblødning under regelmessig profylakse. Preparatet kan brukes av alle aldersgrupper.

## Dosering og administrasjon

*Voksne og barn:* 35 IE per kg kroppsvekt 1 gang per måned (hver 28. dag  $\pm$  2 dager), administrert som i.v. bolusinjeksjon.

Dosejustering vurderes ved utilstrekkelig forebygging av blødning, og bør baseres på måling av FXIII-aktivitetsnivå i plasma.

Behandling bør startes under tilsyn av lege som har erfaring med behandling av sjeldne blødersykdommer.

## Bivirkninger

*Vanlige:* Leukopeni og forsterket nøytropeni, hodepine, smerte i ekstremitet, smerte på injeksjonsstedet, ikke-nøytraliserende antistoffer, økt fibrin D-dimer.

Doseringen og konsentrasjonen av FXIII i NovoThirteen er forskjellig fra andre preparater som inneholder FXIII. Forhøyede nivåer av aktivert NovoThirteen kan øke risikoen for trombose. Inneholder rekombinant protein, og kan gi allergiske reaksjoner, inkl. anafylaktiske reaksjoner.

## Graviditet, amming

Ingen kliniske data fra bruk hos gravide eller ammende.

## Forsiktighetsregler

Forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og dialysekrevene nyresvikt (manglende studier). Begrenset erfaring ved bruk hos eldre.

## Informasjon til pasient

Pasienten bør bli informert om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner og anafylaksi.

## Overdosering

Se G12.

### NovoThirteen Novo Nordisk A/S

| Form  | Virkestoff/styrke     |        | R.gr. | Ref. | Pris       |
|---|-----------------------|--------|-------|------|------------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Katridekakog: 2500 IE | 1 Sett | C     | h    | 211 389,60 |

## L4.3.7. Andre faktorkonsentrater

Publisert: 24.05.2021

### L4.3.7.1. Ferskfrosset plasma

Publisert: 24.05.2021

#### Egenskaper

Ferskfrosset plasma, virusinaktivert etter solvent-/detergentmetoden, ikke dobbelt virussikret. Inneholder alle koagulasjonsfaktorer og -hemmere. De største von Willebrand faktor multimerene mangler sammenlignet med normalt plasma.

Octaplasma er 2. generasjons Octaplas. Produksjonsprosessen er forbedret, samt at det er lagt til et prionfilter.

#### Indikasjoner

Sjeldne faktormangler som faktor V- eller faktor XI-mangel der ingen spesifikke koagulasjonsfaktorkonsentrater er tilgjengelige. Kan brukes som faktor VIII- eller IX-kilde hvis faktorkonsentrat ikke er for hånden. Infusjon av 800–1000 ml Octaplasma til en person på 70 kg øker plasmakonsentrasjonen av faktor VIII med 15–20 % og av faktor IX med 5–10 % av den normale plasmakonsentrasjonen (tilstrekkelig for å stoppe vanlige ledd-/muskelblødninger). Brukes også for å erstatte protrombinkomplekset hos pasienter med alvorlige blødninger som følge av warfarinoverdosering eller leversykdom og ved trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP), ev. i forbindelse med plasmautskifting.

## Dosering og administrasjon

Ved moderate blødninger pga. en faktormangel vil vanligvis 10–20 ml Octaplasma/kg kroppsvekt gi god hemostase (svarende til 10–30 % av normalkonsentrasjonen av den manglende faktoren).

## Bivirkninger

Milde allergiske reaksjoner pga. hypersensitivitet overfor infunderte proteiner kan forekomme.

- a) *Potensielt alvorlige*: Anafylaktiske reaksjoner er sjeldne, men kan forekomme ved IgA-mangel. Hvis allergi/anafylaksi oppstår, skal infusjonen stanses umiddelbart. Plasmainfusjon kan pga. volumbelastning utløse lungeødem hos pasienter med hjertesvikt.

## Interaksjoner

Octaplasma må ikke blandes med andre legemidler pga. fare for inaktivering og utfelling. Løsninger som inneholder kalsium må ikke gis gjennom samme infusjonssett som Octaplasma.

## Forsiktighetsregler

Blodtypeantistoff kan forårsake hemolyse ved bruk av ABO-uforlikelig plasma. Bruken av Octaplasma må derfor baseres på ABO-forlikelighet. Octaplasma blodtype AB kan gis til alle.

## Kontraindikasjoner

IgA-mangel med dokumentert IgA-antistoff.

### Octaplasma Octapharma (2)

| Form                       | Virkestoff/styrke              |        | R.gr. | Ref. | Pris     |
|----------------------------|--------------------------------|--------|-------|------|----------|
| Infusjonsvæske, oppløsning | Plasmaproteiner, humane: 45 mg | 200 ml | C     |      | 1 158,60 |
| Infusjonsvæske, oppløsning | Plasmaproteiner, humane: 45 mg | 200 ml | C     |      | 1 158,60 |
| Infusjonsvæske, oppløsning | Plasmaproteiner, humane: 45 mg | 200 ml | C     |      | 1 158,60 |
| Infusjonsvæske, oppløsning | Plasmaproteiner, humane: 45 mg | 200 ml | C     |      | 1 158,60 |

## L4.3.7.2. Protrombinkomplekskonsentrat

Publisert: 24.05.2021

### Egenskaper

Protrombinkomplekskonsentrat fremstilt av humant plasma. Dobbelvirkning (solvent/detergentmetoden og virusfiltrering). Inneholder faktorene (ikke aktiverte) II, VII, IX og X i omtrent ekvivalente mengder.

### Indikasjoner

Brukes til å reversere antikoagulasjonseffekten hos pasienter som bruker vitamin K-antagonist i forbindelse med øyeblikkelig hjelp-operasjon eller ved alvorlig blødning. Kan også brukes ved annen ervervet mangel på protrombinkompleks (leversykdom) og ved faktor VII-mangel og hemofili B dersom en ikke har spesifikt faktorkonsentrat tilgjengelig.

Er dessuten aktuelt ved alvorlige blødninger som er forårsaket av DOAK.

### Bivirkninger

Mulig risiko for tromboemboliske komplikasjoner.

### Confidex CSL Behring GmbH

| Form  | Virkestoff/styrke                   |        | R.gr. | Ref. | Pris     |
|---|-------------------------------------|--------|-------|------|----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Protrombinkompleks (humant): 500 IU | 1 Sett | C     | h    | 3 134,60 |

**Confidex** CSL Behring GmbH (2)

| Form  | Virkestoff/styrke                    |        | R.gr. | Ref. | Pris     |
|---|--------------------------------------|--------|-------|------|----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Protrombinkompleks (humant): 1000 IU | 1 Sett | C     | h    | 6 522,70 |

**Octaplex 1000 IE** Octapharma (2)

| Form   | Virkestoff/styrke |        | R.gr. | Ref. | Pris    |
|--|-------------------|--------|-------|------|---------|
| Pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning |                   | 1 Sett | C     | h    | 5 503,- |

**Octaplex 500 IE** Octapharma (2)

| Form   | Virkestoff/styrke |        | R.gr. | Ref. | Pris    |
|--|-------------------|--------|-------|------|---------|
| Pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning |                   | 1 Sett | C     | h    | 2 620,- |

**Prothromplex** Baxalta Innovations GmbH

| Form  | Virkestoff/styrke  |        | R.gr. | Ref. | Pris     |
|---|--|--------|-------|------|----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Koagulasjonsfaktor II, human: 450 IE<br>Koagulasjonsfaktor VII (human): 500 IE<br>Koagulasjonsfaktor IX (human): 600 IE<br>Koagulasjonsfaktor X, human: 600 IE<br>Protein C, human: 400 IE | 1 Sett | C     | h    | 3 203,80 |

**L4.3.7.3. Aktivert protrombinkompleks («faktor VIII inhibitor bypass»)**

Publisert: 24.05.2021

**Egenskaper**

Renset koagulasjonskonsentrat fra humant plasma. Inneholder hovedsakelig ikke-aktivert faktor II, IX og X og aktivert faktor VII.

**Indikasjoner**

Behandling av akutt blødning, profylaktisk behandling og pre-/postoperativ behandling hos pasienter med påviste antistoffer mot faktor VIII (= faktor VIII-hemmer).

Kan også være aktuelt ved alvorlige blødninger forårsaket av DOAK der andre tiltak ikke er tilstrekkelige eller der blødningen må stoppes med en gang.

**Dosering og administrasjon**

Behandlingen bør skje i samråd med hematolog med relevant erfaring. Dosering og behandlingsvarighet avhenger av graden av hemostasedefekt, blødningens lokalisering og omfang samt pasientens kliniske tilstand. Måling av faktor VIII-hemmer er nødvendig for adekvat behandling. Klinisk effekt er retningsgivende for behandlingen. Generelt anbefales 50–100 E/kg kroppsvekt, maksimal engangsdose er 100 E/kg kroppsvekt og maksimal døgndose er 200 E/kg kroppsvekt (én enhet av det markedsførte preparatet (Feiba) defineres som den mengde som halverer den aktiverte partielle tromboplastintiden (APTT) i plasma som inneholder høye titre av faktor VIII-antistoff (-inhibitor)). Høye doser skal bare gis så lenge det er nødvendig for å stoppe blødning. Koagulasjonstester som helblodskoagulasjonstid, tromboelastografi og APTT viser oftest mindre reduksjon og samsvarer ikke alltid med klinisk forbedring. Derfor har disse testene bare begrenset verdi ved monitorering av behandlingen.

**Bivirkninger**

Viktigst er tromboemboliske komplikasjoner inklusive disseminert intravaskulær koagulasjon, akutt hjerteinfarkt og akutt venøs trombose.

**Graviditet, amming**

Opplysninger mangler for sikkerhet ved bruk under graviditet og for overgang til morsmelk.

**Forsiktighetsregler**

Ved overfølsomhet skal administrasjonen avbrytes. Mildere reaksjoner kan kontrolleres med antihistaminer.

Det er sendt ut eget [Kjære helsepersonell-brev](#) (2014) om potensiell risiko for feilmedisinering.

**Kontraindikasjoner**

Pasienter med tromboembolisk sykdom/disseminert intravaskulær koagulasjon. Risikoen må i slike situasjoner vurderes opp mot nytten av behandlingen, dvs. blødningens omfang og mulighet for å stoppe blødningen.

**Kontroll og oppfølging**

Pasienter som gis engangsdoser på 100 E/kg kroppsvekt bør følges nøye med tanke på utvikling av disseminert intravaskulær koagulasjon eller symptomer på akutt koronarsykdom.

**Feiba** Baxalta Innovations GmbH

| Form   | Virkestoff/styrke                        |        | R.gr. | Ref. | Pris     |
|--|--|--------|-------|------|----------|
| Pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning | Faktor VIII hemmer bypassaktivitet: 50 E | 1 Sett | C     | h    | 9 004,70 |

**L4.3.7.4. Frysetørret kryopresipitat**

Publisert: 24.05.2021

**Egenskaper**

Frysetørret kryopresipitat fra friske blodgivere. Virusinaktivert etter solvent/detergentmetoden, ikke dobbelt virussikret. Inneholder 500 E von Willebrand antigen, 400 E ristocetin kofaktor aktivitet (von Willebrand faktor aktivitet), 100 E faktor VIII C og 350 mg fibrinogen.

**Indikasjoner**

Brukes ved alvorlig grad av von Willebrand sykdom. Velegnet produkt for å erstatte fibrinogen ved hypofibrinogenemi pga. disseminert intravaskulær koagulasjon eller hyperfibrinolyse.

**Kryopresipitat, frysetørret**

Søknad Legemiddelverket via apotek, se [Forskrivning av legemidler på godkjenningfritak \(G20\)](#)

Preparater: SD-kryo

**L4.4. Andre antihemoragika**

Publisert: 24.05.2021

**L4.4.1. Antifibrinolytika**

Publisert: 24.05.2021

**L4.4.1.1. Traneksamsyre**

Publisert: 24.05.2021

**Egenskaper**

Fibrinolysehemmer. Syntetisk analog av lysin og hemmer kompetitiv aktivering av plasminogen til plasmin. Er også en svak hemmer av plasmin.

## Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er 35 % ved peroral tilførsel. Utskilles via nyrene, 95 % umetabolisert etter intravenøs tilførsel, ca. 40 % umetabolisert etter peroral tilførsel. Halveringstiden er ca. 2 timer.

## Indikasjoner

Blødning/blødningsrisiko pga. lokal/generell fibrinolyse. Reduserer blødningstendensen ved tannekstraksjoner. Har vist seg effektiv ved blødning fra slimhinner: menoragi, neseblødning, gastrointestinal blødning, blødning fra urinblære. Brukes i utstrakt grad ved slimhinneblødninger hos pasienter med defekt hemostase, f.eks. ved von Willebrand sykdom. Generell aktivering av det fibrinolytiske system som ved traumer, cancer prostatae og store kirurgiske inngrep som thoraxkirurgi. Hereditært angionevrotisk syndrom. Indikasjoner for fibrinolysehemmere ved blødning hos pasienter med normal hemostasefunksjon:

- Essensiell menoragi. Alternativ behandling er hormonspiral, østrogenfri p-pille og p-stav.
- Rumpert intrakranielt aneurisme. Omdiskutert indikasjon
- Profylaktisk innenfor visse kirurgiske og odontologiske inngrep bla..
- Prehospitalt til alvorlig skadde pasienter; så raskt som mulig og innen 3 timer etter skade gis første dose 1 gram (i felt) iv over 10 minutter, deretter oppfølgingsdose 1 gram iv som infusjon ila. de neste 8 timer (ref. ATLS 10).

## Dosering og administrasjon

Traneksamsyre inj. skal ved systemisk administrasjon gis som langsom i.v. injeksjon (1 ml/min) eller infusjon. Skal ikke gis i.m.. Traneksamsyre inj. må ikke blandes i blodinfusjon eller løsninger som inneholder penicillin. Se SPC pkt. 6.2.

### a) Systemisk behandling

- Intravenøst: Inntil 1 g × 4–6. Barn > 1 år 10 mg/kg x 4-6 (*off label*)
  - Standard behandling av lokal fibrinolyse*: Voksne: 0,5 g (1 ampulle à 5 ml) til 1 g (2 ampuller à 5 ml) 2-3 ganger daglig.
  - Standard behandling av generell fibrinolyse*: Voksne: 1 g (2 ampuller à 5 ml) hver 6. til 8. time, tilsvarende 15 mg/kg kroppsvekt.
- Tabletter: 1-1,5 g x 2-6. Barn > 1 år 25 mg/kg x 4-6  
Eksempler
  - Ved *menoragi*: 1–1,5 g × 3–4 i 3–4 dager. Tas først når rikelig blødning har startet.
  - Ved *hereditært angionevrotisk ødem*: 1–1,5 g × 2–3 i noen dager

### b) Lokal behandling

Eksempler

- Munnskylning: (*off label*) F.eks. ved oral-/ØNH-kirurgi hos hemofilikere. 1 ampulle (5 ml) injeksjonsvæske blandes med like deler vann. Skyll munnen i 30 sekunder postoperativt hvoretter spyttes ut. Gjentas 3 ganger daglig i 3-5 dager. Kan også påføres lokalt peroperativt med eller uten veke.
- Intraartikulært: (*off label*) F.eks. peroperativt ved total kneprotese (1,5 g blandet i 50 ml 0,9% NaCl). Se spesiallitteratur.

## Overdosering

Se G12 T (G12.5.20).

## Bivirkninger

- ?! Vanlige: Gastrointestinale symptomer ved peroral administrasjon  
?! Potensielt alvorlige: Retinaforandringer. Tromboembolisme (meget sjelden)

## Graviditet, amming

*Graviditet*: Erfaring med bruk hos gravide er begrenset. Frarådes brukt, spesielt i siste del av svangerskapet pga. økt tromboserisiko. *Amming*: Passerer over i morsmelken, men risiko for påvirkning av barnet synes liten ved terapeutiske doser.

## Forsiktighetsregler

Skal ikke gis ved nyreblødning/hematuri i øvre urinveier pga. fare for obstruerende koagler. Forsiktighet ved disseminert intravaskulær koagulasjon og annen tilstand med økt tromboserisiko, bør ev. kombineres med antikoagulasjonsbehandling. Årsak til uregelmessig blødning skal fastslås før oppstart. Fare for akkumulering ved nyresvikt (dosereduksjon). Må ikke gis intramuskulært.

## Kilder

Traneksamsyre [Traneksamsyre](#)

### Cyklokapron Meda - Asker

| Form    | Virkestoff/styrke     |         | R.gr. | Ref. | Pris   |
|---------|-----------------------|---------|-------|------|--------|
| Tablett | Traneksamsyre: 500 mg | 30 stk  | C     | b    | 229,20 |
| Tablett | Traneksamsyre: 500 mg | 100 stk | C     | b    | 320,-  |

### Cyklokapron Meda

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form         | Virkestoff/styrke  |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|--------------|--------------------|--------|-------|------|------|
| Brusetablett | Traneksamsyre: 1 g | 16 stk | C     |      | –    |

### Cyklokapron Pfizer AS

| Form  | Virkestoff/styrke     |         | R.gr. | Ref. | Pris   |
|---|-----------------------|---------|-------|------|--------|
| Injeksjons-/<br>infusjonsvæske,<br>oppløsning | Traneksamsyre: 100 mg | 10×5 ml | C     | b    | 326,10 |

### Cyklokapron

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form    | Virkestoff/styrke     |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|-----------------------|--------|-------|------|------|
| Tablett | Traneksamsyre: 500 mg | 60 stk | C     |      | –    |

### Tracafour

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form    | Virkestoff/styrke     |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|-----------------------|--------|-------|------|------|
| Tablett | Traneksamsyre: 500 mg | 30 stk | C     |      | –    |

### Pilexam Pilum Pharma A/S

| Form                           | Virkestoff/styrke     |         | R.gr. | Ref. | Pris   |
|--------------------------------|-----------------------|---------|-------|------|--------|
| Injeksjonsvæske,<br>oppløsning | Traneksamsyre: 100 mg | 10×5 ml | C     | b    | 326,10 |

### Tranexamic acid Stragen Stragen Nordic A/S

| Form  | Virkestoff/styrke     |        | R.gr. | Ref. | Pris   |
|---|-----------------------|--------|-------|------|--------|
| Injeksjons-/<br>infusjonsvæske,<br>oppløsning | Traneksamsyre: 100 mg | 5×5 ml | C     |      | 125,50 |

## L4.4.2. Vitamin K

Publisert: 24.05.2021

### Egenskaper

Vitamin K dannes vanligvis av tarmbakterier, men det er også nødvendig med tilførsel i kosten. Vitamin K er nødvendig for produksjonen av visse beinproteiner, koagulasjonsfaktorer og koagulasjonshemmere i leveren. Døgnbehov: ca. 50 µg. Behovet kan være betydelig økt ved malabsorpsjon og ved behandling med antibakterielle midler.



## Indikasjoner

Gallestase, malabsorpsjon, blødningstendens hos nyfødte, overdosering av vitamin K-antagonister, total parenteral ernæring over lengre tid sammenfallende med behandling med antibakterielle midler.

## Forsiktighetsregler

Toksisk dose 20–40 mg/dag.

### L4.4.2.1. Fytomenadion

Publisert: 24.05.2021

## Egenskaper

Nødvendig for produksjonen av koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X og koagulasjonshemmerne protein C og protein S. Funksjonell antidot overfor vitamin K-antagonister.

## Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er ca. 50 % ved peroral og intramuskulær tilførsel. Optimal absorpsjon fra gastrointestinaltrakten krever nærvær av galle- og pankreassekret. Metaboliseres raskt i leveren til inaktive metabolitter. Halveringstiden er 10–20 timer.

## Indikasjoner

Blødningstendens og blødning ved overdosering av vitamin K-antagonister. Hypoprotrrombinemi av ulik etiologi. Blødninger og forebygging av blødningstendens hos nyfødte.

## Dosering og administrasjon

- Ved særlig alvorlige blødninger, spesielt hjerneblødning, pga. overdosering med vitamin K-antagonister: 5–10 mg vitamin K1 langsomt intravenøst (minst 10 minutter). Ved mindre alvorlig blødning gis 1–3 mg. Hos blødningstruet pasient pga. overdosering med vitamin K-antagonister (INR > 5) er det normalt nok å seponere vitamin K-antagonist midlertidig, ev. kan en vurdere å gi 1 mg vitamin K1. Stor dose vitamin K gjør det vanskelig å oppnå terapeutisk INR etter blødningsepisode med risiko for tromboembolisk komplikasjon. Den perorale dosen er den dobbelte av parenteral dose (50% biotilgjengelighet). Ved særlig alvorlig blødning kombineres med protrombinkompleks, se [Protrombinkomplekskonsentrat](#)
- Blødninger og forebygging av blødningstendens hos nyfødte: Profylaktisk 1 mg intramuskulært umiddelbart etter fødsel, eller til *moren* 10–20 mg 48 timer eller senest 2 timer før fødsel.

## Bivirkninger

Anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner. Ved injeksjon: smerte, ømhet, erytem på injeksjonsstedet.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Ved bruk av antiepileptika bør både moren og barnet få vitamin K i forbindelse med fødselen for å beskytte mot koagulasjonsforstyrrelser og blødningsrisiko det første døgnet. Ved bruk av enzyminduserende antiepileptika anbefales peroralt vitamin K-inntak de siste 4 ukene før termin. *Amming:* Kan brukes av ammende. Se også G8 V (G8.1.21).

## Forsiktighetsregler

Hvis det oppstår tromboseridiv under behandling, bør man gi heparin.

### KA-Vit Ukjent (2)

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form   | Virkestoff/styrke   |      | R.gr. | Ref. | Pris |
|--------|---------------------|------|-------|------|------|
| Dråper | Fytomenadion: 20 mg | 5 ml | C     |      | –    |

### KA-Vit euromedica Infectopharm Arzneimittel und Consilium

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form   | Virkestoff/styrke   |      | R.gr. | Ref. | Pris |
|--------|---------------------|------|-------|------|------|
| Dråper | Fytomenadion: 20 mg | 5 ml | C     |      | –    |

**KA-Vit nordic prime** Infectopharm

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form   | Virkestoff/styrke   |       | R.gr. | Ref. | Pris |
|--------|---------------------|-------|-------|------|------|
| Dråper | Fytomenadion: 20 mg | 10 ml | C     |      | –    |

**Konaktion MM** Cheplapharm Arzneimittel GmbH

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form            | Virkestoff/styrke   |         | R.gr. | Ref. | Pris |
|-----------------|---------------------|---------|-------|------|------|
| Injeksjonsvæske | Fytomenadion: 10 mg | 10x1 ml | C     |      | –    |

**Konaktion Novum** Cheplapharm Arzneimittel GmbH

| Form                        | Virkestoff/styrke   |          | R.gr. | Ref. | Pris |
|-----------------------------|---------------------|----------|-------|------|------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Fytomenadion: 10 mg | 5x0.2 ml | C     | b    | 73,- |

**Konaktion novum** Cheplapharm Arzneimittel GmbH

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form                        | Virkestoff/styrke   |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|-----------------------------|---------------------|--------|-------|------|------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Fytomenadion: 10 mg | 5x1 ml | C     |      | –    |

**Menadion specific** Medic team

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form    | Virkestoff/styrke   |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|---------------------|--------|-------|------|------|
| Tablett | Fytomenadion: 10 mg | 50 stk | C     |      | –    |

**Vitacon** Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne

Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form    | Virkestoff/styrke   |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|---------------------|--------|-------|------|------|
| Tablett | Fytomenadion: 10 mg | 30 stk | C     |      | –    |

## L4.4.3. Idarusizumab

Publisert: 24.05.2021

Se også G12 Antidoter [Idarusizumab \(G12.3\)](#)

### Egenskaper

Idarusizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes potent og spesifikt til dabigatran og dets metabolitter, danner et stabilt idarusizumab-dabigatran-kompleks og nøytraliserer umiddelbart den antikoagulante effekten av dabigatran. Reversering av dabigatranindusert forlengelse av koagulasjonstiden, enten bestemt ved fortynt trombintid (dTT) eller aktivert partiell tromboplastintid (aPTT), kommer umiddelbart etter første dose og varer for over 75 % av pasientene mer enn 24 timer.

### Farmakokinetikk

Multifasisk disposisjonskinetikk og begrenset ekstravaskulær distribusjon. *Halveringstid*: Initial T1/2 47 minutter, terminal T1/2 10,3 timer. *Metabolisme*: Biodegradering til mindre molekyler som reabsorberes og inkorporeres i den generelle proteinsyntesen. *Utskillelse*: 32 % av dosen gjenfinnes i urin etter 6 timer, < 1 % i de påfølgende 18 timene. Resten antas eliminert via proteinkatabolisme.

## Indikasjoner

Spesifikt reverserende middel for dabigatran, indisert til voksne pasienter som får behandling med dabigatraneteksilat (Pradaxa) når rask reversering av dets antikoagulasjonseffekt er påkrevd; ved akutt kirurgi/akutte prosedyrer, ved livstruende eller ukontrollert blødning.

## Dosering og administrasjon

Anbefalt dose er 5 g (2 × 2,5 g, dvs. 2 × 50 ml) iv. som 2 påfølgende infusjoner á 2,5 g over 5-10 minutter hver, eller som bolusinjeksjon. Administrering av ytterligere 5 g kan vurderes i følgende situasjoner: Ny klinisk relevant blødning sammen med forlengede koagulasjonstider, dersom en potensiell reblødning ville være livstruende og det observeres forlengede koagulasjonstider eller dersom pasienten trenger ytterligere akutt kirurgi/akutt prosedyre og har forlengede koagulasjonstider. Idarusizumab skal brukes sammen med medisinsk hensiktsmessig standard støttebehandling. Gjenopptak av antitrombotisk behandling, se [SPC](#).

## Overdosering

Se G12 [I \(G12.5.9\)](#)

## Bivirkninger

Ingen bivirkninger påvist.

Idarusizumab gir midlertidig proteinuri uten at dette indikerer nyreskade.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. Binds selektivt til dabigatran. Ingen kjent biologisk aktivitet i mennesker. *Amming:* Opplysninger mangler. Se G8 Monoklonale antistoffer [M \(G8.1.13\)](#)

## Forsiktighetsregler

Binds spesifikt til dabigatran og reverserer dets antikoagulasjonseffekt. Reverserer ikke effekten av andre antikoagulanter.

## Interaksjoner

Ingen interaksjonsstudier utført. Se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

## Metodevurdering

[Idarucizumab \(Praxbind\)](#): Legemiddel til forebygging og reversering av dabigatran induerte blødninger

**Praxbind** Boehringer Ingelheim International GmbH

| Form  | Virkestoff/styrke   |         | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---|---------------------|---------|-------|------|-----------|
| Injeksjons-/<br>infusjonsvæske,<br>oppløsning | Idarusizumab: 2.5 g | 2×50 ml | C     |      | 29 798,40 |

## L4.4.4. Heparin antidot

Publisert: 24.05.2021

### L4.4.4.1. Protamin

Publisert: 24.05.2021

## Egenskaper

Antidot. Protaminsulfat nøytraliserer den antikoagulerende effekten av heparin i løpet av 5-15 minutter.

Nøytraliserer nesten fullstendig antitrombinaktiviteten (anti-IIa) av lavmolekylært heparin, og nøytraliserer delvis dens anti-Xa-effekt. Graden av nøytralisering av ulike LMWH med protaminsulfat, se [SPC](#).

## Farmakokinetikk

Aktuelle farmakokinetiske data savnes. Halveringstiden er ca. 7 minutter.

## Indikasjoner

Til behandling av overdose eller blødning oppstått ved behandling med heparin- eller lavmolekylært heparin (LMWH). For å motvirke den antikoagulerende effekten av heparin eller LMWH før akutt kirurgi. For å reversere den antikoagulerende effekten av heparin ved inngrep med bruk av ekstrakorporal sirkulasjon.

## Dosering og administrasjon

Langsom intravenøs injeksjon. 1 mg protamin nøytraliserer 100 E heparin. F.eks. 50 mg protamin vil nøytraliserer 5000 E heparin. Hvis større mengder heparin finnes i sirkulasjon, kan ytterligere 50 mg protamin settes intravenøst etter et opphold på minst 10 minutter. Protamin nøytraliserer også fraksjonerte (lavmolekylære) hepariner, men maksimal effekt er ca. 50 % av den antikoagulerende effekten av lavmolekylært heparin.

## Bivirkninger

- Vanlige:* Varmefølelse, rødming og hypotensjon. Hurtig intravenøs injeksjon kan føre til hypotensjon, takykardi og dyspné.
- Potensielt alvorlig:* Har antikoagulant effekt ved store doser, forlenger da trombintiden. Pulmonal hypertensjon, ikke-kardialt lungeødem og alvorlig hypotensjon. Anafylaktiske reaksjoner. Pasienter med kjent allergi mot fisk, som tidligere er blitt behandlet med protaminholdige preparater, infertile menn samt menn som har gjennomgått vaskotomi kan utvikle overfølsomhet.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide er begrenset. *Amming:* Opplysninger vedrørende amming mangler.

### Protaminsulfat LEO Pharma LEO PHARMA (2)

| Form  | Virkestoff/styrke              |        | R.gr. Ref. | Pris   |
|---|--------------------------------|--------|------------|--------|
| Injeksjons-/<br>infusjonsvæske,<br>oppløsning | Protamin: 1400 anti-heparin IE | 5×5 ml | C          | 520,80 |

## L4.4.5. Eculizumab

Publisert: 24.05.2021

### Egenskaper

*Klassifisering:* Rekombinant, humanisert monoklonalt IgG2/4k-antistoff. Tilvirkningsprosessen omfatter spesifikke trinn for virusinaktivering og -fjerning. *Virkningsmekanisme:* Bindes med høy affinitet til humant C5-komplementprotein, slik at spaltning til C5a og C5b hemmes og dannelsen av det terminale komplementkomplekset C5b-9 hindres. Eculizumab opprettholder de tidlige komponentene i komplementaktivering som er nødvendige for opsonisering av mikroorganismer og fjerning av immunkomplekser. Administrering blokkerer ukontrollert terminal komplementaktivering og blokkerer påfølgende komplementmediert intravaskulær hemolyse hos pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) og komplementmediert trombotisk mikroangiopati (TMA) hos pasienter med atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (HUS).

### Farmakokinetikk

*Halveringstid:* Elimineringstid T<sub>1/2</sub> er ca. 11 og 12 dager hos henholdsvis PNH og atypisk HUS. Clearance er ca. 0,3 ml/time/kg og 0,014 liter/time (kroppsvekt 70 kg) hos henholdsvis PNH og atypisk HUS. Steady state anslås å inntreffe etter ca. 49-56 dager hos PNH-pasienter. Plasmautskiftning hos pasienter med atypisk HUS reduserer eculizumabkonsentrasjonen i serum med 50% og elimineringstid T<sub>1/2</sub> til 1,3 timer etter 1 times intervensjon. Tilleggsdosering anbefales derfor i slike tilfeller. *Terapeutisk serumkonsentrasjon:* Farmakodynamisk aktivitet korrelerer direkte med serumkonsentrasjon av eculizumab. Tilnærmet fullstendig blokkade av hemolytisk aktivitet oppnås hos de fleste PNH-pasienter og hos alle pasienter med atypisk HUS ved opprettholdelse av bunnivåer på henholdsvis 35 µg/ml og ca. 50-100 µg/ml. *Metabolisme:* Humane antistoffer nedbrytes ved endocytose i celler i det retikuloendoteliale system. Eculizumab inneholder bare naturlig forekommende aminosyrer og har ingen kjente aktive metabolitter.

### Indikasjoner

Indisert til voksne og barn til behandling av: *Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH).* Holdepunkter for klinisk effekt er demonstrert hos pasienter med hemolyse og klinisk(e) symptom(er) som indikerer høy sykdomsaktivitet, uavhengig av tidligere historie med transfusjoner (se [SPC](#)). *Atypisk hemolytisk-uremisk*

*syndrom* (atypisk HUS, aHUS) (se [SPC](#)). Har også vært brukt med hell ved *katastrofalt antistoffsyndrom* (*off-label*).

Indisert til voksne til behandling av: *Refraktær generalisert myasthenia gravis* (*gMG*) hos pasienter som er positive for antistoffer mot acetylkolinereseptor (AChR) (se ).

## Dosering og administrasjon

- **Voksne pasienter:**
  - PNH 18 år: 4 ukers startfase etterfulgt av vedlikeholdsfase:
    - *Startfase:* 600 mg eculizumab gitt som en 25–45 minutters intravenøs infusjon hver uke de første 4 ukene.
    - *Vedlikeholdsfase:* 900 mg eculizumab gitt som en 25–45 minutters intravenøs infusjon den 5. uken, etterfulgt av 900 mg eculizumab gitt som en 25–45 minutters intravenøs infusjon hver 14.±2 dag (se [SPC](#)).
  - Atypisk HUS og refraktær gMG 18 år: 4 ukers startfase etterfulgt av en vedlikeholdsfase:
    - *Startfase:* 900 mg eculizumab gitt som en 25–45 minutters intravenøs infusjon hver uke de første 4 ukene.
    - *Vedlikeholdsfase:* 1200 mg eculizumab gitt som en 25–45 minutters intravenøs infusjon den 5. uken, etterfulgt av 1200 mg eculizumab gitt som en 25–45 minutters intravenøs infusjon hver 14.±2 dag (se [SPC](#)).
- **Pediatrike pasienter:**
  - PNH eller atypisk HUS med kroppsvekt ≥ 40 kg behandles med de respektive anbefalte voksendoseringene.
  - PNH eller atypisk HUS med kroppsvekt < 40 kg, se tabell i [SPC](#).
  - Refraktær gMG: Eculizumab er ikke undersøkt hos pediatrike pasienter.

## Overdosering

Se G12

## Bivirkninger

Den alvorligste bivirkningen er meningokokksepsis. Vanligste bivirkning hos barn er hodepine. Antistofftiter mot eculizumab er påvist hos 2% av PNH-pasienter og 3% av pasientene med atypisk HUS. Se [SPC](#).

## Kontraindikasjoner

Behandling skal ikke startes ved pågående *Neisseria meningitidis*-infeksjon, hos pasienter som ikke er vaksinert mot *Neisseria meningitidis*, eller som ikke får forebyggende antibiotikabehandling inntil 2 uker etter vaksinerings. Se [SPC](#).

## Graviditet, amming

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling og inntil 5 måneder etter behandling. *Graviditet:* Ingen kliniske data på bruk under graviditet. Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført med eculizumab. Det er kjent at humant IgG passerer placentabarrieren hos mennesker, og det er derfor mulig at eculizumab kan forårsake terminal komplementhemming i fosterets sirkulasjon. Eculizumab skal derfor bare gis til en gravid kvinne hvis strengt nødvendig. *Amming:* Det er ukjent om eculizumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Da mange legemidler og immunglobuliner utskilles i morsmelk, og på grunn av faren for alvorlige bivirkninger hos barn som ammes, bør ammingen avbrytes under behandling og inntil 5 måneder etter behandling. *Fertilitet:* Ingen spesifikke fertilitetsstudier er blitt utført.

## Forsiktighetsregler

Behandlingen gjør pasientene mer utsatt for meningokokkinfeksjon (*Neisseria meningitidis*), og meningokokksykdom forårsaket av alle serogrupper kan oppstå. Tilfeller av alvorlige eller fatale meningokokkinfeksjoner er rapportert ved bruk av eculizumab. Med hensyn til effektiv meningokokkvaksinerings og/eller forebyggende antibiotikabehandling, samt oppfølging, se [SPC](#). PNH-pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på intravaskulær hemolyse, inkl. serumnivåer av LD. Pasienter med atypisk HUS bør overvåkes for TMA ved måling av blodplattell, LD-serumnivå og serumkreatinin. Ved intravaskulær hemolyse/TMA kan dosejustering være nødvendig, innenfor anbefalt doseringsplan med hver 14. ± 2 dag i vedlikeholdsfasen (inntil hver 12. dag). Seponering ved PNH: Tegn og symptomer på alvorlig intravaskulær hemolyse bør følges. Alvorlig hemolyse påvises ved serumnivåer av LD over nivået før behandling, sammen med noe av følgende: >25 % absolutt fall i PNH-klonestørrelse (i fravær av fortykning pga. transfusjon) i løpet av 1 uke, hemoglobin < 5 g/dl eller et fall > 4 g/dl i løpet av 1 uke, angina, endret mental status, 50 % økning i serumkreatinin eller trombose. Overvåking i minst 8 uker for å påvise alvorlig hemolyse og andre reaksjoner. Ved alvorlig hemolyse etter seponering skal følgende prosedyrer/behandlinger vurderes: Blodtransfusjon (erytrocyttkonsentrat (RBC))

eller utskiftingstransfusjon hvis PNH-RBC er >50 % av totale RBC ved flowcytometri, behandling med antikoagulantia, kortikosteroider eller gjenopptatt behandling med eculizumab. **Seponering ved atypisk HUS:** Nøye overvåkning av tegn på alvorlige TMA-relaterte komplikasjoner. Disse kan påvises vha. (i) enten to av følgende eller gjentatte målinger av én av følgende: Reduksjon i blodplattetall 25 % sammenlignet med enten baseline eller høyeste blodplattetall under behandlingen, økning i serumkreatinin 25 % sammenlignet med baseline eller nadir under behandlingen, eller økning i serum-LD 25 % sammenlignet med enten baseline eller nadir under behandlingen, eller (ii) én av følgende: Endring i mental status eller krampeanfallet, angina eller dyspné, eller trombose. Dersom dette oppstår skal gjenoppstart av behandlingen, plasmaferese/-infusjon eller organspesifikke støttende tiltak som dialyse, mekanisk ventilering eller antikoagulantia vurderes. Natriuminnhold: 5 mmol/dose. Må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

## Interaksjoner

Se [SLV interaksjonssøk](#).

## Metodevurdering

**Eculizumab (Soliris).** Legemiddel til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis.

### Soliris Alexion Europe SAS (2)

| Form                                      | Virkestoff/styrke |       | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---|-------------------|-------|-------|------|-----------|
| Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning | Ekulizumab: 10 mg | 30 ml | C     | h    | 53 835,90 |

## L4.4.6. Emicizumab

Publisert: 24.05.2021

### Egenskaper

Emicizumab binder aktivert faktor IX og faktor X for å gjenopprette funksjonen til manglende faktor VIII som er nødvendig for effektiv hemostase. Emicizumab har ingen strukturlikhet eller homolog sekvens med faktor VIII og induserer eller forsterker dermed ikke utviklingen av direkte inhibitorer av faktor VIII. Emicizumab er produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi og ved bruk av cellekulturer. Forebyggende behandling med emicizumab forkorter aPTT og øker rapportert faktor VIII-aktivitet (ved bruk av en kromogen analyse med humane koagulasjonsfaktorer). Disse to farmakodynamiske markørene reflekterer ikke faktisk hemostatisk effekt av emicizumab in vivo (aPTT er for mye forkortet og rapportert faktor VIII-aktivitet kan overestimeres), men gir en relativ indikasjon på den prokoagulerende effekten av emicizumab. Klinisk effekt og sikkerhet, samt immunogenisitet, se [SPC](#).

### Farmakokinetikk

Etter subkutan administrering hos pasienter med hemofili A var halveringstiden for absorpsjon 1,7 dager. Etter intravenøs administrering av 0,25 mg/kg hos friske forsøkspersoner, var total clearance av emicizumab 3,26 ml/kg/dag (dvs. 0,228 l/dag for en voksen som veier 70 kg) og gjennomsnittlig terminal halveringstid var 26,7 dager. Etter subkutane enkeltinjeksjoner hos friske forsøkspersoner var halveringstiden for eliminasjon omtrent 4 til 5 uker.

### Indikasjoner

Profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter i alle aldre med hemofili A med antistoff mot faktor VIII.

### Dosering og administrasjon

Behandling (inkludert rutinemessig profylakse) med bypass-midler (f.eks. aPCC og rFVIIa) skal avsluttes dagen før oppstart med emicizumab. Anbefalt dose er 3 mg/kg én gang per uke de første 4 ukene (startdose), etterfulgt av 1,5 mg/kg én gang per uke (vedlikeholdsdose). Dosen administreres som en subkutan injeksjon.

Pasientens dose (i mg) og volum (i ml) beregnes slik:

- **Startdose** (3 mg/kg) én gang per uke de første 4 ukene: Pasientens kroppsvekt (kg) x dose (3 mg/kg) = total mengde (mg) emicizumab som skal administreres.
- Etterfulgt av en **vedlikeholdsdose** (1,5 mg/kg) én gang per uke fra og med uke 5: Pasientens kroppsvekt (kg) x dose (1,5 mg/kg) = total mengde (mg) emicizumab som skal administreres.

Totalt volum som skal injiseres subkutant beregnes slik:

Total mengde (mg) emicizumab som skal administreres ÷ konsentrasjon i hetteglasset (mg/ml) = totalt volum (ml) som skal injiseres.

Ulike konsentrasjoner (30 mg/ml og 150 mg/ml) skal ikke kombineres til totalt volum som skal administreres. Et større volum enn 2 ml per injeksjon skal ikke administreres.

Emicizumab er ment for langvarig profylaktisk behandling, og det ikke anbefalt å justere doseringen.

Kun til subkutan bruk, se [SPC](#) for detaljer.

For eksempler, spesielle populasjoner mm., se [SPC](#).

## Overdosering

Se G12

Utsiktet overdose kan medføre hyperkoagulerbarhet.

## Bivirkninger

De mest alvorlige bivirkningene rapportert i kliniske studier var trombotisk mikroangiopati (TMA) og trombotiske hendelser, inkludert kavernøs sinustrombose (CST) og overfladisk venetrombose samtidig med hudnekrose. De vanligste bivirkningene rapportert i 10 % av pasientene behandlet med minst én dose var: reaksjoner på injeksjonsstedet (19 %), hodepine (15 %) og artralgi (10 %). Se [SPC](#) for utdypende informasjon og bivirkningstabell.

## Kontraindikasjoner

Se [SPC](#).

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Opplysninger mangler. *Amming:* Ingen klinisk erfaring. *Fertilitet:* Det er ingen data på fertilitet hos mennesker.

## Forsiktighetsregler

Ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Trombotisk mikroangiopati assosiert med emicizumab og aktivert protrombinkompleksskonsentrat.

## Interaksjoner

Se SLV [interaksjonssøk](#). Erfaring tyder på en interaksjon mellom emicizumab og aPCC. Basert på prekliniske forsøk er det en mulighet for hyperkoagulerbarhet med rFVIIa eller FVIII i kombinasjon med emicizumab. Emicizumab øker koagulasjonspotensialet, derfor kan nødvendig dose av koagulasjonsfaktor være lavere enn ved bruk uten emicizumab forebyggende. Det er begrenset erfaring med samtidig administrering av antifibrinolytika med aPCC eller rFVIIa hos pasienter som får emicizumab profylaktisk. Muligheten for trombotiske hendelser bør imidlertid vurderes når antifibrinolytika brukes i kombinasjon med aPCC eller rFVIIa hos pasienter som får emicizumab.

## Metodevurdering

<https://nyemetoder.no/metoder/emicizumab>

### Hemlibra Roche Registration GmbH

**Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!**

| Form                        | Virkestoff/styrke  |        | R.gr. | Ref. | Pris       |
|-----------------------------|--------------------|--------|-------|------|------------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Emicizumab: 30 mg  | 1 ml   | C     | h    | 28 210,90  |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Emicizumab: 150 mg | 0.7 ml | C     | h    | 98 647,70  |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Emicizumab: 150 mg | 0.4 ml | C     | h    | 56 385,60  |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Emicizumab: 150 mg | 1 ml   | C     | h    | 140 909,70 |

## L4.5. Antitrombotiske midler

Publisert: 24.05.2021

### L4.5.1. Hepariner

Publisert: 24.05.2021

#### L4.5.1.1. Ufraksjonert heparin

Publisert: 24.05.2021

##### Egenskaper

Den antikoagulante effekten er umiddelbar in vivo og in vitro. Heparin virker på flere trinn i koagulasjonen. Viktigst er en doseavhengig potensering av den fysiologiske koagulasjonshemmeren antitrombin som hemmer flere av koagulasjonsfaktorene, bl.a. trombin og faktor Xa, men også frigjøring av koagulasjonshemmeren «tissue factor pathway inhibitor» fra karveggen. Heparin tilføres subkutan eller intravenøst.

##### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er 10–20 % ved subkutan tilførsel. Stor variabilitet. Metaboliseres ved binding til karveggenes endotel og ved fagocytose i det retikuloendoteliale system. Metaboliseres sannsynligvis også i leveren ved desulfatisering til inaktiv metabolitt. Utskilles hovedsakelig ved overføring til ekstravaskulært rom. Doseavhengig eliminasjon (viser metningskinetikk); halveringstiden er 60–120 minutter.

##### Indikasjoner

Profylakse mot tromboemboliske tilstander (lavdose). Akutt trombose: dyp venetrombose, lungeembolisme, mural trombose ved akutt hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris, annen akutt arteriell trombose, ev. med systemisk embolisering, hjerteklaffprotese og trombose i svangerskap. Kan vurderes ved hyppige transitoriske iskemiske angrep og hjerneslag under utvikling hos pasienter som bruker platehemmer. Spesielle regimer ved disseminert intravaskulær koagulasjon, ekstrakorporal sirkulasjon, hemodialyse.

##### Dosering og administrasjon

Den antikoagulante effekten varierer fra individ til individ. Økt heparinbehov kan skyldes lavt antitrombin, heparinnøytraliserende akutfaseproteiner, frigjøring av heparinantagonister fra blodplater og/eller kort plasmahalveringstid. Dosen justeres i henhold til effekt på koagulasjonsprøver. Ved behandling av akutt trombose gis heparin som kontinuerlig intravenøs infusjon. Heparineffekten i plasma måles 4–6 timer etter behandlingsstart, senere daglig. Man tilstreber en aktivert partiell tromboplastintid (APTT) svarende til 1,5–2,5 ganger øvre grense for referanseverdien avhengig av APTT-reagens (tilsvarer en plasmakonsentrasjon på 0,3–0,8 E heparin/ml). Ved overgang til peroral antikoagulasjon gis vanlige initialdoser av warfarin. Heparininfusjonen bør gis sammen med warfarin i minst 4–5 døgn og avbrytes først når INR > 2,0 i minst ett døgn.

- **Voksne:** Ufraksjonert heparin brukes i dag nesten bare terapeutisk. Initialdose er 100–150 E/kg kroppsvekt intravenøst etterfulgt av kontinuerlig infusjon av 400 E/kg/døgn til voksne. Lavere dosering (300 E/kg/døgn) hos kvinner over 70 år og ved nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Dosen justeres i henhold til effekt på APTT som skal måles daglig. APTT skal være 1,5–2,5 ganger øvre referansegrense.
- **Barn:** Se [Tabell 1 Dosering av standard heparin til barn](#)
- Til skylling (perifer venekanyle etc.): 100 E hver 12. time

##### Overdosering

Se G12 H (G12.5.8).

##### Bivirkninger

- **Blødning:** Frekvensen er lav ved kontrollert intravenøs infusjon (3–11 % hos pasienter med normal hemostase). Hb bør kontrolleres daglig eller hver annen dag under pågående heparinbehandling. Heparin seponeres ved behandlingstrengende blødning, ev. gis blodtransfusjon. Ved betydelig blødning nøytraliseres heparineffekten ved langsom intravenøs injeksjon av 50 mg protamin (1 mg nøytraliserer 100 IE heparin). Effekten av protamin bekreftes ved delvis eller full normalisering av APTT.
- **Heparinindusert trombocytopeni (HIT):** HIT forekommer hos ca. 1 av 2000 pasienter som behandles med heparin i 5 døgn eller mer. Mekanismen er utvikling av antistoff rettet mot komplekset mellom heparin og platefaktor 4 fra trombocytter. Nyoppståtte trombotiser som følge av HIT kan være arterielle og prognosen er alvorlig. Fallende blodplattetal skal gi mistanke, og fall > 50 % av utgangsverdi uten annen forklaring er diagnostisk. Heparin seponeres hvis blodplattene faller under 100 10<sup>9</sup>/l, og blodplattetallet skal følges



daglig. Hvis det er startet med warfarin og INR har steget til > 1,5, er det som regel tilstrekkelig å intensivere warfarinbehandlingen. Hvis INR er mindre enn 1,5, bør heparin erstattes med et annet antitrombotisk middel, f.eks. argatroban, som er en trombinhemmer og som gis intravenøst. Fondaparinux har også vært vellykket brukt til behandling av HIT. Det foreligger også mange kasus-rapporter vedrørende vellykket behandling med DOAK (dabigatran, apiksaban, edoxaban og rivaroksaban).

Trombektomi kan være aktuelt ved perifer arteriell trombose. Trombolytisk behandling kan være aktuelt, men må vurderes i forhold til trombocytopeni. Ved HIT med kompliserende trombose bør hematolog og karkirurg kontaktes. Avdeling for blodsykdommer ved Oslo universitetssykehus Rikshospitalet, telefon 23 07 00 00, kan kontaktes.

- *Andre bivirkninger:* Anafylaksi (svært sjelden), osteoporose ved langvarig behandling, reversibel alopeci og aldosteronhemning er rapportert. Svært sjeldne hudreaksjoner som kan være alvorlige, f.eks. hudnekrose.

## Graviditet, amming

Passerer ikke placenta eller over i morsmelken. Ansees som trygt å bruke av gravide og ammende. (Se også [Venøs trombose i graviditeten \(T4.6.1.3\)](#).)

## Forsiktighetsregler

Pasienter med latent blødningsfokus (ulcus, nyrestein) behandles med forsiktighet. Unngå intramuskulære injeksjoner og arteriell punksjon i lyske. Pasienter som behandles med heparin, må observeres nøye med henblikk på blødning.

## Kontraindikasjoner

Heparinoverømfintlighet (sjelden). Heparinindusert trombocytopeni (HIT). Nylig eller pågående blødning, inklusive nylig hjerneblødning. Nylige skader og operasjoner i sentralnervesystemet og øyet. Alvorlige koagulasjonsdefekter. Bakteriell endokarditt. Heparinbehandling perioperativt, hos nyopererte pasienter og ved skader/traumer må vurderes i forhold til risiko for trombose og blødning. Forsiktighet anbefales hos pasienter med trombocytopeni (spesielt når trombocytene faller under 40·10<sup>9</sup>/L) og hos pasienter med nedsatt trombocytffunksjon (f.eks. pasienter pasienter som bruker blodplatehemmere). Det samme gjelder pasienter med alvorlig leversvikt eller vitamin K-mangel.

## Kontroll og oppfølging

Dosen justeres i henhold til effekt på APTT (måles daglig; skal være 1,5–2,5 ganger forlenget i forhold til øvre referansegrense for APTT-reagenset). Overdosering: Antidot er protamin.

### Heparin Leo LEO Pharma

| Form                        | Virkestoff/styrke |          | R.gr. | Ref. | Pris   |
|-----------------------------|-------------------|----------|-------|------|--------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Heparin: 100 IE   | 10×10 ml | C     | b    | 303,10 |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Heparin: 5000 IE  | 10×5 ml  | C     | b    | 647,60 |

### Heparin Panpharma PANPHARMA (1)

| Form                        | Virkestoff/styrke |        | R.gr. | Ref. | Pris   |
|-----------------------------|-------------------|--------|-------|------|--------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Heparin: 5000 IE  | 5×5 ml | C     |      | 341,90 |

### Heparin SA Sykehusapotekene HF

| Form                        | Virkestoff/styrke |           | R.gr. | Ref. | Pris |
|-----------------------------|-------------------|-----------|-------|------|------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Heparin: 10 IE    | 10×250 ml | C     |      | –    |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Heparin: 10 IE    | 10×20 ml  | C     |      | –    |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Heparin: 50 IE    | 10×20 ml  | C     |      | –    |

**Heparin SA u/kons** Sykehusapoteket Oslo, Rikshospitalet

| Form                        | Virkestoff/styrke |          | R.gr. | Ref. | Pris |
|-----------------------------|-------------------|----------|-------|------|------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Heparin: 100 IE   | 10x20 ml | C     |      | –    |

**Heparin bichsel u/kons** Bichsel

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form                        | Virkestoff/styrke |         | R.gr. | Ref. | Pris |
|-----------------------------|-------------------|---------|-------|------|------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Heparin: 5000 IE  | 10x1 ml | C     |      | –    |

**Heparin wockhardt u/kons** Wockhardt

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form  | Virkestoff/styrke |         | R.gr. | Ref. | Pris |
|---|-------------------|---------|-------|------|------|
| Injeksjonsvæske/konsentrat til infusjonsvæske | Heparin: 1000 IU  | 10x5 ml | C     |      | –    |

**Heparin-Natrium-5000-ratiopharm** Ratiopharm GmbH

Godkjenningfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form                        | Virkestoff/styrke |          | R.gr. | Ref. | Pris |
|-----------------------------|-------------------|----------|-------|------|------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Heparin: 5000 IE  | 5x0.2 ml | C     |      | –    |

**L4.5.1.2. Fraksjonerte (lavmolekylære) hepariner**

Publisert: 24.05.2021

**Egenskaper**

Fraksjonerte hepariner med gjennomsnittlig molekylvekt 4000–6000 (low molecular weight heparin - LMWH) skiller seg fra ufraksjonert heparin (gjennomsnittlig molekylvekt ca. 15 000) mht. antikoagulant effekt og farmakokinetikk. De inaktiverer faktor Xa analogt med standard heparin, men har mindre effekt på inaktivering av trombin og fører i terapeutiske doser bare til en meget moderat forlengelse av APTT. Effekten på blodplatefunksjonen er også mindre. Forholdet mellom antitrombotisk effekt og risiko for blødning er den samme som for standard heparin. De forskjellige preparater er ikke helt identiske mht. gjennomsnittlig molekylvekt eller antikoagulant effekt. Dette kan ha en viss betydning for antitrombotisk effekt.

**Farmakokinetikk**

Substansenes farmakokinetikk muliggjør effektiv dosering med en eller to injeksjoner i døgnet. Elimineringen viser ikke metningskinetikk. Se for øvrig under de enkelte substansene.

**Indikasjoner**

Tromboseprofylakse ved kirurgi, hjerteinfarkt, hjertesvikt, hjerneslag og indremedisinske pasienter med høy risiko for trombose. Behandling av ustabil angina pectoris, akutt dyp venetrombose og/eller lungeembolisme, sekundærprofylakse (3–6 måneder) hos pasienter etter akutt venøs trombose og kreft. Kan vurderes hos pasienter med akutt iskemisk cerebrovaskulær sykdom som bruker platehemmer. Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon.

**Dosering og administrasjon**

Fraksjonert heparin doseres i forhold til indikasjon. Ved indikasjon for full heparinisering (behandling av venøs trombose m.m.) dosering i forhold til kroppsvekt uten rutinemessig monitorering. Heparinkonsentrasjonen i plasma kan måles som anti-Xa (antifaktor Xa) aktivitet, f.eks. under svangerskap og hos barn. APTT kan ikke brukes for å monitorere behandlingen. Tromboseprofylakse ved elektiv kirurgi bør starte enten kvelden preoperativt, men kan også starte 4-8 t postoperativt.

## Overdosering/blødningskomplikasjoner

Antidot er protamin intravenøst, men protamin opphever ikke effekten fullstendig. 1 mg protamin reduserer anti Xa effekten av 100 E lavmolekylært heparin i plasma til 25–50 %. Ved overdosering er den lange plasmahalveringstiden (i forhold til standard heparin) en ulempe. Gjentatte protamindoser må gis; initialt forsøksvis 50 mg. Se ellers G12 H (G12.5.8).

## Bivirkninger

Som for standard heparin (se [Bivirkninger](#)), men mindre tendens til heparinindusert trombocytopeni, mindre lipolyse og mindre tendens til osteoporose ved langvarig bruk (måneder).

## Graviditet, amming

Passerer ikke placenta eller over i morsmelk. Kan derfor benyttes av gravide og ammende. Se [Venøs trombose i graviditeten \(T4.6.1.3\)](#).

## Forsiktighetsregler

Som for standard heparin. Se [Forsiktighetsregler](#).

## Kontraindikasjoner

Som for standard heparin. Se [Kontraindikasjoner](#).

## Kilder

Fraksjonerte hepariner [Fraksjonerte hepariner](#)

### L4.5.1.2.1. Dalteparin

Publisert: 24.05.2021

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, overdosering/ blødningskomplikasjoner, bivirkninger, interaksjoner og graviditet, amming**, se [Fraksjonerte \(lavmolekylære\) hepariner](#)

## Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er ca. 90 % ved subkutan tilførsel. Bindes i liten grad til akutfaseproteiner og det retikuloendoteliale systemet. Utskilles via nyrene, umetabolisert. Halveringstiden er 3-4 timer gitt subcutant, lenger ved alvorlig redusert nyrefunksjon.

## Dosering og administrasjon

- *Primærprofylakse mot venøs trombose og lungeembolisme ved kirurgi:* Profylakse kan starte pre- eller postoperativt (se ). Dosering er 2500 E en gang i døgnet i 5–7 døgn eller inntil mobilisering. Ved stor risiko for tromboembolisk komplikasjon, spesielt ortopedisk kirurgi gis 5000 E en gang daglig i 7–11 dager. Ved innsetting av totalprotese i hofta eller kne bør en vurdere forlenget profylakse i 28–35 dager.
- *Primærprofylakse mot venøs trombose og lungeembolisme hos indremedisinske pasienter:* 5000 E subkutan en gang daglig i 7–10 dager eller til mobilisering.
- *Behandling av dyp venetrombose og lungeembolisme:* 100 E/kg kroppsvekt hver 12. time eller 200 E/kg hver 24. time. Ved alvorlig trombose og høy blødningsrisiko bør dosering hver 12. time vurderes. Hos pasienter som får langvarig behandling med dalteparin bør man gi full dose dalteparin i 4 uker (100 E/kg × 2 eller 200 E/kg × 1), deretter 150 E/kg × 1 i 3–6 måneder. (Se også [Dyp venetrombose \(DVT\) \(T4.6.1.1\)](#) og [Lungeembolisme \(LE\) \(T4.6.1.2\)](#)). Dosering hos barn:
  - Nyfødte: 150 E/kg hver 12. time
  - Barn > 2 måneder: 100 E/kg hver 12. time
- *Ustabil angina pectoris:* 120 E/kg kroppsvekt hver 12. time.

## Overdosering

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

## Fragmin Pfizer (3)

**Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.**

| Form                        | Virkestoff/styrke   |           | R.gr. | Ref. | Pris |
|-----------------------------|---------------------|-----------|-------|------|------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Dalteparin: 7500 IE | 10×0.3 ml | C     |      | –    |

**Fragmin Pfizer AS**

| Form                        | Virkestoff/styrke            |           | R.gr. | Ref. | Pris     |
|-----------------------------|------------------------------|-----------|-------|------|----------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Dalteparin: 2500 IE          | 25×0.2 ml | C     | b    | 800,10   |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Dalteparin: 2500 IE          | 10×0.2 ml | C     | b    | 341,80   |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Dalteparin: 5000 IE          | 10×0.2 ml | C     | b    | 524,30   |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Dalteparin: 5000 IE          | 25×0.2 ml | C     | b    | 1 256,40 |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Dalteparin: 7500 IE          | 10×0.3 ml | C     | b    | 803,40   |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Dalteparin: 10000 IE         | 5×0.4 ml  | C     | b    | 511,60   |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Dalteparin: 10000 IE anti-Xa | 10 ml     | C     | b    | 925,70   |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Dalteparin: 12500 IE         | 5×0.5 ml  | C     | b    | 619,60   |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Dalteparin: 15000 IE         | 5×0.6 ml  | C     | b    | 729,60   |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Dalteparin: 18000 IE         | 5×0.72 ml | C     | b    | 858,20   |

**Fragmin Orifarm AS**

| Form                        | Virkestoff/styrke   |           | R.gr. | Ref. | Pris   |
|-----------------------------|---------------------|-----------|-------|------|--------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Dalteparin: 7500 IE | 10×0.3 ml | C     | b    | 803,40 |

**L4.5.1.2.2. Enoksaparin**

Publisert: 24.05.2021

Vedrørende **egenskaper, indikasjoner, overdosering/ blødningskomplikasjoner, bivirkninger, interaksjoner** og **graviditet, amming**, se [Fraksjonerte \(lavmolekylære\) hepariner](#)

**Farmakokinetikk**

Biotilgjengeligheten er opptil 100 % ved subkutan tilførsel. Metaboliseres i leveren ved desulfatisering og depolymerisering. Svakt aktive metabolitter. Utskilles via nyrene. Halveringstiden er 5–7 timer.

**Dosering og administrasjon**

Enoksaparin 1 mg tilsvarer 100 E anti-Xa (= 100 IU).

- *Primærprofylakse mot venøs trombose og lungeembolisme ved kirurgi:* Profylakse kan starte pre- eller postoperativt (se ). Dosering er 2000 IU (20 mg) subkutan én gang i døgnet i 7–10 dager eller inntil mobilisering.  
Ved stor risiko for tromboembolisk komplikasjon, spesielt ortopedisk kirurgi gis 4000 IU (40 mg) én gang daglig i 7–11 dager. Ved innsetting av totalprotese i hofta eller kne bør en vurdere forlenget profylakse i 28–35 dager.
- *Primærprofylakse mot venøs trombose og lungeembolisme hos indremedisinske pasienter:* 4000 IU (40 mg) subkutan i 7–10 dager eller til mobilisering.
- *Behandling av dyp venetrombose og lungeembolisme:* 100 IU (1 mg)/kg kroppsvekt hver 12. time, alternativt 150 IU (1,5 mg)/kg kroppsvekt hver 24. time. Ved alvorlig trombose og blødningsrisiko bør dosering hver 12. time vurderes. (Se også [Dyp venetrombose \(DVT\) \(T4.6.1.1\)](#) og [Lungeembolisme \(LE\) \(T4.6.1.2\)](#).)  
Dosering hos barn:
  - Nyfødte: 170 IU (1,7 mg)/kg hver 12. time
  - Barn > 2 måneder: 100 IU (1,0 mg)/kg hver 12. time

- *Ustabil angina pectoris*: 100 IU (1 mg)/kg kroppsvekt hver 12. time.

## Overdosering

Se G12 E (G12.5.5).

## Forsiktighetsregler

Det er sendt ut eget [Kjære helsepersonell-brev](#) (2017) om oppdatering av styrkeangivelse og doseringsregimer ved dyp venetrombose (DVT) / lungeemboli, samt ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

### Klexane 2care4 ApS

| Form                        | Virkestoff/styrke    |           | R.gr. | Ref. | Pris   |
|-----------------------------|----------------------|-----------|-------|------|--------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Enoksaparin: 2000 IU | 10×0.2 ml | C     | b    | 238,30 |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Enoksaparin: 4000 IU | 10×0.4 ml | C     | b    | 395,20 |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Enoksaparin: 6000 IU | 10×0.6 ml | C     | b    | 514,40 |

### Klexane Sanofi-aventis Norge (3)

| Form                        | Virkestoff/styrke     |           | R.gr. | Ref. | Pris     |
|-----------------------------|-----------------------|-----------|-------|------|----------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Enoksaparin: 2000 IU  | 10×0.2 ml | C     | b    | 238,30   |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Enoksaparin: 2000 IU  | 10×0.2 ml | C     | b    | 238,30   |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Enoksaparin: 12000 IU | 10×0.8 ml | C     | b    | 1 038,10 |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Enoksaparin: 30000 IU | 3 ml      | C     | b    | 298,60   |

### Klexane Sanofi-aventis Norge AS (1)

| Form                        | Virkestoff/styrke     |           | R.gr. | Ref. | Pris     |
|-----------------------------|-----------------------|-----------|-------|------|----------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Enoksaparin: 4000 IU  | 10×0.4 ml | C     | b    | 395,20   |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Enoksaparin: 4000 IU  | 10×0.4 ml | C     | b    | 395,20   |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Enoksaparin: 6000 IU  | 10×0.6 ml | C     | b    | 514,40   |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Enoksaparin: 6000 IU  | 10×0.6 ml | C     | b    | 514,40   |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Enoksaparin: 8000 IU  | 10×0.8 ml | C     | b    | 602,20   |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Enoksaparin: 8000 IU  | 10×0.8 ml | C     | b    | 602,20   |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Enoksaparin: 10000 IU | 10×1 ml   | C     | b    | 694,-    |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Enoksaparin: 10000 IU | 10×1 ml   | C     | b    | 694,-    |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Enoksaparin: 15000 IU | 10×1 ml   | C     | b    | 1 140,80 |

### L4.5.1.3. Fondaparinuks

Publisert: 24.05.2021

#### Egenskaper

Fondaparinuks er en syntetisk, selektiv hemmer av aktivert faktor X (Xa). Det inneholder en spesifikk pentasakkaridsekvens i ufraksjonert heparin som danner et kompleks med, og induserer en konformasjonsendring i, antitrombin og som derved øker antitrombinets hemning av faktor Xa ca. 300 ganger. Etter hemningen av faktor Xa frisettes fondaparinuks og kan inngå i ny kompleksdannelse med antitrombin. Fondaparinuks hemmer ikke trombin og har ingen effekt på blodplater. I profylaktiske doser påvirkes ikke APTT eller protrombintid/INR.

#### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er 100 % ved subkutan tilførsel. Utskilles via nyrene, 50–80 % umetabolisert. Halveringstiden er 17–21 timer, lenger hos eldre og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

#### Indikasjoner

Profylakse mot venøs trombose ved kirurgiske inngrep; abdominalkirurgi med antatt høy risiko for trombose og større ortopediske inngrep på hofter/hofteledd og kneledd. Forebygging av venøs trombose hos voksne som er vurdert til å ha høy risiko for VTE og som er immobilisert grunnet akutt sykdom som hjertesvikt og/eller akutte respiratoriske forstyrrelser, og/eller akutte infeksjoner eller inflammatoriske sykdommer. Behandling av voksne med akutt symptomatisk spontan overfladisk venetrombose av underekstremitetene uten samtidig dyp venetrombose. Fondaparinuks har forsøksvis vært benyttet til behandling av heparinindusert trombocytopeni (HIT).

#### Dosering og administrasjon

Anbefalt profylaktisk dosering 2,5 mg subkutan på abdomen én gang daglig; første dose gis tidligst 6 timer etter avsluttet operasjon.

#### Bivirkninger

Trombocytopeni. Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet kan forekomme. Allergiske/anafylaktiske reaksjoner (sjelden). Komponenter i preparatet inneholder lateks som kan gi alvorlig reaksjon hos sensitive personer, inkludert personer som håndterer preparatet.

#### Graviditet, amming

Erfaring med bruk hos gravide og ammende mangler.

#### Forsiktighetsregler

Legemidler som kan øke blødningsrisikoen bør generelt ikke gis samtidig, se interaksjoner. Eldre, pasienter med kroppsvekt < 50 kg og pasienter med nyresvikt har økt blødningsrisiko.

#### Kontraindikasjoner

Pågående blødning. Generell hemostasedefekt (trombocytter < 100·10<sup>9</sup>/l, kjent koagulasjonsdefekt, høy INR pga. warfarin). Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/minutt). Ukontrollert hypertensjon. Bakteriell endokarditt. Epiduralkateter. Heparinindusert trombocytopeni (HIT) (men fondaparinuks er også brukt til behandling av HIT – se over). Skal ikke gis intramuskulært.

#### Kontroll og oppfølging

Kontroll av koagulasjonsprøver unødvendig ved profylaktisk bruk. Ved indikasjon for etterfølgende behandling med vitamin K-antagonist skal INR ha vært i terapeutisk område i 1 døgn før seponering. Blodplater bør telles før og etter behandling.

**Arixtra** Mylan IRE Healthcare Limited

| Form                        | Virkestoff/styrke     |           | R.gr. Ref. | Pris   |
|-----------------------------|-----------------------|-----------|------------|--------|
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Fondaparinuks: 2.5 mg | 10×0.5 ml | C          | 501,70 |

### L4.5.1.4. Organo-heparinoid

Publisert: 24.05.2021

#### Egenskaper

Lokaltvirkende antikoagulant. Koagulasjons- og inflammasjonshemmende effekt. Ved lokal applikasjon på hud/slimhinner oppnås ikke systemiske effekter.

#### Indikasjoner

Infusjonstromboflebitt, overflattisk flebitt, forsøksvis ved tromboserte hemoroider.

#### Dosering og administrasjon

3–5 cm salve påsmøres × 1–2.

#### Overdosering

Se G12 O (G12.5.15).

#### Bivirkninger

Kontaktdermatitt kan forekomme.

#### Graviditet, amming

Ingen holdepunkter for skadelige effekter ved bruk av salven under graviditet og amming.

#### Kontraindikasjoner

Må ikke brukes på rifter eller åpne sår, i øyne eller på slimhinner.

#### Hirudoid Stada Arzneimittel AG

| Form  | Virkestoff/styrke                |      | R.gr. | Ref. | Pris |
|-------|----------------------------------|------|-------|------|------|
| Salve | Mukopolysakkaridpolysulfat: 3 mg | 40 g | F     |      | –    |

## L4.5.2. Direkte trombinhemmere

Publisert: 24.05.2021

### L4.5.2.1. Dabigatran

Publisert: 24.05.2021  
Sist endret: 22.06.2021

#### Egenskaper

Dabigatran er en selektiv, kompetitiv og reversibel direkte hemmer av koagulasjonsfaktor IIa (trombin). Hemmer både fritt trombin, trombin bundet til fibrin og trombinindusert plateaggregasjon.

#### Farmakokinetikk

Dabigatran eteksilat er en prodrug uten farmakologisk aktivitet. Omdannes i plasma og lever til dabigatran som er den aktive formen. Utskilles hovedsakelig renalt uten metabolismering (ca. 85 %).

*Absorpsjon:* Absolutt biotilgjengelighet for dabigatran ca. 6,5%. Absorpsjonen postoperativt er relativt langsom sammenlignet med friske individer og viser en jevn plasmakonsentrasjonstidskurve uten høye topper. Cmax oppnås 6 timer etter administrering i postoperativ periode. Langsom og forsinket absorpsjon forekom vanligvis bare på operasjonsdagen. De påfølgende dager er dabigatranabsorpsjonen rask og Cmax oppnås etter 2 timer. Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten av dabigatran, men forlenger tiden til Cmax med 2 timer. Peroral biotilgjengelighet kan øke med 75% etter en enkeltdose og 37% ved steady state, hvis kapselinnholdet inntas alene uten kapselskallet. *Halveringstid:* Plasmakonsentrasjonen av dabigatran viser et biexponentielt fall med gjennomsnittlig terminal t1/2 på 11 timer hos friske, eldre, og ca. 12-14 timer etter multiple doser. T1/2 er doseuavhengig og forlenget ved nedsatt nyrefunksjon.

#### Indikasjoner

Forebygging av venøs tromboembolisme hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi.

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebygging av residiverende DVT og LE hos voksne. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer med én eller flere av følgende risikofaktorer: tidligere slag eller TIA, symptomatisk hjertesvikt > NYHA klasse 2, alder 75 år, diabetes eller hypertensjon

*Reiseprofylakse: (off label).* Mot DVT/LE. Ved flyreiser over ca. 4 timer hos høyrisikoindivider 75 (ev. 110) mg x 1, 0 - 2 timer før flyavgang avhengig av forventet flytid. For Cmax og t1/2, se Farmakokinetikk over og ev. [SPC](#).

## Dosering og administrasjon

*Forebygging av venøs tromboembolisme etter gjennomgått elektiv hoft- eller kneprotesekirurgi:* 220 mg x 1.

- Redusert dose hos pasienter > 75 år og hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (Clcr 30–50 ml/min): 150 mg x 1. Dosereduksjon til 150 mg x 1 anbefales også ved samtidig bruk av amiodaron eller verapamil.
- Peroral behandling bør starte innen 1–4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med halv dose og fortsette med full dose. Start av behandling utsettes hvis hemostase ikke er etablert. Behandlingsvarighet etter større hoftedeledskirurgi: 28–35 dager. Behandlingsvarighet etter større kneleddskirurgi: 10 dager.

*Behandling av akutt DVT/LE og forebygging av residiverende DVT/LE*

- Initialt lavmolekylært heparin i standard dose i minst 5 døgn. Deretter kan pasienten starte med dabigatran 150 mg x 2 som monoterapi. Behandlingslengde avhenger av type trombose og risiko for blødning.

*Profylaktisk ved ikke-valvulær atrieflimmer med risikofaktor(er):* 150 mg x 2.

- Redusert dose til pasienter > 80 år og til pasienter som samtidig bruker verapamil: 110 mg x 2.
- Redusert dose (110 mg x 2) vurderes til pasienter med økt blødningsrisiko (pasienter > 75 år, pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (Clcr 30–50 ml/minutt), gastritt, øsofagitt, gastroøsofageal reflukssykdom eller ved inntak av ASA, klopido-grel eller NSAIDs).
- Ved moderat nedsatt nyrefunksjon og samtidig bruk av verapamil, bør det vurderes å redusere dosen til 75 mg x 1.

*Pediatisk populasjon:* Legemidlet anbefales ikke til pasienter < 18 år grunnet manglende data om effekt og sikkerhet.

## Overdosering

Se G12 [D](#) (G12.5.4) samt [Blødningskomplikasjoner](#) under.

## Overgang fra vitamin K-antagonist til dabigatran

Dabigatran kan påbegynnes når INR er < 2.

## Overgang fra dabigatran til vitamin K-antagonist

Tidspunktet for start av vitamin K-antagonist basert på kreatininclearance tilpasses på følgende måte:

- a) kreatininclearance 50 ml/min, vitamin K-antagonist kan startes 3 dager før seponering av dabigatran
- b) kreatininclearance 30–< 50 ml/min, vitamin K-antagonist kan startes 2 dager før seponering av dabigatran

Dabigatran kan medvirke til økt INR. INR bør ikke måles før dabigatran er seponert i minst 2 dager.

## Bivirkninger

Den hyppigste bivirkningen er blødning. Magesmerter, kvalme, diaré og dyspepsi er vanlige bivirkninger. Mindre vanlige er trombocytopeni, økte leverenzymmer, utslett, pruritus og GERD. Bronkospasme og urikaria er rapportert.

## Graviditet, amming

Erfaring med bruk hos gravide og ammende mangler.

## Forsiktighetsregler

Brukes med forsiktighet ved økt risiko for blødning samt ved samtidig behandling med andre legemidler som påvirker hemostasen. Forsiktighet må utvises ved leversykdom. Klinisk erfaring fra pasientgruppen med forhøyede leverenzymmer > 2 ganger øvre normalverdi er ikke tilgjengelig.

Nedsatt nyrefunksjon, alder 75 år, lav eller høy kroppsvekt (< 50 kg eller > 110 kg) eller samtidig behandling med sterke P-glykoprotein-hemmere (f.eks. amiodaron eller verapamil) er faktorer som er forbundet med økt



plasmanivå av dabigatran. Blødningsrisikoen kan også være økt hos pasienter som samtidig behandles med selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI).

**Nedsatt nyrefunksjon og pasienter > 75 år:** Før behandlingen startes, må nyrefunksjonen vurderes ved å beregne kreatininclearance for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Clcr < 30 ml/minutt). Nyrefunksjonen må undersøkes minst 1 gang årlig, hyppigere ved behov (ved f.eks. hypovolemi, dehydrering og bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen).

#### **DOAK er ikke anbefalt hos pasienter med antifosfolipidsyndrom :**

- ?! DOAK er ikke anbefalt til pasienter med APS, dette gjelder særlig høyriskopasienter (de som har testet positivt for alle tre antifosfolipidtestene – lupus-antikoagulant, antikardiolipin antistoff og anti-beta2-glykoprotein I antistoff).
- ?! Vurder om behandling fortsatt er hensiktsmessig for pasienter med APS som behandles med DOAK for å forebygge tromboemboliske hendelser, særlig hos høyriskopasienter, og vurder bytte til en vitamin K-antagonist.
- ?! Se SLV sikkerhetsinformasjon - [Kjære helsepersonell 18052019](#) og [kommentarartikkel](#) med nyttige råd.

#### **Kontraindikasjoner**

- ?! Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Clcr < 30 ml/min).
- ?! Nedsatt leverfunksjon.
- ?! Klinisk signifikant aktiv blødning.
- ?! Graviditet og amming.
- ?! Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol og takrolimus.
- ?! Pasienter med kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling med warfarin.

#### **Kontroll og oppfølging**

*Monitorering* av antikoagulasjonseffekten er normalt ikke nødvendig, men kan likevel være aktuelt i visse situasjoner. Metoder for å måle antikoagulasjonseffekten er etablert ved Oslo universitetssykehus og er under etablering ved andre sykehus. Metoder for måling av plasmakonsentrasjonen, se [Farmakologiportalen](#).

#### **Blødningskomplikasjon**

Idarusizumab ([Idarusizumab](#) (Praxbind)) er godkjent spesifikk antidot mot dabigatran og reverserer den antikoagulerende effekten innen 5 minutter etter injeksjon/infusjon. Indikasjon for idarusizumab er når rask reversering av den antikoagulerende effekt av dabigatran eteksilate er påkrevet i forbindelse med akutt kirurgi/prosedyrer og/eller livstruende eller ukontrollerte blødninger.

Alvorlige eller livstruende blødninger skal behandles etter vanlige retningslinjer (kirurgisk hemostase om mulig, ev blodtransfusjon og transfusjon av friskt, frossent plasma).

Administrasjon av aktivert protrombinkompleksskonsentrat (50-80 E/kg) eller protrombinkompleksskonsentrat (30-50 E/kg) bør vurderes, spesielt dersom antidot ikke er tilgjengelig. Spesialistoppgave. Se G12.

Blødning under behandling med direkte virkende perorale antikoagulantia (DOAK) (T4.5.5)

#### **Pradaxa** Boehringer Ingelheim International GmbH

| Form         | Virkestoff/styrke  |            | R.gr. | Ref. | Pris     |
|--------------|--------------------|------------|-------|------|----------|
| Kapsel, hard | Dabigatran: 75 mg  | 60×1 stk   | C     | b    | 767,70   |
| Kapsel, hard | Dabigatran: 110 mg | 60×1 stk   | C     | b    | 767,70   |
| Kapsel, hard | Dabigatran: 110 mg | 3×60×1 stk | C     | b    | 2 230,70 |
| Kapsel, hard | Dabigatran: 150 mg | 60×1 stk   | C     | b    | 767,70   |
| Kapsel, hard | Dabigatran: 150 mg | 3×60×1 stk | C     | b    | 2 230,70 |

#### **L4.5.2.2. Bivalirudin**

Publisert: 24.05.2021

#### **Generell informasjon**

Bivalirudin (Angiox®, Angiomax®) er pt. ikke allment tilgjengelig i Norge, men virkestoffomtalen er tatt inn på oppfordring, da norske pasienter og turister behandlet i utlandet har fått dette.

## Egenskaper

Bivalirudin er en direkte og spesifikk trombinhemmer. Det bindes både til fritt sirkulerende og til koagelbundet trombin og hemmer trombinets trombotiske effekter.

## Farmakokinetikk

Responstiden er 2 minutter etter intravenøs bolus. Effekten varer ca. 2 timer. Metaboliseres av proteaser i blodet og i nyrene til aminosyrer. Utskilles via nyrene, ca. 20 % umetabolisert. Halveringstiden er ca. 25 minutter.

## Indikasjoner

Antikoagulasjonsbehandling til pasienter med akutt koronarsyndrom (ustabil angina/non-ST-segmentelevation myokardinfarkt (UA/NSTEMI)) planlagt for øyeblikkelig eller tidlig perkutan koronar intervensjon (PCI). Antikoagulasjonsbehandling ved PCI inklusive pasienter med tidligere HIT diagnose (gjelder også ved åpen hjertekirurgi). Bivalirudin skal brukes sammen med acetylsalisylsyre og klopidogrel. Kan brukes sammen med glykoprotein IIb/IIIa antagonister.

## Dosering og administrasjon

Anbefalt dosering ved akutt koronarsyndrom er intravenøs bolusdose på 0,1 mg/kg kroppsvekt umiddelbart fulgt av intravenøs infusjon med 0,25 mg/kg kroppsvekt/time i inntil 72 timer. Dersom pasienten skal videre til PCI gis ytterligere en bolusdose på 0,5 mg/kg, og infusjonen økes til 1,75 mg/kg som gis minst under hele inngrepet. Etter inngrepet kan infusjonen reduseres til 0,25 mg/kg og gis over 4–12 timer avhengig av klinisk indikasjon. Ved planlagt PCI uten forutgående behandling gis en intravenøs bolusdose på 0,75 mg/kg kroppsvekt umiddelbart fulgt av en intravenøs infusjon med en infusjonshastighet på 1,75 mg/kg kroppsvekt/time, som gis minst under hele inngrepet. Infusjonen kan fortsette i opptil 4 timer etter PCI dersom klinisk nødvendig. Ved redusert nyrefunksjon skal dosen reduseres ved høy dosering. Se spesiallitteratur. Forsiktighet bør utvises hos eldre pga. aldersrelatert reduksjon av nyrefunksjonen. Den arterielle innføringsshylsen kan fjernes 2 timer etter at infusjonen er avbrutt.

## Bivirkninger

Hovedbivirkningen er blødning, og risikoen øker ved samtidig administrering av andre antitrombotiske midler. Mindre blødninger forekommer ofte, og først og fremst på injeksjonsstedet. Trombocytopeni, hypotensjon, bradykardi, allergisk reaksjon.

## Graviditet, amming

Erfaring med bruk hos gravide og ammende mangler.

## Kontraindikasjoner

Aktiv blødning eller økt blødningsrisiko pga. forstyrrelser i hemostasen og/eller irreversible koagulasjonsforstyrrelser. Alvorlig, ukontrollert hypertensjon og subakutt bakteriell endokarditt. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/minutt) eller dialyseavhengige pasienter.

## Kontroll og oppfølging

ACT (activated clotting time) kan brukes for å bestemme bivalirudinaktiviteten. Se [SPC](#).

## L4.5.2.3. Argatroban

Publisert: 24.05.2021

## Egenskaper

Meget selektiv, reversibel hemmer av trombin med lav molekylvekt som hemmer både fritt og fibrinbundet trombin. Har antikoagulant effekt uavhengig av antitrombin og hemmer fibrindannelse og aktivering av koagulasjonsfaktorene V, VIII og XIII, koagulasjonshemmeren protein C og plateaggregasjon.

## Farmakokinetikk

Metaboliseres i lever, og det meste (> 2/3) skilles ut i galle. Metabolismen er ikke klarlagt. Halveringstiden er 50–60 minutter.

## Indikasjoner

Antikoagulering hos voksne pasienter med heparinindusert trombocytopeni type II (HIT type II) som behøver parenteral antitrombotisk behandling.

## Dosering og administrasjon

Heparinbehandling må stoppes forut for behandlingen, og en APTT-verdi bør måles som utgangspunkt for videre behandling. Startdosen hos voksne pasienter uten nedsatt leverfunksjon er 2 µg/kg/minutt administrert ved

kontinuerlig infusjon. Etter 1–3 timer oppnås likevektsverdier for argatroban. APTT bør måles første gang 2–3 timer etter oppstart og deretter minst en gang daglig. Argatrobadosen bør justeres slik at APTT er forlenget 1,5–3 ganger øvre referansegrense.

### Bivirkninger

Blødning, risikoen øker ved samtidig administrering av andre antitrombotiske midler. Mindre blødninger forekommer ofte, først og fremst på injeksjonsstedet.

### Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* Overgang til morsmelk er ukjent. Kort halveringstid og lav biotilgjengelighet tilsier at amming kan gjenopptas ca. 5 timer etter avsluttet infusjon.

### Kontraindikasjoner

Ukontrollert blødning. Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### Novastan Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH

| Form                                      | Virkestoff/styrke  |        | R.gr. Ref. | Pris     |
|---|--------------------|--------|------------|----------|
| Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning | Argatroban: 100 mg | 2.5 ml | C          | 4 116,30 |

## L4.5.3. Direkte faktor Xa-hemmere

Publisert: 24.05.2021

Direkte faktor Xa hemmere virker ved å hemme koagulasjonsfaktor Xa direkte og uavhengig av antitrombin. Felles for faktor Xa hemmere:

- *Monitorering* av antikoagulasjonseffekten er normalt ikke nødvendig, men kan likevel være aktuelt i akutte situasjoner. Metoder for å måle antikoagulasjonseffekten er etablert ved Oslo universitetssykehus og under etablering ved andre sykehus. Metoder for måling av plasmakonsentrasjonen er etablert ved Diakonhjemmets sykehus.
- *Antidoter* finnes ikke, men er under utvikling. Alvorlige eller livstruende blødninger skal behandles etter vanlige retningslinjer (kirurgisk hemostase om mulig, ev blodtransfusjon og transfusjon av friskt, frossent plasma). Ved alvorlig eller livstruende blødning som ikke kan kontrolleres ved disse metodene, bør administrasjon av protrombinkompleksskonsentrat (30–50 E/kg) vurderes. Spesialistoppgave. Se også G12.
- Blødning under behandling med direkte virkende perorale antikoagulantia (DOAK) (T4.5.5)

### Aktuelle netressurser

For mer informasjon se *Informasjon om de perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban* utarbeidet av Helsedirektoratet og *Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse* utarbeidet av Norsk Selskap for Trombose og Hemostase:

- <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-warfarin-og-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban>
- [www.blodfortynnende.no](http://www.blodfortynnende.no)

### L4.5.3.1. Apiksaban

Publisert: 24.05.2021

#### Egenskaper

Potent, reversibel, direkte og meget selektiv aktiv hemmer av faktor Xa. Krever ikke antitrombin for antitrombotisk aktivitet. Hemmer fritt og trombebundet faktor Xa og protrombinaseaktivitet. Den har ingen direkte effekter på blodplateaggregasjon, men hemmer indirekte trombinindusert blodplateaggregasjon.

#### Farmakokinetikk

Biotilgjengelighet er ca. 50 %. Maksimal konsentrasjon (C<sub>max</sub>) 3–4 timer etter tablettinntak. Metaboliseres i hovedsak via CYP3A4/5 med mindre bidrag fra CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2J2. Ca. 25 % utskilles som metabolitter, mesteparten i avføringen. Utskillelse via nyrene står for ca. 27 % av total clearance. Utskilles også via galle og direkte fra tarmen. Halveringstid er ca. 12 timer, men forlenges av alvorlig nyresvikt.

## Indikasjoner

Forebygging av venøs trombose hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebyggelse av residiverende DVT og LE hos voksne. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller TIA, alder  $\geq$  75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse II).

## Dosering og administrasjon

- ?! *Forebygging av venøs tromboembolisme etter gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi:* 2,5 mg peroralt 2 ganger daglig. Første dose bør tas 12 til 24 timer etter kirurgisk inngrep. Anbefalt behandlingsvarighet: 32–38 dager hos pasienter som har gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi og 10–14 dager hos pasienter som har gjennomgått kneprotesekirurgi. Ikke til pasienter  $<$  18 år grunnet manglende data om effekt og sikkerhet.
- ?! *Behandling av akutt DVT/LE:* 10 mg peroralt 2 ganger daglig i 10 dager, deretter dosereduksjon til 5 mg peroralt 2 ganger daglig. Behandlingslengde avhenger av type trombose og risiko for blødning.
- ?! *Forebyggelse av residiverende DVT/LE:* 2,5 mg peroralt 2 ganger daglig. Etter akutt trombose vil pasienten normalt ha fått 5 mg peroralt 2 ganger daglig i 3–6 måneder før dosen eventuelt reduseres til 2,5 mg peroralt 2 ganger daglig.
- ?! *Profylaktisk ved ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med risikofaktor(er):* 5 mg peroralt 2 ganger daglig. Dosereduksjon til 2,5 mg to ganger daglig anbefales for pasienter med minst to av følgende karakteristika: alder  $\geq$  80 år, kroppsvekt  $\geq$  60 kg, eller serum-kreatinin  $\geq$  133  $\mu$ mol/l. Pasienter med kreatininclearance 15–29 ml/min bør også bruke 2,5 mg to ganger daglig. Dersom pasienten glemmer en dose, tas tablettene umiddelbart, og behandlingen 2 ganger daglig fortsettes som tidligere.
- ?! *Pediatrik populasjon:* Legemidlet anbefales ikke til pasienter  $<$  18 år grunnet manglende data om effekt og sikkerhet.

## Overgang fra vitamin K-antagonist til apiksaban

Behandling med warfarin eller annen vitamin K-antagonist seponeres, og apiksaban igangsettes når INR er  $<$  2,0.

## Overgang fra apiksaban til vitamin K-antagonist

Behandling med apiksaban fortsettes i minst 2 dager etter oppstart av behandling med vitamin K-antagonist. Etter 2 dagers samtidig administrering av apiksaban med vitamin K-antagonist tas en INR-prøve før neste planlagte dose av apiksaban. Samtidig administrering av apiksaban og vitamin K-antagonist fortsettes inntil INR er  $\geq$  2,0.

## Overdosering/blødning

Overdosering øker risikoen for blødningskomplikasjon. Alvorlig eller livstruende blødning behandles i samsvar med retningslinjene over. Se G12 A (G12.5.1).

## Bivirkninger

Vanlige bivirkning er anemi, blødninger, kontusjoner og kvalme. Mindre vanlige bivirkninger er trombocytopeni, allergiske reaksjoner og økning i leverfunksjonsverdier.

### Blødning under behandling med direkte virkende perorale antikoagulantia (DOAK) (T4.5.5)

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. Se også G7 A (G7.1.1). *Amming:* Erfaring med bruk hos ammende mangler.

## Forsiktighetsregler

Brukes med forsiktighet hos pasienter med økt blødningsrisiko og ved samtidig behandling med legemidler som påvirker hemostasen, f.eks. ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), acetylsalisylsyre, blodplateaggregasjonshemmere eller andre antitrombotiske midler. Til pasienter med risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom kan profylaktisk behandling vurderes. Det er begrenset erfaring ved bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag hos pasienter som bruker apiksaban. Legemidlet bør seponeres minst 48 timer før elektiv kirurgi ved moderat eller høy risiko for blødning og minst 24 timer før elektiv kirurgi ved lav risiko for blødning. Innlagt epidural eller intratekalkateter må fjernes minst 5 timer før første dose av apiksaban. Bør brukes med forsiktighet av pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Anbefales ikke brukt hos pasienter som har mekanisk hjerteklaff og/eller som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika eller HIV-proteasehemmere grunnet fare for økt blødningsrisiko (se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#)).

**DOAK er ikke anbefalt hos pasienter med antifosfolipidsyndrom :**

- ?! DOAK er ikke anbefalt til pasienter med APS, dette gjelder særlig høyriskopasienter (de som har testet positivt for alle tre antifosfolipidtestene – lupus-antikoagulant, antikardiolipin antistoff og anti-beta2-glykoprotein I antistoff).
- ?! Vurder om behandling fortsatt er hensiktsmessig for pasienter med APS som behandles med DOAK for å forebygge tromboemboliske hendelser, særlig hos høyriskopasienter, og vurder bytte til en vitamin K-antagonist.
- ?! Se SLV sikkerhetsinformasjon - [Kjære helsepersonell 18052019](#) og [kommentarartikkel](#) med nyttige råd.

**Kontraindikasjoner**

Klinisk signifikant aktiv blødning. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 15 ml/minutt).

**Kontroll og oppfølging**

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#)

**Eliquis Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG (1)**

| Form    | Virkestoff/styrke |           | R.gr. | Ref. | Pris     |
|---------|-------------------|-----------|-------|------|----------|
| Tablett | Apiksaban: 2.5 mg | 20 stk    | C     | b    | 293,90   |
| Tablett | Apiksaban: 2.5 mg | 10 stk    | C     | b    | 165,10   |
| Tablett | Apiksaban: 2.5 mg | 60×1 stk  | C     | b    | 805,70   |
| Tablett | Apiksaban: 2.5 mg | 168 stk   | C     | b    | 2 190,60 |
| Tablett | Apiksaban: 5 mg   | 14 stk    | C     | b    | 216,60   |
| Tablett | Apiksaban: 5 mg   | 28 stk    | C     | b    | 396,90   |
| Tablett | Apiksaban: 5 mg   | 100×1 stk | C     | b    | 1 318,60 |
| Tablett | Apiksaban: 5 mg   | 56 stk    | C     | b    | 754,40   |
| Tablett | Apiksaban: 5 mg   | 168 stk   | C     | b    | 2 190,60 |

**L4.5.3.2. Rivaroksaban**

Publisert: 24.05.2021  
Sist endret: 06.09.2021

**Egenskaper**

Selektiv hemmer av koagulasjonsfaktor Xa. Hemmer ikke trombin (aktivert faktor II), og det er ikke påvist effekt på blodplater.

**Farmakokinetikk**

Biotilgjengelighet 80–100 %. Ca. 65 % metaboliseres, resten utskilles uendret renalt. Halveringstid 5-9 timer hos unge og 11-13 timer hos eldre. Adsorpsjonen øker betydelig ved samtidig matinntak.

**Indikasjoner**

- **2,5 mg:** Rivaroksaban, administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA) alene, eller sammen med ASA og klopido-rel eller tiklopidin, er indisert til forebygging av aterosklerotiske hendelser hos voksne pasienter etter hendelser med akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkører for hjertet (se pkt. [SPC 4.3](#), [4.4](#) og [5.1](#)). Rivaroksaban, administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA), er indisert til forebygging av aterosklerotiske hendelser hos voksne pasienter med koronar arteriesykdom eller symptomatisk perifer arteriesykdom ved høy risiko for iskemiske hendelser.
- **10 mg:** Forebyggelse av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hoft- eller kneprotesekirurgi. Forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne etter 6 måneder. (For LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile, se pkt. [SPC 4.4](#).)
- **15 mg og 20 mg:** Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder > 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall. Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. (For LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile, se pkt. [SPC 4.4](#).)
- **Granulat til mikstur, suspensjon 1 mg/ml:** 1 ml ferdigblandet mikstur inneholder 1 mg rivaroksaban. Nyfødte født på termin, spedbarn og småbarn, barn og ungdom <18 år: Behandling av venøs

tromboembolisme (VTE) og forebygging av tilbakevendende VTE etter minst 5 dager med innledende parenteral behandling med antikoagulanter. Se Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn [03.09.2021](#).

## Dosering og administrasjon

*Generelt:* 15 mg og 20 mg tabletter bør tas sammen med mat.

*Forebygging av venøs trombose etter gjennomgått elektiv hoft- eller kneprotesekirurgi:* 10 mg x 1. Initialdosen gis 6–10 timer etter det kirurgiske inngrepet, forutsatt at hemostase er etablert. Behandlingsvarighet: Ved større hoftedeledskirurgi inntil 5 uker, ved større kneleddskirurgi inntil 2 uker. *Profylaktisk ved ikke-valvulær atrieflimmer med risikofaktor(er):* 20 mg x 1. Ved nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–15 ml/min): 15 mg x 1. *Behandling av akutt DVT eller LE:* 15 mg x 2 de første tre ukene. Deretter som ved forebygging av residiverende DVT og LE. *Forebygging av residiverende DVT og LE:* 20 mg x 1. LE. Ved nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–15 ml/min): 15 mg x 1. Behandlingsvarighet bestemmes individuelt. Hvis pasienten glemmer en dose, tas tablettene umiddelbart, men dobbel døgndose skal ikke tas i løpet av én og samme dag. Neste dag fortsetter man som før med én daglig dose. *Forebygging av trombose etter hendelse med akutt koronarsyndrom:* 2,5 mg to ganger daglig.

*Pediatrik populasjon:* Anbefalt dosering hos pasienter fra nyfødte født på termin (etter 10 dager med oral føde og som veier 2,6 kg) til barn og ungdom <18 år, se side 139 og utover i [SPC](#).

## Overgang fra vitamin K-antagonist til rivaroksaban

*Ved forebyggende behandling av slag og systemisk emboli* initieres rivaroksaban når INR er 3,0. *Ved behandling av DVT og forebyggende behandling av tilbakevendende DVT og LE* initieres behandlingen når INR er 2,5. INR-verdier viser falsk økning etter inntak av rivaroksaban. INR bør derfor ikke brukes til å måle antikoagulerende aktivitet for rivaroksaban.

## Overgang fra rivaroksaban til vitamin K-antagonist

Utilstrekkelig antikoagulering kan oppstå. Vitamin K-antagonister bør gis samtidig med rivaroksaban inntil INR er 2,0. Mens pasientene bruker begge legemidlene bør INR ikke testes tidligere enn 24 timer etter forrige dose rivaroksaban, før neste dose tas.

## Overdosering/blødning

Overdosering øker risikoen for blødningskomplikasjon. Alvorlig eller livstruende blødning behandles i samsvar med retningslinjene over. Se G12 [R \(G12.5.18\)](#)

## Bivirkninger

Hyppigste bivirkning er blødning. Andre vanlige bivirkninger er svimmelhet, hodepine, synkope, takykardi, hypotensjon, dyspepsi, kvalme, diaré, konstipasjon, pruritus, feber, perifert ødem, smerter i ekstremiteter, asteni og forhøyede leverfunksjonsprøver. Mindre vanlige bivirkninger er trombocytose, allergiske reaksjoner, lokalt ødem, uvelhet og nedsatt nyrefunksjon.

[Blødning under behandling med direkte virkende perorale antikoagulantia \(DOAK\) \(T4.5.5\)](#)

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. Se G7 [A \(G7.1.1\)](#). *Amming:* Erfaring med bruk hos ammende mangler.

## Forsiktighetsregler

Brukes med forsiktighet hos pasienter med økt blødningsrisiko og ved samtidig behandling med legemidler som påvirker hemostasen, f.eks. ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), acetylsalisylsyre, blodplateaggregasjonshemmere eller andre antitrombotiske midler. Forsiktighet ved nyresykdom med kreatininclearance < 30 ml/minutt grunnet økt blødningsrisiko. Til pasienter med risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom kan profylaktisk behandling vurderes. Anbefales ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika eller HIV-proteasehemmere grunnet fare for økt blødningsrisiko (se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#)).

## Merk:

- Rivaroksaban er ikke godkjent for tromboseprofylakse hos pasienter med kunstige hjerteklaffer, inkludert pasienter som har gjennomgått TAVI, og skal ikke brukes hos disse pasientene.
- Pasienter som har gjennomgått TAVI skal avbryte behandling med rivaroksaban og gå over til standardbehandling.
- Statens legemiddelverk har 03.10.2018 sendt ut et "[Kjære helsepersonell](#)"-brev: Rivaroksaban (Xarelto®): Det er sett økt risiko for død (uansett årsak), tromboemboliske hendelser og blødningshendelser hos pasienter etter transkateter-aortaventilimplantasjon i en klinisk studie som ble tidlig avbrutt

**DOAK er ikke anbefalt hos pasienter med antifosfolipidsyndrom:**

- ?! DOAK er ikke anbefalt til pasienter med APS, dette gjelder særlig høyrisikopasienter (de som har testet positivt for alle tre antifosfolipidtestene – lupus-antikoagulant, antikardiolipin antistoff og anti-beta2-glykoprotein I antistoff).
- ?! Vurder om behandling fortsatt er hensiktsmessig for pasienter med APS som behandles med DOAK for å forebygge tromboemboliske hendelser, særlig hos høyrisikopasienter, og vurder bytte til en vitamin K-antagonist.
- ?! Se SLV sikkerhetsinformasjon - [Kjære helsepersonell 18052019](#) og [kommentarartikkel](#) med nyttige råd.

**Kontraindikasjoner**

Klinisk signifikant aktiv blødning. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 15 ml/minutt). Skal ikke brukes hos pasienter med mekaniske hjerteklaffer grunnet manglende data om sikkerhet og effekt.

**Kontroll og oppfølging**

Monitorering av koagulasjonseffekten er ikke nødvendig.

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#).

**Xarelto** Bayer AG

**Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!**

| Form                             | Virkestoff/styrke                          |                 | R.gr. | Ref. | Pris     |
|----------------------------------|--|-----------------|-------|------|----------|
| Granulat til mikstur, suspensjon | Rivaroksaban: 1 mg                         | 103.4 ml        | C     | b    | 285,40   |
| Granulat til mikstur, suspensjon | Rivaroksaban: 1 mg                         | 51.7 ml         | C     | b    | 160,80   |
| Tablett                          | Rivaroksaban: 2.5 mg                       | 100×1 stk       | C     | b    | 1 213,10 |
| Tablett                          | Rivaroksaban: 2.5 mg                       | 196 stk         | C     | b    | 2 342,90 |
| Tablett                          | Rivaroksaban: 2.5 mg                       | 56 stk          | C     | b    | 695,30   |
| Tablett                          | Rivaroksaban: 10 mg                        | 100×1 stk       | C     | b    | 2 595,90 |
| Tablett                          | Rivaroksaban: 10 mg                        | 30 stk          | C     | b    | 804,10   |
| Tablett                          | Rivaroksaban: 10 mg                        | 98 stk          | C     | b    | 2 544,70 |
| Tablett                          | Rivaroksaban: 10 mg                        | 14 stk          | C     | b    | 394,60   |
| Tablett                          | Rivaroksaban: 10 mg                        | 10 stk          | C     | b    | 292,20   |
| Tablett                          | Rivaroksaban: 15 mg                        | 98 stk          | C     | b    | 2 544,90 |
| Tablett                          | Rivaroksaban: 15 mg                        | 100×1 stk       | C     | b    | 2 596,10 |
| Tablett                          | Rivaroksaban: 15 mg<br>Rivaroksaban: 20 mg | 42 stk<br>7 stk | C     | b    | 1 290,60 |
| Tablett                          | Rivaroksaban: 15 mg                        | 42 stk          | C     | b    | 1 111,40 |
| Tablett                          | Rivaroksaban: 15 mg                        | 28 stk          | C     | b    | 753,-    |
| Tablett                          | Rivaroksaban: 20 mg                        | 100×1 stk       | C     | b    | 2 596,10 |
| Tablett                          | Rivaroksaban: 20 mg                        | 98 stk          | C     | b    | 2 544,90 |
| Tablett                          | Rivaroksaban: 20 mg                        | 28 stk          | C     | b    | 753,-    |

**L4.5.3.3. Edoksaban**

Publisert: 24.05.2021

**Egenskaper**

Selektiv og reversibel hemmer av faktor Xa. Edoksaban hemmer fri faktor Xa og protrombinaseaktivitet.

**Farmakokinetikk**

Effekt innen 1-2 timer sammenfaller med C<sub>max</sub>. Biotilgjengelighet 62 %. Uendret edoksaban er hovedformen i plasma. Metaboliseres ved hydrolyse, konjugering eller oksidering via CYP 3A4/5 (< 10 %). Tre aktive

metabolitter. Substrat for P-glykoprotein. Nyreclearance ca 35% av administrert dose, resten metaboliseres og utskilles via galle/tarm. T1/2 er 10-14 timer.

## Indikasjoner

Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som stuvningssvikt, hypertensjon, alder > 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall (TIA).

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og residivforebygging av DVT og LE hos voksne.

## Dosering og administrasjon

Anbefalt dose er 60 mg edoksaban én gang daglig. Ved nedsatt nyrefunksjon, lav kroppsvekt (< 60 kg) eller P-glykoprotein-hemmere anbefales 30 mg én gang daglig. Ved start av behandling av DVT og LE må det først gis 5 dager med parenteral antikoagulant, f.eks. lavmolekylært heparin. Ingen overlappende behandling mellom parenteral antikoagulasjon og edoksaban.

Bytte til eller fra edoksaban, se [SPC](#).

## Overdosering/blødning

Overdosering med edoksaban kan medføre blødninger. Alvorlig eller livstruende blødning behandles i samsvar med retningslinjene over. Se G12 [E \(G12.5.5\)](#)

## Bivirkninger

Vanlige: Anemi, nese- munn- og halsblødninger, GI-blødninger, kvalme, økt bilirubin og gamma-GT.

Blødning under behandling med direkte virkende perorale antikoagulantia (DOAK) (T4.5.5)

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Pga. risiko for blødning anses det å foreligge potensial for fosterskadelig effekt. Edoksaban bør derfor ikke brukes av gravide.

*Amming:* Sannsynlighet for systemisk opptak hos barnet tilsier at et alternativt antitrombotisk middel bør brukes av ammende.

## Forsiktighetsregler

Edoksaban øker blødningsrisikoen og kan medføre alvorlig, potensielt fatal blødning. Edoksabans antikoagulasjonseffekt kan ikke måles på en pålitelig måte med standard laboratorieprøver. Det foreligger ikke spesifikt antikoagulasjonsreverserende middel for edoksaban. Ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom eller som er i dialyse, hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller med kunstige hjerteklaffer eller moderat til alvorlig mitralstenose. Ei heller til hemodynamisk ustabile lungeembolipasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller lungeemboliekтоми.

Dersom antikoagulasjon må seponeres for å redusere blødningsrisikoen ved kirurgiske eller andre prosedyrer, skal edoksaban seponeres så snart som mulig og helst minst 24 timer før prosedyren. Den antikoagulasjonseffekt av edoksaban kan anslås med anti-faktor Xa-test som kan være til hjelp, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi. Edoksaban forlenger protrombintid (PT), INR og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT). Forandringer observert i disse koagulasjonstestene ved forventet terapeutisk dose er imidlertid små, underlagt høy grad av variabilitet, og ikke anvendelige til overvåking av edoksabans antikoagulasjonseffekt. Samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostase kan øke blødningsrisikoen. Se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

***DOAK er ikke anbefalt hos pasienter med antifosfolipidsyndrom:***

- ?! DOAK er ikke anbefalt til pasienter med APS, dette gjelder særlig høyrisikopasienter (de som har testet positivt for alle tre antifosfolipidtestene – lupus-antikoagulant, antikardiolipin antistoff og anti-beta2-glykoprotein I antistoff).
- ?! Vurder om behandling fortsatt er hensiktsmessig for pasienter med APS som behandles med DOAK for å forebygge tromboemboliske hendelser, særlig hos høyrisikopasienter, og vurder bytte til en vitamin K-antagonist.
- ?! Se SLV sikkerhetsinformasjon - [Kjære helsepersonell 18052019](#) og [kommentarartikkel](#) med nyttige råd.

## Interaksjoner

*P-glykoprotein-hemmere:* Samtidig bruk med ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol krever dosereduksjon til 30 mg én gang daglig. Samtidig bruk av edoksaban og kinidin, verapamil eller amiodaron



krever ikke dosereduksjon basert på kliniske data. Bruk av edoksaban sammen med andre P-gp-hemmere, inkludert HIV-proteasehemmere, har ikke blitt undersøkt. *P-gp-indusere og P-gp-substrater*: Se [SPC](#).

Se også [SLV interaskjonssøk](#).

### Kontraindikasjoner

Aktiv eller betydelig risiko for blødning som ved visse leversykdommer, ulkussykdom og/eller malignitet. Videre nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter. Ukontrollert, alvorlig hypertensjon. Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter unntatt i spesielle tilfeller ved bytte av oral antikoagulasjonsbehandling eller når ufraksjonert heparin administreres i doser som er nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent (se [SPC](#)). Graviditet og amming.

### Kontroll og oppfølging

Monitorering av koagulasjonseffekten er begrenset, se Forsiktighetsregler over. Se [Farmakologiportalen](#) for ev. serumkonsentrasjonsmåling.

#### Lixiana Orifarm AS

| Form    | Virkestoff/styrke |         | R.gr. | Ref. | Pris     |
|---------|-------------------|---------|-------|------|----------|
| Tablett | Edoksaban: 30 mg  | 100 stk | C     | b    | 2 495,40 |

#### Lixiana Daiichi Sankyo Europe GmbH

| Form    | Virkestoff/styrke |         | R.gr. | Ref. | Pris     |
|---------|-------------------|---------|-------|------|----------|
| Tablett | Edoksaban: 15 mg  | 10 stk  | C     | b    | 289,90   |
| Tablett | Edoksaban: 30 mg  | 30 stk  | C     | b    | 797,10   |
| Tablett | Edoksaban: 30 mg  | 100 stk | C     | b    | 2 495,40 |
| Tablett | Edoksaban: 60 mg  | 100 stk | C     | b    | 2 574,90 |
| Tablett | Edoksaban: 60 mg  | 30 stk  | C     | b    | 797,80   |

#### Lixiana Daiichi Sankyo

**Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.**

| Form    | Virkestoff/styrke |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|-------------------|--------|-------|------|------|
| Tablett | Edoksaban: 15 mg  | 10 stk | C     |      | –    |

## L4.5.4. Plasmakoagulasjonshemmere

Publisert: 24.05.2021

### L4.5.4.1. Antitrombinkonsentrat

Publisert: 24.05.2021

#### Egenskaper

Frysetørret konsentrat fremstilt av plasma fra friske givere. Dobbelvirkning (solvent/detergent og varmeinaktivering). 1 E tilsvarer antitrombinmengden i 1 ml normalt plasma. Antitrombin hemmer samtlige serinproteaser i koagulasjonssystemet. Antikoagulasjonseffekten potenseres sterkt av heparin. Normal plasmakonsentrasjon 0,15 g/l (definert som 1 E/ml). Biologisk halveringstid er 2,5–4 døgn.

#### Farmakokinetikk

Distribueres og metaboliseres på samme måte som den fysiologiske hemmeren.

#### Indikasjoner

- Arvelig antitrombinmangel*: Profylakse mot venøs trombose ved kirurgiske inngrep og fødsel, særlig hos personer med tidligere gjennomgått trombose, og ved akutt venøs trombose.
- Ervervet antitrombinmangel* (kan skyldes økt forbruk (DIC), nedsatt produksjon (leversykdommer) eller tap gjennom nyrene (nefrotisk syndrom)). Indikasjonen er ikke dokumentert i randomiserte studier.

## Dosering og administrasjon

Behandling bør alltid gjøres i samråd med koagulasjonseksperter.

- Arvelig antitrombinmangel*: Fersk venøs trombose: Initialt 50 E/kg kroppsvekt, senere 30 E/kg. Antitrombinkonsentrasjon i plasma bør ligge over 80 % av normal verdi. Heparin doseres etter effekt på APTT – bør være 1,5–3 ganger øvre referanseverdi. Tromboseprofylakse ved kirurgisk inngrep/fødsel: Indikasjonen gjelder særlig personer med tidligere gjennomgått venøs trombose. Initialt gis 50 E/kg kroppsvekt, senere 30 E/kg. Bør kombineres med fraksjonert (lavmolekylært) heparin. Total behandlingstid og dose lavmolekylært heparin bør vurderes individuelt.
- Ervervet antitrombinmangel*: Dosering, behandling, se Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) (T4.5.6). Indikasjonen er ikke dokumentert i randomiserte studier.

## Overdosering

Se G12 A (G12.5.1).

## Bivirkninger

Vasodilatasjon under infusjon av konsentratet er rapportert. Risiko for overførsel av hepatitt kan ikke utelukkes.

## Graviditet, amming

*Graviditet*: Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming*: Erfaring med bruk hos ammende mangler. Risiko for farmakologiske effekter hos barnet anses som liten.

### Atenativ Octapharma AB

| Form   | Virkestoff/styrke                            |        | R.gr. | Ref. | Pris     |
|--|--|--------|-------|------|----------|
| Pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning | Antitrombin III-konsentrat (humant): 500 IE  | 1 Sett | C     |      | 2 008,20 |
| Pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning | Antitrombin III-konsentrat (humant): 1000 IE | 1 Sett | C     |      | 3 820,50 |

### Atenativ Orifarm AS

| Form   | Virkestoff/styrke                            |        | R.gr. | Ref. | Pris     |
|--|--|--------|-------|------|----------|
| Pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning | Antitrombin III-konsentrat (humant): 500 IE  | 1 Sett | C     |      | 1 998,60 |
| Pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning | Antitrombin III-konsentrat (humant): 1000 IE | 1 Sett | C     |      | 3 802,10 |

## L4.5.4.2. Protein C konsentrater

Publisert: 24.05.2021

### L4.5.4.2.1. Protein C plasmakonsentrat

Publisert: 24.05.2021

## Egenskaper

Protein C fra humant plasma, renses ved hjelp av monoklonale antistoffer fra mus. Dobbelvirkning. Naturlig forekommende, vitamin K-avhengig, koagulasjonshemmer som produseres i leveren. Konverteres til aktivert protein C (APC) av trombin-trombomodulinkomplekser på overflaten av vaskulært endotel, først og fremst i mikrosirkulasjonen. APC inaktiverer aktivert koagulasjonsfaktor V (Va) og VIII (VIIIa), hvilket fører til nedsatt dannelse av trombin. Øker fibrinolysen ved å redusere fibrinolysehemmeren PAI1.

## Farmakokinetikk

Halveringstiden er 5–28 timer.

## Indikasjoner

Purpura fulminans og annen alvorlig trombose. Hudnekrose utløst av vitamin-K-antagonist hos pasient med alvorlig protein C-mangel. Protein C-konsentrat er også indisert som kortvarig profylakse hos pasienter med alvorlig protein C-mangel hvis en eller flere av følgende forutsetninger er oppfylt: kirurgisk/invasiv behandling umiddelbart forestående, når behandling med vitamin K-antagonist ikke er tilstrekkelig eller umulig å gjennomføre og ved oppstart av behandling med vitamin K-antagonist. Alvorlig grad av ervervet protein C-mangel med kompliserende trombose/purpura fulminans kan også være indikasjon.

## Dosering og administrasjon

Doseringen bør justeres i henhold til plasmakonsentrasjonen i hvert enkelt tilfelle. Man tilstreber innledningsvis en protein C-konsentrasjon på ca. 100 %, deretter å holde konsentrasjonen over 25 % under behandlingen. Behandlingen er en spesialistoppgave (hematolog/koagulasjonseksperter).

## Kontroll og oppfølging

Se dosering.

# L4.5.5. Vitamin K-antagonister

Publisert: 24.05.2021

## Generelt

Warfarin er den eneste godkjente vitamin K-antagonist i Norge. Dikumarol er indisert ved warfarinallergi. Fenylyndandion har en annen kjemisk struktur, men den samme antikoagulante effekt som warfarin og dikumarol. Pga. ikke-blødningsrelaterte bivirkninger skal fenylyndandion bare brukes ved warfarin- og dikumarolallergi.

## L4.5.5.1. Warfarin

Publisert: 24.05.2021

## Egenskaper

Warfarin er gitt som racemat. S-formen er to til fem ganger mer potent enn R-formen. Warfarin blokkerer enzymet vitamin K-epoksidreduktase (VCOR) som er ansvarlig for resirkulering av oksydert vitamin K til redusert vitamin K i kroppen. Redusert vitamin K er nødvendig for gammakarboksylering som er en nødvendig modifikasjon for dannelse av funksjonelle vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer (II, VII, IX og X) og koagulasjonshemmere (protein C og S). Warfarin induserer relativ vitamin K-mangel, og derved dannes inaktive koagulasjonsfaktorer og hemmere. Tidsintervallet fra start av antikoagulasjonsbehandling til full terapeutisk effekt svarer til plasmahalveringstiden av normale faktorer og hemmere. Faktor VII og protein C har kort plasmahalveringstid (5–7 timer), de øvrige vitamin K-avhengige faktorer vesentlig lenger (60–70 timer). Full antikoagulant effekt oppnås derfor først etter 5–7 døgn. Det raske fallet av protein C initialt før full antikoagulant effekt er oppnådd kan trolig være trombosedisponerende, særlig hos pasienter med medfødt eller ervervet protein C- eller S-mangel. Hos slike pasienter er det viktig å gi adekvat heparinbehandling i minst 7–10 dager samt å passe på at antikoagulasjonsnivået har vært i terapeutisk område i 1–2 dager før heparin seponeres ved overgang til warfarin.

## Farmakokinetikk

Absorberes raskt og fullstendig fra tarmen. Metaboliseres i leveren ved CYP2C9 til svakt aktive metabolitter. Er gjenstand for enterohepatisk resirkulasjon. Genetiske polymorfismer i CYP2C9-enzymet forklarer warfarinfølsomhet, mens genetiske polymorfismer i genet som koder for vitamin K-epoksidreduktase (VCORC1) forklarer warfarinresistens hos enkelte personer. Genetiske variasjoner i CYP2C9- og VCOR-genene forklarer trolig omlag 2/3 av dose-respons-variasjon på warfarin. CYP2C9- og VCOR-genotyping bør vurderes ved særlig warfarinfølsomhet eller warfarinresistens. Halveringstiden er 20–60 timer. INR normaliseres 4–5 dager etter seponering.

## Indikasjoner

- ?! Venøs trombose.
- ?! Tromboseprofylakse ved visse typer av elektiv kirurgi.
- ?! Koronarsykdom: Sekundærprofylakse etter gjennomgått hjerteinfarkt (lavere intensitet ved kombinasjon med platehemmer, se nedenfor).
- ?! Hjertekirurgi: Mekaniske og biologiske klaffepoteser.
- ?! Systemisk embolisme med antatt kardial opprinnelse.
- ?! Atrieflimmer, paroksyttisk eller permanent, se T8.4.1.1 Atrieflimmer.
- ?! Tidligere systemisk embolisme.

- ?!) Elektrokonvertering av atrieflimmer/flutter.
- ?!) Hjerneinfarkt der den mest sannsynlige årsak er kardial emboli. Se T8.10.

## Dosering og administrasjon

Se norske retningslinjer <https://app.magicapp.org/#/guideline/4246>.

7,5 mg første og 7,5 mg annen dag (forutsatt normal leverfunksjon). Barn: 0,2 mg/kg (maksimalt 10 mg) første dag, 0,1 mg/kg (maksimalt 5 mg) andre dag. Ved hjerte- og leversvikt bør en starte med lavere doser. Videre dosering retter seg etter oppnådd antikoagulasjonsnivå. Økt blødningsrisiko ved INR > 5,0. Hvilket antikoagulasjonsnivå man tilstreber, avhenger av indikasjonen:

- 1) Tilstander hvor man tilstreber *intens antikoagulasjon*: INR 2,5–3,5. Høytrombogene mekaniske hjerteventiler, mitralstenose, venstre ventrikkel trombe, profylakse etter hjerteinfarkt, perifer arteriell trombose (omdiskutert indikasjon).
- 2) Tilstander hvor man tilstreber *moderat antikoagulasjon*: INR 2,0–3,0. Venøs trombose, atrieflimmer, dilatert kardiomyopati, hjerteaneurisme, lavtrombogen mekanisk hjerteventil (bi-leaflet), profylakse etter TIA (førstevalg er platehemmer).

Det understrekes at disse retningslinjene fravikes hos enkelte pasienter. Hvis blødningsrisikoen ansees stor, tilstreber man en noe lavere intensitet, omvendt hvis tromboserisikoen er stor.

Ved tromboseprofylakse hos pasienter med hjerteklaffproteser anvender noen kombinasjonen av acetylsalisylsyre og warfarin. Som sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt er slik kombinasjon bedre enn warfarin alene. For å unngå blødning bør INR holdes mellom 2,0 og 2,5.

Langtidsprofylakse etter venøs trombose har vist effekt med INR 1,5–2,0, men effekten er vesentlig dårligere enn ved INR 2,0–3,0.

## Overdosering

Se G12 W (G12.5.23).

## Bivirkninger

Økt blødningstendens som kan gi blødninger fra forskjellige organer. Håravfall, allergisk vaskulitt, hudnekroser, diaré. Alvorlige blødninger forekommer hos 2–5 %, risikoen relatert til INR, alder og kompliserende sykdommer. Se Blødning under behandling med vitamin K-antagonist (T4.5.3.1).

## Graviditet, amming

*Graviditet*: Kan gi diverse alvorlige misdannelser (f.eks. brusk- og knokkelfekter med bl.a. hypoplastiske ansiktsforandringer) og fosterdød eller abort. Risiko for intrakranielle blødninger som gir misdannelser (bl.a. lokalisert cerebral atrofi, encefalocèle) også i 2. og 3. trimester. Skal ikke brukes av gravide. *Amming*: Overgang av warfarin til morsmelk er minimal. Kan brukes av ammende.

## Forsiktighetsregler

Vitamin K-antagonister bør ikke gis til pasienter som samarbeider dårlig eller ved kronisk alkoholisme. Pasienter med latent blødningsfokus (ulcus, nyrestein) behandles med forsiktighet. Som en generell regel skal pasienter som bruker warfarin unngå acetylsalisylsyre, samt NSAID. Det finnes imidlertid unntak, f.eks. som når embolisering fra hjerteventiler inntreffer til tross for adekvat gjennomført behandling med warfarin, eller sekundærprofylaktisk etter hjerteinfarkt. I denne og andre tilsvarende situasjoner er det konsensus for kombinasjonen acetylsalisylsyre–warfarin. Man må være klar over at risikoen for blødning øker, og at intensiteten av antikoagulasjonsbehandlingen derfor bør være moderat (INR 2,0–2,5).

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

Økt respons sees ved vitamin K-mangel, leversvikt og hypermetabolisme (feber, tyreotoksikose). Nedsatt respons foreligger under graviditet (økt produksjon av koagulasjonsfaktorer), ved nefrotisk syndrom (økt tap i urinen) og ved arvelig betinget resistens mot vitamin K-antagonister.

Ved kirurgiske inngrep hos antikoagulerende pasienter må INR reduseres til < 1,8–2,0 før inngrepet, men raskest mulig postoperativt heves til terapeutisk nivå. Tanntrekning, mindre kirurgiske inngrep og intramuskulære injeksjoner kan utføres ved INR < 2,5.

## Kontraindikasjoner

Manglende samarbeidsevne hos pasient. Alvorlig hemostasedefekt: trombocytopeni, nedsatt trombocytffunksjon, koagulasjonsdefekt (medfødt, ervervet; alvorlig leversykdom), alvorlig grad av nyresvikt eller hypertensjon.

Lokal hemostasedefekt: pågående blødning, nylig operasjon eller traume, epiduralt kateter. Graviditet, spesielt uke 6–12.

### Spesielle forhold hos eldre/kontraindikasjoner

Se G24.1 [Tabeller \(G24.1\)](#), START-2 [START-2 \(G24.1.1\)](#) og STOPP-2 [Tabell 2 STOPP-2 \(G24.1.2\)](#)

### Kontroll og oppfølging

INR måles før behandlingen startes og kontrolleres jevnlig, hos velinnstilte pasienter hver 4. uke. Kontrollen kan ev. ivaretas av pasienten selv etter opplæring. Varigheten av behandlingen retter seg etter den kliniske tilstand. Behandlingen kan seponeres brått.

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#).

### Blødningskomplikasjon

Ved små blødninger som skyldes overdosering, seponeres behandlingen i et par døgn og dosen justeres. Ved noe større blødning, seponering og langsom intravenøs injeksjon av fytomenadion (vitamin K1, se [Fytomenadion](#)). Ved alvorlig blødning gis samtidig protrombinkompleksskonsentrat 25–50 E/kg kroppsvekt (se [Protrombinkompleksskonsentrat](#)) og erytrocyttkonsentrat. Tilførsel av vitamin K1 har effekt på INR i løpet av 4–6 timer. Fytomenadion (vitamin K1) er naturlig antidot.

### Aktuelle nettressurser

For mer informasjon se [Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse](#) utarbeidet av Norsk Selskap for Trombose og Hemostase:

#### Aldocumar Laboratorio Aldo-Unión

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form    | Virkestoff/styrke |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|-------------------|--------|-------|------|------|
| Tablett | Warfarin: 1 mg    | 40 stk | C     |      | –    |

#### Marevan Orifarm Healthcare A/S

| Form    | Virkestoff/styrke |         | R.gr. | Ref. | Pris   |
|---------|-------------------|---------|-------|------|--------|
| Tablett | Warfarin: 2.5 mg  | 100 stk | C     | b    | 199,50 |

#### Marevan u/farge Takeda

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form    | Virkestoff/styrke |         | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|-------------------|---------|-------|------|------|
| Tablett | Warfarin: 2.5 mg  | 100 stk | C     |      | –    |

#### Warfarin Orion Orion Corporation - Espoo

| Form    | Virkestoff/styrke |         | R.gr. | Ref. | Pris   |
|---------|-------------------|---------|-------|------|--------|
| Tablett | Warfarin: 2.5 mg  | 100 stk | C     | b    | 199,50 |

## L4.5.5.2. Dikumarol

Publisert: 24.05.2021

Se også [Vitamin K-antagonister](#)

### Farmakokinetikk

Absorberes langsomt og variabelt fra tarmen. Metaboliseres i leveren ved hydroksylering til inaktive metabolitter. Data om utskillellesveier savnes. Halveringstiden er 1–4 dager og konsentrasjonsavhengig.

### Indikasjoner

Dikumarol er bare indisert ved warfarinallergi. For øvrig samme indikasjoner som warfarin.

### Dosering og administrasjon

120 mg første dag og 120 mg annen dag (forutsatt normal leverfunksjon). Videre dosering retter seg etter antikoagulasjonsnivået (se dosering warfarin [Dosering og administrasjon](#)). Eldre viser ofte nedsatt følsomhet for dikumarol, sannsynligvis pga. nedsatt absorpsjon.

### Overdosering

Se G12 D (G12.5.4).

### Dicoumarol glostrup Ukjent (2)

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form    | Virkestoff/styrke |         | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|-------------------|---------|-------|------|------|
| Tablett | Dikumarol: 20 mg  | 100 stk | C     |      | –    |

## L4.5.5.3. Fenylinandion

Publisert: 24.05.2021

Se også [Vitamin K-antagonister](#)

### Egenskaper

Fenylinandion har en annen kjemisk struktur, men den samme antikoagulante effekt som warfarin og dikumarol. Metabolitt kan medføre misfarging av urin.

### Farmakokinetikk

Aktuelle farmakokinetiske data savnes.

### Indikasjoner

Skal *bare* brukes ved warfarin- og dikumarolallergi pga. alvorlige, ikke-blødningsrelaterte bivirkninger (hypersensitivitetsreaksjon med affeksjon av flere organer).

### Dosering og administrasjon

Se spesiallitteratur.

### Overdosering

Se G12 F (G12.5.6).

### Phenindione Mercury Pharmaceuticals Limited

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form    | Virkestoff/styrke |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|-------------------|--------|-------|------|------|
| Tablett | Fenindion: 25 mg  | 28 stk | C     |      | –    |

## L4.5.6. Trombolytiske midler

Publisert: 24.05.2021

### Egenskaper

Alle trombolytiske midler aktiverer plasminogen til det aktive enzymet plasmin. Plasminogen binder seg til fibrin under trombedannelsen og ved aktivering til plasmin nedbrytes fibrinnettverket i tromben. Trombolytiske midler er forskjellige mht. fibrinspesifisitet, farmakokinetikk og antigenisitet. Streptokinase (brukes nå kun til lokalbehandling) er ikke fibrinspesifikk og aktiverer fritt plasminogen like effektivt som fibrinbundet. Alteplase (fibrinolytisk karvegsaktivator = t-PA = tissue plasminogen activator) og tenekteplase er fibrinspesifikke, idet aktiveringen akselereres betydelig når plasminogen er bundet til fibrinoverflaten. Men fibrinspesifisiteten er ikke absolutt, og terapeutiske doser fører til en viss grad av systemisk aktivering av fritt plasminogen. Alle trombolytiske midler kan forårsake blødninger. Alteplase (rt-PA) og tenekteplase er fremstilt ved rekombinant teknikk.

### Indikasjoner

- Massiv lungeembolisme
- Fersk iliofemoral venetrombose (kateterbasert trombolys)

- c) Annen fersk venetrombose: Aksillarvenetrombose, trombosering av vena cava, levervenetrombose, nyrevenetrombose eller mesenterialvenetrombose (kateterbasert trombolyse)
- d) Akutt hjerteinfarkt (innen 6–12 timer etter symptomstart)
- e) Akutt perifer arteriell trombose eller embolisme som ikke er gjenstand for karkirurgi (kateterbasert trombolyse)
- f) Akutt hjerneinfarkt (innen 4,5 timer etter symptomstart)
- g) Trombosering av kunstige hjerteventiler
- h) Trombosering av AV-shunter (dialysebehandling)
- i) Åpning av tromboserte venøse permanente katetre

## Dosering og administrasjon

Dosering og varighet av behandling avhenger av indikasjonen. Se også under de enkelte legemidlene.

- a) *Dyp venetrombose*: Kateterbasert trombolyse med kontinuerlig applikasjon av lav dose alteplase, ev. i kombinasjon med venestent, bør vurderes ved akutt iliofemoral venetrombose, spesielt ved alvorlig trombose (phlegmasia cerulea dolens).
- b) *Lungeembolisme*: Korttidsinfusjon med alteplase; 10 mg bolusdose intravenøst, deretter 90 mg intravenøst over 2 timer.

Når trombolytisk behandling seponeres, må pasienten antikoaguleres med enten ufraksjoner heparin/ lavmolekylært heparin og senere warfarin eller DOAK for å unngå retrombosering. Peroral antikoagulasjon startes med vanlige initialdoser. Heparininfusjon intravenøst (24 000 E/døgn) uten forutgående initialdose startes umiddelbart. Etter 6–8 timer justeres heparindosen i henhold til APTT på vanlig måte, eller man kan gå over til fraksjonert (lavmolekylært) heparin. Alternativt kan en starte med lavmolekylært heparin, 50 % av terapeutisk døgndose subkutant umiddelbart etter avsluttet trombolytisk behandling. Heparin seponeres etter minimum 5–7 dager når INR har vært 2,0 i ett døgn.

Ved kateterbasert trombolyse må kontinuerlig infusjon av alteplase kombineres med kontinuerlig infusjon av ufraksjonert heparin. Behandlingen krever en multidisiplinær tilnærming og samarbeid mellom ulike spesialiteter.

- a) *Akutt hjerteinfarkt*: Se T8.3.2.2 Hjerteinfarkt med ST-elevasjon
  - a) Alteplase: 15 mg gis som intravenøs bolusdose i løpet av 1–2 minutter etterfulgt av 0,75 mg/kg (ikke over 50 mg) som infusjon i løpet av 30 minutter, deretter 0,5 mg/kg (ikke over 35 mg) som infusjon over 60 minutter. Ved behandling med alteplase gis full intravenøs heparinisering samtidig med aktivator og ytterligere i 24–48 timer.
  - b) Tenekteplase: Intravenøs injeksjon i løpet av 10 sekunder. Dosering: Se preparatomtale. Full intravenøs heparinisering gis samtidig. Ved prehospital trombolyse anvendes hovedsakelig tenekteplase sammen med fraksjonert (lavmolekylært) heparin med startdose intravenøst og videre dosering subkutant. I dag er tenekteplase anbefalt førstevalg også i sykehus.
  - c) Trombolytisk behandling skal kombineres med dobbelt platehemming med acetylsalicylsyre og klopidoogrel, se [Hjerteinfarkt med ST-elevasjon \(T8.3.2.2\)](#).
- b) *Perifer arteriell embolisme eller trombose*: Kateterdirigert lokal trombolytisk behandling gir bedre trombolytisk effekt og mindre blødning enn systemisk behandling. Alteplase foretrekkes på denne indikasjonen: 5 mg bolus injiseres intraarterielt i tromben etterfulgt av kontinuerlig intravenøs infusjon 0,5 mg/time inntil oppnådd trombolytisk effekt. Vanlig behandlingstid 12–24 timer, kan forlenges.
- c) *Akutt hjerneinfarkt*: Se T8.10.1 Hjerneslag
  - a) Alteplase: 10 % av totaldose 0,9 mg alteplase/kg kroppsvekt (maksimum 90 mg) gis som initial bolusdose, resten over 60 minutter. Skal ikke kombineres med platehemmer eller heparin. Behandlingen bør starte innen 3 timer, men det er dokumentert effekt opp til 4,5 timer fra symptomdebut. Alteplase kan gis ved INR 1,6 under pågående warfarinbehandling. Ved hjerneinfarkt under pågående behandling med DOAK kan alteplase etter individuell vurdering gis dersom det er gått >12-24 timer. Effekt av dabigatran kan umiddelbart reverseres med idarusizumab, se [Idarusizumab](#).

## Bivirkninger

Spontane blødninger fra innstikksteder er vanlig og indiserer ikke seponering. Spontane blødninger er 2–3 ganger hyppigere enn ved heparinbehandling, særlig etter invasive prosedyrer som må begrenses til et nødvendig minimum. Kritisk utvelgelse av pasienter mht. kontraindikasjoner er viktig. Ved alvorlige blødninger seponering. Ved å gi ferskfrosset, virusinaktivert plasma tilføres fibrinogen og andre koagulasjonsfaktorer. Fibrinolysehemmere gis ved livstruende og annen alvorlig blødning.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Bør som hovedregel ikke gis til gravide fordi sikkerheten er utilstrekkelig dokumentert. Bør dog gis ved livstruende tromboser, f.eks. lungeembolisme eller hjerteventiltrombose. *Amming:* Opplysninger vedrørende overgang i morsmelk mangler. Liten sannsynlighet for systemisk absorpsjon hos brysternære barn. Kan brukes av ammende.

## Forsiktighetsregler

Intramuskulære injeksjoner og traumer må unngås. NB! Økt blødningsrisiko kan forekomme pga. interaksjoner. Ved alvorlig blødning må behandlingen stoppes og behandling med traneksamsyre vurderes. Spesiell forsiktighet ved behandling av eldre (> 75 år). Trombolytisk behandling skal ikke gis hvis INR er > 2,5 som følge av behandling med vitamin K-antagonist.

## Kontraindikasjoner

- Absolutte:* Pågående eller nylig indre blødning. Betydelig traume, operativt inngrep eller organbiopsi siste 10 dager. Tidligere hjerneblødning. Ukontrollert hypertensjon.
- Relative:* Hemostasedefekt: Blodplater < 100109/l eller INR > 2,5. Tumor cerebri. Bakteriell endokarditt. Graviditet. Alvorlig grad av nyre- eller leversvikt. Ved livstruende tromboser er alle kontraindikasjoner relative.  
Cave intramuskulære injeksjoner og punksjon av store arterier. Platehemmere er vanligvis kontraindisert, men ved akutt hjerteinfarkt starter man likevel med dobbel platehemming med acetylsalisylsyre og klopidoogrel samtidig med trombolytisk behandling.

## Kontroll og oppfølging

Hemoglobin, blodplater og INR bør være målt før start av trombolytisk behandling. Ved akutt hjerteinfarkt venter man ikke på prøvesvar. Hb måles daglig under behandlingen. Rutinemessig kontroll av koagulasjonsprøver skal foretas hos pasienter som får langvarig kontinuerlig infusjon av aktivator intravenøst eller intraarterielt.: Blodplater, INR, APTT, ev. også fibrinogen måles daglig så lenge infusjon av aktivator pågår. Rutinemessig kontroll av koagulasjonsprøver er unødvendig når høy dose aktivator gis over kort tid, f.eks ved hjerteinfarkt, hjerneinfarkt eller lungeembolisme.

## L4.5.6.1. Alteplase

Publisert: 24.05.2021

Vedrørende **indikasjoner, graviditet, amming** samt **kontroll og oppfølging**, se [Trombolytiske midler](#)

## Egenskaper

Aktiverer plasminogen til det aktive enzym plasmin, men er i motsetning til streptokinase fibrinspesifikk, idet aktiveringen akselereres betydelig når plasminogen er bundet til fibrinoverflaten.

## Farmakokinetikk

Metaboliseres hovedsakelig i leveren. Halveringstiden er 25–45 minutter.

## Dosering og administrasjon

- Akutt lungeembolisme:* 10 mg som bolusdose intravenøst, deretter 90 mg intravenøst som kontinuerlig intravenøs infusjon over 2 timer
- Akutt iliofemoral DVT:* Kateterbasert lokal trombolysse. Utprøvende behandling
- Hjerteinfarkt:* 15 mg gis som intravenøs bolusdose i løpet av 1–2 minutter etterfulgt av 0,75 mg/kg (ikke over 50 mg) som infusjon i løpet av 30 minutter, deretter 0,5 mg/kg (ikke over 35 mg) som infusjon over 60 minutter
- Hjerneinfarkt:* Totaldose 0,9 mg/kg, maksimum 90 mg gis over 60 minutter, hvorav 10 % som initial bolusdose
- Perifer arteriell embolisme eller trombose:* 5 mg bolus etterfulgt av 0,5 mg/time som kontinuerlig intraarteriell infusjon inntil oppnådd effekt, maksimalt i 12–24 timer

## Overdosering

Se G12 A (G12.5.1).

## Bivirkninger, forsiktighetsregler og kontraindikasjoner

Se hovedomtalen [Bivirkninger](#). Anafylaktiske reaksjoner er meget sjeldne (inneholder polysorbat 80 som kan gi hypersensitivitetsreaksjoner hos enkelte).



**Actilyse** Boehringer Ingelheim International GmbH

| Form   | Virkestoff/styrke |        | R.gr. | Ref. | Pris     |
|--|-------------------|--------|-------|------|----------|
| Pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning | Alteplase: 10 mg  | 1 Sett | C     |      | 1 678,80 |
| Pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning | Alteplase: 20 mg  | 1 Sett | C     |      | 2 850,10 |
| Pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning | Alteplase: 50 mg  | 1 Sett | C     |      | 6 049,70 |

**Alteplase SA** Sykehusapotekene HF

| Form            | Virkestoff/styrke |      | R.gr. | Ref. | Pris |
|-----------------|-------------------|------|-------|------|------|
| Injeksjonsvæske | Alteplase: 1 mg   | 5 ml | C     |      | –    |

**L4.5.6.2. Tenekteplase**

Publisert: 24.05.2021

Vedrørende **indikasjoner, graviditet, amming, forsiktighetsregler, kontraindikasjoner** samt **kontroll og oppfølging**, se [Trombolytiske midler](#)

**Egenskaper**

Tenekteplase er en genteknologisk fremstilt mutant av alteplase (rt-PA) med modifikasjoner på tre steder i proteinstrukturen. Modifikasjonene fører til større grad av fibrinspesifisitet og økt motstand mot inaktivering av den endogene hemmeren PAI-I enn tilsvarende for alteplase. Tenekteplase katalyserer spaltingen av endogent plasminogen til plasmin, hovedsakelig i nærvær av fibrin. Terapeutiske doser reduserer plasmafibrinogen med 15 % og plasminogen med 25 %. Tenekteplase reduserer mortaliteten ved akutt hjerteinfarkt i samme størrelsesorden som alteplase. Risikoen for hjerneblødning er den samme, mens forekomsten av andre blødninger er rapportert å være noe mindre for tenekteplase.

**Farmakokinetikk**

Metaboliseres hovedsakelig i leveren ved binding til spesifikke reseptorer og deretter nedbryting til små peptider. Halveringstiden er ca. 2 timer.

**Dosering og administrasjon**

Tenekteplase skal gis som intravenøs injeksjon i løpet av 10 sekunder. Doserer på bakgrunn av kroppsvekt: < 60 kg: 30 mg, 60–70 kg: 35 mg, 70–80 kg: 40 mg, 80–90 kg 45 mg og over 90 kg: 50 mg. Antitrombotisk tilleggsterapi med platehemmere og antikoagulantia administreres i henhold til gjeldende relevante retningslinjer for behandling av pasienter med hjerteinfarkt med ST-elevasjon.

**Bivirkninger**

Se hovedomtalen [Bivirkninger](#). Anafylaktiske reaksjoner forekommer meget sjelden.

**Metalyse** Boehringer Ingelheim International GmbH

**Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.**

| Form  | Virkestoff/styrke     |        | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---|-----------------------|--------|-------|------|-----------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Tenekteplase: 10000 U | 1 Sett | C     |      | –         |
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Tenekteplase: 10000 E | 1 Sett | C     |      | 10 350,60 |

**TNKase** Hoffmann-La Roche Inc

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form  | Virkestoff/styrke   |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|---|---------------------|--------|-------|------|------|
| Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning | Tenekteplase: 50 mg | 1 Sett | C     |      | –    |

### L4.5.6.3. Streptokinase–streptodornase

Publisert: 24.05.2021

For mer informasjon, se [Trombolytiske midler](#)

#### Egenskaper

Pulver til oppløsning i fysiologisk saltvann. Streptokinase virker fibrinolytisk, se [Trombolytiske midler](#). Streptodornase er et enzymkompleks av deoksyribonuklease og reduserer viskositet i puss og purulente eksudat. Ingen effekt på friskt vev.

#### Indikasjoner

Til oppløsning av nekroser, koagulert blod, fibrin, purulente eksudat.

#### Dosering og administrasjon

- a) *Lokalbehandling:* 1 hetteglass løses i 20 ml 0,9 % NaCl. Oppløsning instilleres direkte eller påføres en kompress som fikseres. Skiftes 1–2 ganger per døgn. Nekrotisk vev fjernes ved skift.
- b) *Instillasjonsbehandling:*
  - a) I urinblære: 1 hetteglass løses i 50–60 ml 0,9 % NaCl, instilleres i blæren og bør få virke så lenge som mulig (opptil 2 timer).
  - b) I subkutane hematomer, abscesser, fistler: 1 hetteglass løses i 10–20 ml 0,9 % NaCl, injiseres. Innhold aspireres etter 4–6 timer, i abscesser og fistler etterskylles med 0,9 % NaCl.

#### Overdosering

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

#### Bivirkninger

Sjeldne: Temperaturstigning, særlig ved instillasjonsbehandling. Allergiske reaksjoner.

#### Kontraindikasjoner

Forstyrrelser i koagulasjon, blødninger, antikoagulasjonsbehandling.

### L4.5.6.4. Defibrotid

Publisert: 24.05.2021  
Sist endret: 13.04.2016

For mer informasjon, se [Trombolytiske midler](#)

#### Egenskaper

Antitrombotisk middel produsert av tarmslimhinne fra gris. Virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt, men det er angitt at defibrotid kan beskytte endotelet i slimhinner samt bidra til å gjenopprette trombo-fibrinolytisk balanse. Ikke identifisert in vivo.

#### Farmakokinetikk

Cmaks 1-2 timer, T<sub>1/2</sub> 0,7 timer. Utskilles uendret i urin.

#### Indikasjoner

Behandling av alvorlig venookklusiv leversykdom (VOD), også kjent som sinusoid obstruksjonssyndrom (SOS), i forbindelse med behandling med hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

## Dosering og administrasjon

*Voksne:* Anbefalt dose er 6,25 mg/kg kroppsvekt hver 6. time (25 mg/kg/dag) som i.v. infusjon over 2 timer. Gis i minst 21 dager, og inntil symptomene og tegnene på alvorlig VOD forsvinner. *Barn 1 måned-18 år:* Samme dose som for voksne, dvs. 6,25 mg/kg kroppsvekt hver 6. time.

## Forsiktighetsregler

Bruk av legemidler som øker risiko for blødning anbefaling ikke innen 24 timer etter administrering. Midlertidig seponering anbefales ved kirurgi eller invasive prosedyrer med stor risiko for alvorlig blødning. Anbefales ikke hos hemodynamisk ustabile pasienter.

## Graviditet og amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* Opplysninger mangler.

## Overdosering

Se G12 D (G12.5.4)

## Bivirkninger

Blødningstendens, større blødninger, rødme og generell varmfølelse, hypotensjon, kvalme/brekning, febril reaksjon.

## Kontraindikasjoner

Samtidig bruk av trombolytisk terapi (f.eks. tPA).

### Defitelio Gentium S.r.l.

| Form                                      | Virkestoff/styrke |           | R.gr. | Ref. | Pris      |
|---|-------------------|-----------|-------|------|-----------|
| Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning | Defibrotid: 80 mg | 10x2.5 ml | C     | h    | 49 356,50 |

## L4.5.7. Blodplatehemmere

Publisert: 19.11.2021  
Geir Øystein Andersen, Finn Olav Levy

### Generelt

Antitrombotiske legemidler står sentralt i behandling av arteriell og venøs tromboembolisk sykdom inkludert hjerte-/karsykdommer. Grovt inndelt i blodplatehemmere og koagulasjonshemmere. Acetylsalisylsyre samt ADP-reseptorantagonistene klopidogrel, prasugrel og ticagrelor er perorale blodplatehemmere til bruk primært ved koronar hjertesykdom. Dipyridamol, acetylsalisylsyre og klopidogrel brukes også etter iskemisk hjerneslag. Acetylsalisylsyre brukes også etter ulike former for hjertekirurgi samt perkutan klaffeintervensjon. I tillegg er tiklopidin registrert, men brukes i dag svært sjelden grunnet bivirkninger og bedre alternativer. Kangrelor og eptifibatid er blodplatehemmere til intravenøs bruk. Kangrelor virker via ADP-reseptorantagonisme mens eptifibatid er en GPIIb/IIIa-antagonist til bruk primært i forbindelse med perkutan koronarintervensjon (PCI). Tirofiban og abciximab er ikke lenger registrert i det norske markedet.

Bruk av effektive platehemmere (acetylsalisylsyre alene eller i kombinasjon) har medført redusert dødelighet ved akutt hjerteinfarkt, forekomst av stenttrombose etter PCI, residiv av hjerteinfarkt og iskemiske hjerneslag. Acetylsalisylsyre kan brukes som primærprofylakse mot hjerte-/karsykdom, men bare hos pasienter med påvist forhøyet risiko iht. NORRISK-2.

De nyere platehemmerne prasugrel og tikagrelor, i kombinasjon med acetylsalisylsyre, har vist seg mer effektive enn kombinasjon med klopidogrel i å redusere dødelighet, hjerneslag og nye hjerteinfarkt hos pasienter med akutt koronarsyndrom, men med noe økt blødningsrisiko. Når det foreligger samtidig indikasjon for antikoagulasjon (f.eks hos pasienter med atrieflimmer) skal en gi acetylsalisylsyre i kombinasjon med klopidogrel, vanligvis kortvarig trippel-behandling før en fortsetter med klopidogrel og oral antikoagulasjon. Prasugrel er kontraindisert ved indikasjon for antikoagulasjon, alder > 75 år, tidligere TIA/cerebralt insult/hjerneblødning eller kroppsvekt <60 kg. Skal bare gis ved besluttet PCI. M.a.o må koronaranatomi være kjent. Ticagrelor er kontraindisert ved indikasjon for antikoagulasjon, tidligere hjerneblødning eller høygradig AV-blokk. For å få tilstrekkelig rask effekt gir en alltid metningsdose før vedlikehold. Acetylsalisylsyre: 150-300 mg, deretter 75 mg x1. Klopidogrel 300-600 mg, deretter 75 mg x1. Prasugrel 60 mg, deretter 10 mg x1. Tikagrelor 180 mg, deretter 90 mg x 2.

Ved PCI for stabil koronarsykdom gir en fortsatt klopidoget i kombinasjon med acetylsalisylsyre. Ved PCI for akutt koronarsyndrom bør prasugrel eller tikagrelor velges fremfor klopidoget (i kombinasjon med acetylsalisylsyre) dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner.

Det er viktig å sette seg inn i hvilke pasientgrupper som har indikasjon for de ulike kombinasjoner av platehemmere og hva som er kontraindikasjoner. Et eksempel på praktiske anbefalinger kan en finne i [Medisinsk metodebok OUS Ullevål](#). Se også Terapikapittelet (T8).

Øvrige NSAID gir reversibel platehemning, men bør unngås når annen platehemnende behandling pågår.

### Aktuelle netressurser

Collet J-P, Thiele H, Barbato E. et al., ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal, Volume 42, Issue 14, 7 April 2021, [Pages 1289–1367](#), <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>

[Medisinsk metodebok OUS Ullevål](#).

## L4.5.7.1. Acetylsalisylsyre

Publisert: 19.11.2021

### Egenskaper

*Antitrombotisk:* Antitrombotisk effekt, spesielt på arterielle tromboser. Den antitrombotiske effekten skyldes acetylering av enzymet syklooksygenase-1 i blodplatene. Dette medfører irreversibel hemming av blodplatefunksjonen ved at spaltningen av arakidonsyre til tromboksan A2 reduseres. Gir nedsatt aggregasjons- og «release»-funksjon gjennom hele blodplatens levetid. Blødningstiden forlenges i inntil en uke etter en litt større dose. Ved høyere doser vil man også kunne se påvirkning av prostasyklin gjennom hemming av syklooksygenase-2 i karendotelet. Se også Blodplatehemmere L4.5.7.

*Analgetisk/antiinflammatorisk/antipyretisk:* Acetylsalisylsyre virker analgetisk i middels store doser (1–3 g per dag) og har i tillegg en antipyretisk effekt, som i hovedsak medieres av salisylysyre gjennom reversibel hemming av syklooksygenase. Den antiinflammatoriske effekten sees bare ved høyere doser på 3 g eller mer per dag. ASA brukes svært lite i grunnbehandlingen av den inflammatoriske sykdommen. Plasmakonsentrasjon av salisylysyre bør være mellom 1,0 og 1,8 mmol/l for å oppnå antiinflammatorisk effekt. Toksiske reaksjoner sees ved verdier over 2,2 mmol/l (ca. 400 mg/l). Serumkonsentrasjonsbestemmelse er aktuelt ved mistanke om forgiftninger.

### Farmakokinetikk

Absorpsjonen av acetylsalisylsyre er god, men variabel. Data for biotilgjengelighet savnes. Den platehemnende effekten inntreffer raskt, ca. en halvtime etter inntak, men 3–4 timer etter inntak av enterotabletter. Metaboliseres hovedsakelig i leveren med uttalt førstepassasjemetabolisme, men også i plasma og i erytrocytter ved esteraser, til salisylysyre. Salisylysyre metaboliseres videre til inaktive metabolitter. Både acetylsalisylsyre og salisylysyre utskilles via nyrene, 5–35 % umetabolisert salisylysyre, avhengig av dosen. Halveringstiden for acetylsalisylsyre er ca. 15 minutter. Virkningen på blodplatene krever eksponering for intakt acetylsalisylsyre og skjer i hovedsak i portakretsløpet. Effekten på blodplatene er irreversibel og varer derfor i platenes levetid. Halveringstiden for salisylysyre er doseavhengig fra 2–3 timer til ca. 20 timer. Utskillelsen av salisylysyre øker ved økende pH i urinen.

### Indikasjoner

*Reseptpliktig bruk:* Akuttbehandling og residivprofylakse ved akutte tromboemboliske tilstander som akutt koronarsyndrom med eller uten ST-hevning, hjerneslag inkl. transitoriske iskemiske angrep (TIA) eller andre akutte tromboemboliske tilstander. Langtidsbehandling etter hjerteinfarkt, stabil iskemisk hjertesykdom, utblokkning av koronararterier (PCI), gjennomgått hjerneslag eller TIA. Brukes også etter koronar bypassoperasjon og innsetting av biologiske hjerteklaffepoteser samt etter enkelte andre perkutane inngrep i hjerte (eks. lukking av PFO). Primærprofylakse mot kardiovaskulære hendelser ved aterosklerotisk sykdom eller ved høy risiko for kardiovaskulære hendelser av andre årsaker. Slik bruk må avveies mot økt blødningsrisiko. Profylakse mot preeklampsi fra uke 12 i svangerskapet hos pasienter med høy risiko for preeklampsi.

*Reseptfri bruk:* Smertestillende, febernedsettende, betennelsesdempende. Er i dag i stor grad erstattet av andre alternativer som paracetamol.

### Dosering og administrasjon

Acetylsalisylsyre finnes som tabletter som skal løses opp før de inntas samt som enterotabletter som løses først i tarmen. I tillegg finnes acetylsalisylsyre til intravenøst bruk på registreringsfritak.

Acetylsalisylsyre skal ikke brukes i mer enn 3-5 dager uten å konsultere lege.

Skal generelt ikke gis til barn under 10 år eller ved feber til personer under 18 år uten rådføring med lege. Se [SPC](#) og ditto pasientinformasjon. Det er ulike anbefalinger når det gjelder nedre aldersgrense for behandling med ASA hos barn som har feber. Den norske barnelegeforeningen angir som nevnt tidligere at acetylsalisylsyre ikke skal brukes ved feber (aldersgrense ikke spesifisert). Britiske BNF for Children angir at acetylsalisylsyre er kontraindisert hos barn < 16 år bortsett fra ved spesifikke indikasjoner, som Kawasaki syndrom og som antiplatebehandling. I USA frarådes bruk av acetylsalisylsyre ved febersykdom hos personer under 19 år. Også flere oppslagsverk advarer mot bruk av acetylsalisylsyre hos barn og ungdom med virusinfeksjon (spesielt varicella eller influensasymptomer) med eller uten feber. Ref. [Relis](#).

a) *Tromboseprofylakse*

?! Voksne og barn over 14 år: 75 mg/døgn som enterotablett. Initialt 300 mg i form av et hurtigvirkende preparat (oppløselig tablett) ved akutt hjerteinfarkt (alternativt 75-150 mg intravenøst) eller mulig/truende infarkt og TIA.

?! Barn (1 mnd-18 år): 3-5 mg/kg/døgn i en dose, maks 80 mg/døgn

b) *Analgesi/febernedsettende effekt: (se omtale om bruk til personer under 18 år ovenfor)*

?! Voksne og barn over 14 år: 0,5–1 g × 3–4, unntaksvis inntil × 6. Maksimum døgndose: 4 g

?! Barn (10-14 år/30-50 kg): 250-500 mg 1-3 ganger daglig med 4-8 timers intervaller, i maksimalt 2-3 påfølgende dager. Maksimal daglig dose på 1,5 gram må ikke overskrides. Alternativt: Enkelt dose 15 mg/kg kroppsvekt. Videre 10–15 mg/kg × 4. Maksimal døgndose 60 mg/kg kroppsvekt.

c) *Antiinflammatorisk effekt:* Tilpasses individuelt med varsom doseøkning og om mulig med kontroll av serumkonsentrasjoner.

d) *Kawasaki-syndrom* hos barn: 3-5 mg/kg/døgn som en dose.

e) *Forebyggende mot preeklampsi for gravide med høy risiko for preeklampsi:* 75 eller 150 mg per os om kvelden fra svangerskapsuke 12 og frem til fødsel (ved 75 mg daglig) eller til uke 36 (ved 150 mg daglig).

Pga. forgiftningsrisikoen bør man være varsom med doseøkning fordi plasmakonsentrasjonene stiger uforholdsmessig raskt ved doseøkning i øvre terapeutiske doserivå.

## Overdosering

Se G12 A (G12.5.1)

## Bivirkninger

Økt blødningstendens, dyspepsi, kvalme og diaré. Ulcus ventriculi/duodenalsår samt gastrointestinal blødning. Kan i sjeldne tilfeller gi bronkospasmer hos astmapasienter. Det er trolig en assosiasjon mellom acetylsalisylsyre og Reyes syndrom (encefalittbilde, leveraffeksjon og hypoglykemi). Derfor bør paracetamol foretrekkes som antipyretisk behandling. Er spesielt viktig hos barn.

## Forsiktighetsregler

Økt blødningsrisiko: Pga. hemmende effekt på blodplateaggregering, som oppstår selv ved svært lave doser og vedvarer i flere dager, bør pasienten advares om økt blødningsrisiko ved kirurgiske inngrep, også mindre inngrep (f.eks. tanntrekking). Samtidig må hjertepasienter advares mot seponering uten at hjertespesialist er konferert. Forsiktighet ved samtidig antikoagulasjonsbehandling eller i kombinasjon med annen platehemmer. Gastrointestinale blødninger, sår eller perforasjoner: Kan oppstå når som helst under behandling, uten forvarsel eller tidligere anamnese. Økt risiko hos eldre, ved lav kroppsvekt og ved bruk av antikoagulanter eller blodplatehemmere. Ved alvorlige blødninger (hjerneblødning, gastrointestinal blødning) skal behandlingen vanligvis seponeres umiddelbart. Kombinasjon med perorale antikoagulantia må gjøres med forsiktighet (nytte-/risikovurdering) ved tidligere gastroduodenalsår.

For å unngå overdosering skal det sjekkes at acetylsalisylsyre ikke inngår i andre legemidler ved samtidig bruk. Økt risiko for Reyes syndrom hos barn med virusinfeksjon, spesielt ved varicella og influensalignende tilfeller. Skal derfor unngås hos barn med virussykdom. Regelmessig bruk av høye doser, spesielt kombinasjon av flere analgetika, kan gi vedvarende nyreskade med risiko for nedsatt nyrefunksjon. I doser brukt som tromboseprofylakse er dette sjelden et klinisk problem. Høye doser, feber eller akutte infeksjoner kan øke hemolyserisikoen. Preparatet skal gis under medisinsk tilsyn ved genetisk glukose-6-fosfat dehydrogenase (G6PD)-mangel.

Revmatiske sykdommer: Hemmer urinsyreutskillelsen ved lave doser. Ved behandling av revmatiske sykdommer kan acetylsalisylsyre ha en urikosurisk effekt. Intensivt overvåkning: I tillegg til nøye nytte-/risikovurdering skal behandlingsovervåkning intensiveres ved tidligere gastroduodenalsår/gastrointestinale blødninger/gastritt, ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon, sirkulasjonsproblemer, metroragi/menoragi, bronkialastma, kols, hørsynue eller hovne nasalpolypper.

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#).

## Kontraindikasjoner

Overfølsomhet for innholdsstoffene eller andre salisylater. Tidligere astma eller overfølsomhetsreaksjon ved bruk av salisylater eller substanser med lignende virkningsmekanisme, spesielt NSAID. Aktivt gastrisk- eller duodenalsår. Hemoragisk diatese og hemofili. Trombocytopeni (relativ kontraindikasjon). Doser over 75 mg/dag skal ikke gis ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/minutt). Alvorlig nedsatt leverfunksjon og levercirrhose. Kombinasjon med metotreksat 15 mg/uke. Graviditetens 3. trimester (etter 24 ukers amenoré).

## Graviditet, amming

**Graviditet:** Anbefalt som profylakse mot preeklampsi hos gravide med høy risiko for preeklampsi. Dosering 75 mg/dag fra uke 12 til fødsel eller 150 mg/dag fra uke 12 til uke 36, basert på nyere studier. Bruk i svangerskapet utover dette er i hovedsak ikke anbefalt og til dels kontraindisert pga. mulige effekter på fosteret (kardiopulmonal toksisitet med prematur lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon, renal dysfunksjon som kan gi nyresvikt og oligohydramnion, gastrochisis) og mor (forlenget blødningsperiode pga. platehemmende effekt, hemming av rieaktivitet og dermed forsinket/forlenget fødsel). Pga. dette kontraindisert i 3. trimester ved doser >150 mg/dag, mens doser <100 mg/dag for begrenset obstetrisk bruk som krever spesiell monitorering, synes trygge. Risikoen antas å øke med dose og behandlingsvarighet. Skal ikke brukes under 1. og 2. trimester hvis ikke strengt nødvendig. Ved bruk hos kvinner som forsøker å bli gravide, eller i 1. og 2. trimester, bør dosen være lav og behandlingsvarighet så kort som mulig.

**Amming:** Går over i morsmelk. Amming trenger ikke avbrytes ved tilfeldig bruk. Ved jevnlig bruk av høye doser bør amming avsluttes, da toksisitet hos nyfødte ikke kan utelukkes.

## Kontroll og oppfølging

Serumkonsentrasjonsmåling kan være nyttig for vurdering av terapeutisk dose/overdosering.

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se [Farmakologiportalen](#).

## Informasjon til pasient

Ved bruk av acetylsalisylsyre ved akutte smerter bør preparater som er løselige i vann, brukes fordi disse absorberes raskest. Risiko for gastrointestinale blødninger. Ved ev. bruk av fast dosering for å oppnå antiinflammatorisk effekt (gjøres i praksis sjelden), bør man overvåke nøye med henblikk på tegn på overdosering (øresus, svimmelhet, hodepine, kvalme, svetting, hyperventilasjon).

### Acetylsalisylsyre Actavis Actavis Group PTC ehf

| Form          | Virkestoff/styrke        |         | R.gr. | Ref. | Pris   |
|---------------|--------------------------|---------|-------|------|--------|
| Enterotablett | Acetylsalisylsyre: 75 mg | 100 stk | C     |      | 104,80 |

### Acetylsalisylsyre Norfri Evolan Pharma AB

| Form    | Virkestoff/styrke         |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|---------------------------|--------|-------|------|------|
| Tablett | Acetylsalisylsyre: 500 mg | 20 stk | F     |      | –    |

### Acetylsalisylsyre SA Sykehusapoteket Oslo, Ullevål

| Form       | Virkestoff/styrke          |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|------------|----------------------------|--------|-------|------|------|
| Stikkpille | Acetylsalisylsyre: 1 g     | 10 stk | C     |      | –    |
| Stikkpille | Acetylsalisylsyre: 6.25 mg | 10 stk | C     |      | –    |
| Stikkpille | Acetylsalisylsyre: 12.5 mg | 10 stk | C     |      | –    |
| Stikkpille | Acetylsalisylsyre: 25 mg   | 10 stk | C     |      | –    |
| Stikkpille | Acetylsalisylsyre: 60 mg   | 10 stk | C     |      | –    |
| Stikkpille | Acetylsalisylsyre: 125 mg  | 10 stk | C     |      | –    |
| Stikkpille | Acetylsalisylsyre: 250 mg  | 10 stk | C     |      | –    |
| Stikkpille | Acetylsalisylsyre: 500 mg  | 10 stk | C     |      | –    |

**Acetylsalisylsyre SA** Sykehusapotekene HF

| Form       | Virkestoff/styrke        |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|------------|--------------------------|--------|-------|------|------|
| Stikkpille | Acetylsalisylsyre: 75 mg | 10 stk | C     |      | –    |

**Albyl-E** Orifarm Healthcare A/S

| Form          | Virkestoff/styrke        |         | R.gr. | Ref. | Pris   |
|---------------|--------------------------|---------|-------|------|--------|
| Enterotablett | Acetylsalisylsyre: 75 mg | 100 stk | C     |      | 104,80 |

**Aspirin** Dexcel Pharma

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form          | Virkestoff/styrke        |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------------|--------------------------|--------|-------|------|------|
| Enterotablett | Acetylsalisylsyre: 75 mg | 56 stk | C     |      | –    |

**Aspirin** Bayer AB - Solna

| Form    | Virkestoff/styrke         |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|---------------------------|--------|-------|------|------|
| Tablett | Acetylsalisylsyre: 500 mg | 20 stk | F     |      | –    |

**Aspirin** Major Pharmaceuticals

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form         | Virkestoff/styrke        |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|--------------|--------------------------|--------|-------|------|------|
| Tyggetablett | Acetylsalisylsyre: 81 mg | 36 stk | C     |      | –    |

**Aspirin aspar** Aspar

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form                 | Virkestoff/styrke        |         | R.gr. | Ref. | Pris |
|----------------------|--------------------------|---------|-------|------|------|
| Dispergerbar tablett | Acetylsalisylsyre: 75 mg | 100 stk | C     |      | –    |

**Aspirin aspar**

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form                 | Virkestoff/styrke        |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|----------------------|--------------------------|--------|-------|------|------|
| Dispergerbar tablett | Acetylsalisylsyre: 75 mg | 28 stk | C     |      | –    |

**Aspirin bayer** Bayer

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form   | Virkestoff/styrke         |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|--|---------------------------|--------|-------|------|------|
| Pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning | Acetylsalisylsyre: 500 mg | 5 Sett | C     |      | –    |
| Tyggetablett   | Acetylsalisylsyre: 81 mg  | 36 stk | C     |      | –    |

**Aspirin nordic prime** Bayer

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form                             | Virkestoff/styrke         |          | R.gr. | Ref. | Pris |
|----------------------------------|---------------------------|----------|-------|------|------|
| Pulver og væske til injeksjons-/ | Acetylsalisylsyre: 500 mg | 5×500 mg | C     |      | –    |

**Aspirin nordic prime** Bayer

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form                          | Virkestoff/styrke |  | R.gr. | Ref. | Pris |
|-------------------------------|-------------------|--|-------|------|------|
| infusjonsvæske,<br>oppløsning |                   |  |       |      |      |

**Aspirin bristol** Bristol Laboratories

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form                 | Virkestoff/styrke        |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|----------------------|--------------------------|--------|-------|------|------|
| Dispergerbar tablett | Acetylsalisylsyre: 75 mg | 28 stk | C     |      | –    |

**Disprin** Reckitt Benckiser

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form                 | Virkestoff/styrke         |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|----------------------|---------------------------|--------|-------|------|------|
| Dispergerbar tablett | Acetylsalisylsyre: 300 mg | 32 stk | C     |      | –    |

**Disprin Original** Reckitt Benckiser

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form                 | Virkestoff/styrke         |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|----------------------|---------------------------|--------|-------|------|------|
| Dispergerbar tablett | Acetylsalisylsyre: 300 mg | 24 stk | C     |      | –    |

**Disprin abacus** Reckitt Benckiser

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form                 | Virkestoff/styrke         |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|----------------------|---------------------------|--------|-------|------|------|
| Dispergerbar tablett | Acetylsalisylsyre: 300 mg | 32 stk | C     |      | –    |

**Hjertemagnyl** Nycomed

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form    | Virkestoff/styrke        |         | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|--------------------------|---------|-------|------|------|
| Tablett | Acetylsalisylsyre: 75 mg | 100 stk | C     |      | –    |

## L4.5.7.2. Dipyridamol

Publisert: 19.11.2021

For generell informasjon, se også [Generelt](#)

### Egenskaper

Hemmer blodplateaggregasjonen ved å hemme opptak av adenosin i røde blodlegemer (antatt viktigst), hemme nedbrytning av adenosin, hemme fosfodiesterase III som medfører økt cAMP i blodplatene og økt effekt av adenosin og prostasyklin. Kan også øke produksjon av prostasyklin, senke produksjon av tromboksen A2 og hemme fosfodiesterase 5 som medfører økt cGMP i blodplatene, men det er uklart om alle disse mekanismene er relevante ved aktuelle plasmakonsentrasjoner. Flere av disse mekanismene bidrar også til dipyridamols vasodilaterende effekt.

### Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er 40–70% ved peroral tilførsel. Gjennomgår delvis førstepassasjemetabolisme i leveren, primært ved konjugering med glukuronsyre. Maks plasmakonsentrasjon etter ca. 1,5-2,5 timer. Enterohepatisk resirkulasjon foreligger. Utskilles hovedsakelig umetabolisert i feces. Proteinbinding ca. 99%. Trifasisk eliminasjon hvor den dominerende halveringstiden er ca. 40 minutter. Terminal halveringstid er ca. 10-15 timer, men uklart hvilken betydning dette har da det representerer en liten del av den totale AUC. Steady state oppnås i løpet av ca. 2 dager.



**Indikasjoner**

Sekundærprofylakse etter iskemisk hjerneslag og TIA. Primært i kombinasjon med acetylsalisylsyre, ev. alene.

**Dosering og administrasjon**

400 mg/døgn fordelt på 2 doser (retardformulering) eller 75–150 mg 3 ganger daglig.

**Overdosering**

Se G12 D (G12.5.4).

**Bivirkninger**

Hodepine (særlig ved oppstart), svimmelhet, utslett, kvalme, diaré. Trombocytopeni.

**Graviditet, amming**

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler.

**Forsiktighetsregler**

Forsiktighet hos pasienter med hypotensjon, alvorlig koronarsykdom og utløpshindring i venstre ventrikkel, pga. dipyridamol's vasodilaterende egenskaper. Anbefales ikke brukt til barn < 16 år.

**Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet for innholdsstoffene. Aktivt mage-duodenalsår eller blødning. Tidligere hjerneblødning. Alvorlig bradykardi og AV-blokk grad 2-3 er relativ kontraindikasjon. Sjeldne arvelige tilstander som kan være uforenlige med hjelpestoffene.

**Spesielle forhold hos eldre/kontraindikasjoner**

Se STOPP-2: Screeningverktøy for potensielt uhensiktsmessige legemidler til eldre (G24.1.2)

**Aponova Alternova**

| Form              | Virkestoff/styrke   |        | R.gr. | Ref. | Pris   |
|-------------------|---------------------|--------|-------|------|--------|
| Depotkapsel, hard | Dipyridamol: 200 mg | 50 stk | C     | b    | 229,50 |
| Depotkapsel, hard | Dipyridamol: 200 mg | 60 stk | C     | b    | 268,20 |

**Dipyridamol alternova Alternova**

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form              | Virkestoff/styrke   |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|-------------------|---------------------|--------|-------|------|------|
| Depotkapsel, hard | Dipyridamol: 200 mg | 60 stk | C     |      | –    |

**Persantin Glenwood GmbH (1)**

| Form    | Virkestoff/styrke  |         | R.gr. | Ref. | Pris   |
|---------|--------------------|---------|-------|------|--------|
| Tablett | Dipyridamol: 75 mg | 100 stk | C     | b    | 140,40 |

**L4.5.7.3. Dipyridamol–acetylsalisylsyre**

Publisert: 19.11.2021

For utfyllende legemiddelomtale, se [Dipyridamol](#) og [Acetylsalisylsyre \(L17.1.1.1\)](#)

**Indikasjoner**

Sekundærprofylakse etter hjerneinfarkt og TIA.

**Dosering og administrasjon**

En kapsel (200 mg dipyridamol og 25 mg acetylsalisylsyre) morgen og kveld. Tas sammen med måltider.

**Overdosering**

Se G12 D (G12.5.4) og A (G12.5.1).

**Asasantin Retard** Boehringer Ingelheim  
 Godkjenningssfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form  | Virkestoff/styrke        |        | R.gr. | Ref. | Pris |
|---|--------------------------|--------|-------|------|------|
| Kapsel med modifisert Dipyridamol: 200 mg<br>frisetting, hard | Acetylsalisylsyre: 25 mg | 60 stk | C     |      | –    |

**Diprasorin** Orion Corporation - Espoo

| Form  | Virkestoff/styrke        |          | R.gr. | Ref. | Pris   |
|---|--------------------------|----------|-------|------|--------|
| Kapsel med modifisert Dipyridamol: 200 mg<br>frisetting, hard | Acetylsalisylsyre: 25 mg | 2x50 stk | C     | b    | 399,60 |

## L4.5.7.4. ADP-reseptorantagonister

Publisert: 19.11.2021

For generell informasjon, se også [Blodplatehemmere](#)

### Generelt

ADP (adenosindifosfat)-reseptorantagonister (reseptorhemmere) utøver antitrombotisk effekt ved å hemme blodplateaggregasjon. Sammenlignet med klopidogrel, gir ticagrelor og prasugrel mer effektiv platehemming, raskere innsettende effekt etter metningsdose og har i kliniske studier vist større effekt på kliniske endepunkter. Effekten er også mer forutsigbar siden klopidogrel er mer utsatt for farmakogenetisk variasjon. Prasugrel eller ticagrelor skal derfor velges, i kombinasjon med acetylsalisylsyre, til pasienter med PCI-behandlet akutt koronarsyndrom dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner. Klopidogrel i kombinasjon med acetylsalisylsyre er fortsatt førstevalg hos stabile pasienter og pasienter med økt blødningsrisiko (se innledningen, Blodplatehemmere). Dersom en finner det forsvarlig å stoppe behandling med ADP-reseptorantagonist i forbindelse med planlagt kirurgi bør behandlingen seponeres 5 dager før operasjon for klopidogrel og ticagrelor og 7 dager før for prasugrel. Kangrelor er et intravenøst alternativ der peroral administrering ikke er mulig. Tiklopidin har toksiske effekter (bl.a. benmargsdepresjon), svak/manglende klinisk dokumentasjon og anbefales ikke lenger i rutinebruk.

### Egenskaper

Hemmer ADP-mediert blodplateaggregasjon ved å blokkere bindingen av ADP til P2Y<sub>12</sub>-reseptorene på blodplatene. Blødningstiden forlenges. Effekten skjer dels via biotransformasjon til metabolitt(er) som gir en irreversibel binding til platenes P2Y<sub>12</sub>-reseptorer (klopidogrel, tiklopidin og prasugrel) og dels via direkte, men reversibel hemming av P2Y<sub>12</sub>-reseptorer (ticagrelor, kangrelor). Hemmer også blodplateaggregasjon induert av andre agonister ved å blokkere forsterkningen av blodplateaktivering fra frisatt ADP. Hemmer ikke syklooksygenase.

### Farmakokinetikk

Se de enkelte virkestoffomtalen.

### Indikasjoner

Se respektive virkestoffomtaler. Sekundærprofylakse mot residiv av iskemisk hjerneslag (klopiogrel, ticagrelor) hos pasienter som ikke kan bruke acetylsalisylsyre pga. bivirkninger eller som får residiv til tross for behandling med acetylsalisylsyre. Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt, før og etter PCI/stenting av koronararterier. Klopidogrel har mulig noe større effekt enn acetylsalisylsyre når det gjelder å forebygge iskemiske hendelser, men er ikke vist å ha større effekt på dødeligheten.

### Forsiktighetsregler

Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk av andre antitrombotiske legemidler. Trombocytopeni. Brukes med forsiktighet hos pasienter med økt blødningstendens.

### Kontraindikasjoner

Pågående blødning som magesår eller tidligere intrakraniell blødning. Blodsykdommer med forlenget blødningstid, alvorlig trombocytopeni eller nøytropeni. Alvorlig leverskade. Øvrige kontraindikasjoner varierer for de enkelte substansene (se de enkelte omtaler)

### L4.5.7.4.1. Klopido­grel

Publisert: 19.11.2021

#### Egenskaper

Klopido­grel er et thienopyridin som gir irreversibel blodplatehemming ved å hemme binding av ADP til P2Y<sub>12</sub>-reseptorer på blodplatene. Substansen er en prosubstans som er avhengig av 2-trinns aktivering i lever til aktiv substans (tiolderivat).

#### Indikasjoner

Akuttbehandling ved akutt koronarsyndrom med eller uten ST-hevning. Klopido­grel velges når det foreligger kontraindikasjoner til alternative ADP-reseptorantagonister (prasugrel, ticagrelor). Gis både til pasienter hvor en velger primær PCI, trombolysse samt konservativ strategi med medisinsk behandling. Gis vanligvis i kombinasjon med acetylsalisylsyre. Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt. I kombinasjon med acetylsalisylsyre ved utblokkning/PCI av koronarstenoser hos pasienter med stabil angina pectoris. Sekundærprofylakse etter hjerneinfarkt og TIA.

#### Farmakokinetikk

Absorpsjonen er ca. 50% ved peroral tilførsel. Metaboliseres i leveren hovedsakelig via CYP2C19 til det aktive tiolderivatet. Obs. farmakogenetisk variasjon. Metaboliseres også i stor grad ved karboksylering til en inaktiv hovedmetabolitt. Effekten etter en metningsdose inntreffer først etter 2-6 timer. Effekten varer i blodplatenes levetid. Utskilles både via nyrene og via gallen i feces i like store mengder. Halveringstiden for den aktive substansen er ikke klarlagt.

#### Dosering og administrasjon

Voksne: 75 mg daglig. Kan tas uavhengig av matinntak. Ved akutt koronarsyndrom og PCI gis metningsdose 300-600 mg avhengig av hvor raskt en ønsker effekt. Ved ST-elevasjonsinfarkt og primær PCI gis 600 mg mens en gir redusert (300 mg) eller ingen (ved alder >75 år) metningsdose dersom en velger trombolysse som reperfusjonsbehandling.

#### Overdosering

Se G12 K (G12.5.11).

#### Bivirkninger

Blødninger. Blødningsrisiko er avhengig av alder, komorbiditet, samtidig bruk av antikoagulantia og andre medikamenter som øker blødningstendensen. Mindre alvorlige blødninger som neseblod og blåmerker er vanlig. Gastrointestinale symptomer som dyspepsi, magesmerter, obstipasjon eller diaré sees hyppig. Diaré kan skyldes innhold av hydrogenert ricinusolje. Hudreaksjoner, kløe, stigning i leverenzymene, hodepine og svimmelhet kan forekomme. Alvorlige blødninger fra ulike organer. Leukopeni, trombocytopeni, eosinofili er mindre vanlige bivirkninger. Beinmargsdepresjon og trombotisk trombocytopen purpura (TTP) sees svært sjeldent. Anafylaktiske reaksjoner. Ervervet hemofili er nylig rapportert som en svært sjelden bivirkning.

#### Forsiktighetsregler

Brukes med forsiktighet hos pasienter som kan ha økt blødningsrisiko. Trombocyt-tall bør kontrolleres. Klopido­grel anbefales seponert 5 dager før elektiv kirurgi der hemming av blodplateaggregasjonen ikke er nødvendig (konferer med kardiolog). Hos pasienter med redusert CYP2C19-metabolisme dannes mindre av klopido­grels aktive metabolitt og effekten på blodplatefunksjonen reduseres. Økt CYP2C19-metabolisme resulterer i økt nivå av klopido­grels aktive metabolitt og blodplatehemming, som kan gi økt risiko for blødning. Kryssreaksjoner mellom tienopyridiner: Ved tidligere overfølsomhet for f.eks. tiklopidin eller prasugrel bør pasienten følges opp mht. tegn på overfølsomhet for klopido­grel. Hjelpstoffer: Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon.

#### Kontraindikasjoner

Overfølsomhet for innholdsstoffene. Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Aktiv patologisk blødning som f.eks. peptisk ulcus eller intrakraniell blødning. Alvorlig trombocytopeni.

#### Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* Opplysninger vedrørende amming mangler.

**Clopidogrel Accord** Accord Healthcare B.V.

| Form    | Virkestoff/styrke  |         | R.gr. | Ref. | Pris   |
|---------|--------------------|---------|-------|------|--------|
| Tablett | Klopidogrel: 75 mg | 30 stk  | C     | b    | 195,50 |
| Tablett | Klopidogrel: 75 mg | 100 stk | C     | b    | 553,60 |

**Clopidogrel Aristo** Aristo Pharma GmbH

| Form    | Virkestoff/styrke  |         | R.gr. | Ref. | Pris   |
|---------|--------------------|---------|-------|------|--------|
| Tablett | Klopidogrel: 75 mg | 30 stk  | C     | b    | 195,50 |
| Tablett | Klopidogrel: 75 mg | 100 stk | C     | b    | 553,60 |
| Tablett | Klopidogrel: 75 mg | 100 stk | C     | b    | 553,60 |

**Clopidogrel Viatris** Viatris Limited

| Form    | Virkestoff/styrke  |         | R.gr. | Ref. | Pris   |
|---------|--------------------|---------|-------|------|--------|
| Tablett | Klopidogrel: 75 mg | 100 stk | C     | b    | 553,60 |

**Clopidogrel Zentiva** Zentiva k.s.

| Form    | Virkestoff/styrke  |         | R.gr. | Ref. | Pris   |
|---------|--------------------|---------|-------|------|--------|
| Tablett | Klopidogrel: 75 mg | 100 stk | C     | b    | 553,60 |
| Tablett | Klopidogrel: 75 mg | 30 stk  | C     | b    | 195,50 |

**Grepid** Pharmathen

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

| Form    | Virkestoff/styrke  |         | R.gr. | Ref. | Pris |
|---------|--------------------|---------|-------|------|------|
| Tablett | Klopidogrel: 75 mg | 100 stk | C     |      | –    |

**Plavix** Sanofi-aventis groupe

| Form    | Virkestoff/styrke   |          | R.gr. | Ref. | Pris     |
|---------|---------------------|----------|-------|------|----------|
| Tablett | Klopidogrel: 75 mg  | 28 stk   | C     | b    | 184,90   |
| Tablett | Klopidogrel: 75 mg  | 100 stk  | C     | b    | 553,60   |
| Tablett | Klopidogrel: 75 mg  | 50×1 stk | C     | b    | 294,90   |
| Tablett | Klopidogrel: 300 mg | 30×1 stk | C     |      | 1 629,40 |

**L4.5.7.4.2. Prasugrel**

Publisert: 19.11.2021

For mer informasjon, se også L4.5.7.4 ADP-reseptorantagonister [ADP-reseptorantagonister](#)

**Egenskaper**

Prasugrel er et prodrug som omdannes i lever til en aktiv metabolitt (1-trinnsaktivering). Irreversibel binding til P2Y<sub>12</sub>-reseptorer fører til hemming av ADP-mediert blodplateaggregering. Rask og effektiv blodplatehemming inntreffer etter en metningsdose.

**Farmakokinetikk**

Prasugrel hydrolyseres i tarmen og metaboliseres i leveren hovedsakelig via CYP2B6 og CYP3A4, delvis av CYP2C9 og CYP2C19, til den aktive metabolitten. Rask absorpsjon og aktivering. Effekt av aktiv metabolitt inntreffer raskt etter en halv time (maks etter 0,5-4 timer). Halveringstiden for den aktive metabolitten er ca. 7 timer, men effekten varer i blodplatenes levetid. Inaktive metabolitter skilles ut i urin (ca 70%) og feces (ca 30%).

## Indikasjoner

Prasugrel kombinert med acetylsalisylsyre er indisert som forebygging av ateroskrotiske hendelser hos pasienter med akutt koronarsyndrom med eller uten ST-segmentelevation der en har besluttet å utføre PCI. Skal kun gis ved kjent koronar anatomi (koronarangiografi må være utført). Prasugrel (alternativt ticagrelor), i kombinasjon med acetylsalisylsyre, foretrekkes framfor klopidoogrel ved PCI hos pasienter med akutt koronarsyndrom/hjerteinfarkt dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner.

## Dosering og administrasjon

Metningsdose er 60 mg, deretter 10 mg daglig. Hos pasienter > 75 år eller med lav kroppsvekt < 60 kg velges alternativ P2Y12-hemmer eller redusert vedlikeholdsdose 5 mg daglig på grunn av økt blødningsrisiko.

## Overdosering

Se G12 P (G12.5.16).

## Bivirkninger

Blødninger er hyppigste bivirkning. Hudblødninger, neseblødning, gastrointestinale blødninger, hematom og hematuri er relativt vanlig. Alvorlige blødninger (inkludert intrakraniell blødning) sees sjelden, men opptrer hyppigere hos eldre. Trombocytopeni.

## Graviditet, amming

Erfaring med bruk hos gravide og ammende mangler.

## Forsiktighetsregler

Forsiktighet hos pasienter med økt blødningstendens og/eller trombocytopeni. Særlig forsiktighet hos pasienter med høy alder og lav kroppsvekt (se kontraindikasjoner). Forsiktighet ved samtidig bruk av medikamenter som kan øke blødningsrisiko (NSAID-bruk bør unngås). Skal ikke gis til pasienter hvor koronar bypasskirugi planlegges. Bør seponeres 7 dager før planlagt kirurgi dersom en anser seponering forsvarlig (konferer kardiolog).

## Kontraindikasjoner

Aktiv blødning. Samtidig bruk av oral antikoagulasjon. Planlagt trombolytisk behandling. Skal ikke gis til pasienter med tidligere gjennomgått hjerneblødning, iskemisk hjerneslag eller transitoriske iskemiske anfall (TIA). Skal ikke gis til pasienter med økt blødningstendens pga. nylig traume, nylig kirurgi eller gastrointestinal blødning/aktivt magesår. Alvorlig trombocytopeni. Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Bruk av prasugrel hos eldre pasienter > 75 år eller kroppsvekt < 60 kg er generelt ikke anbefalt pga økt blødningsrisiko. Alternativt gis redusert dose (5 mg).

### Efient Daiichi Sankyo Europe GmbH

| Form    | Virkestoff/styrke |        | R.gr. | Ref. | Pris   |
|---------|-------------------|--------|-------|------|--------|
| Tablett | Prasugrel: 5 mg   | 28 stk | C     | b    | 513,60 |
| Tablett | Prasugrel: 10 mg  | 28 stk | C     | b    | 513,60 |

### Efient Orifarm AS

| Form    | Virkestoff/styrke |        | R.gr. | Ref. | Pris   |
|---------|-------------------|--------|-------|------|--------|
| Tablett | Prasugrel: 10 mg  | 28 stk | C     | b    | 513,60 |

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

| Form    | Virkestoff/styrke |        | R.gr. | Ref. | Pris   |
|---------|-------------------|--------|-------|------|--------|
| Tablett | Prasugrel: 5 mg   | 30 stk | C     | b    | 547,70 |
| Tablett | Prasugrel: 10 mg  | 30 stk | C     | b    | 547,70 |

## L4.5.7.4.3. Tikagrelor

Publisert: 19.11.2021

For mer informasjon, se også L4.5.7.4 ADP-reseptorantagonister [ADP-reseptorantagonister](#)

## Egenskaper

Tikagrelor er et syklopentyltriasolopyrimidin (CPTP) og er en selektiv, reversibel P2Y<sub>12</sub> ADP-reseptorantagonist. Dette medfører reversibel hemming av ADP-mediert blodplateaktivering og -aggregering.

## Farmakokinetikk

Rask absorpsjon. Biotilgjengelighet er ca. 36 %. Metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4 til aktiv metabolitt. Effekt av aktiv metabolitt inntreffer raskt, etter en halv time (maks etter 0,5-2 timer). Elimineres primært via levermetabolisme. Primær eliminasjonsvei for den aktive metabolitten er sannsynligvis via gallesekresjon. Halveringstid: ca. 7 timer for tikagrelor og 8,5 timer for aktiv metabolitt.

## Indikasjoner

Tikagrelor, administrert sammen med acetylsalisylsyre, er indisert som akutt behandling hos voksne pasienter med akutt koronarsyndrom (med eller uten ST-segmentelevation), inkludert pasienter som behandles medikamentelt og pasienter som behandles med PCI. Sekundærprofylakse etter gjennomgått hjerteinfarkt. Sekundærprofylakse (i kombinasjon med acetylsalisylsyre) utover 12 mnd med redusert dose hos utvalgte pasienter med høy iskemisk risiko.

## Dosering og administrasjon

Initialt én enkelt metningsdose på 180 mg. Deretter fortsettes behandlingen med en 90 mg tablett to ganger daglig. Første dose 90 mg skal gis 12 timer etter metningsdosen. Sekundærprofylakse utover 12 mnd: redusert dose 60 mg to ganger daglig.

## Overdosering

Se G12 Tikagrelor.

## Bivirkninger

Økt blødningstendens. De vanligst rapporterte bivirkningene er dyspné, hud og muskelblødninger, neseblødning og blødning på prosedyrestedet. Kan gi hypotensjon og bradykardi inkludert sinusarrest/ventrikulære pauser. En bør særlig være oppmerksom på dyspné og bradykardi hos hjertepasienter. Mindre vanlige: Øvrige blødninger (herunder alvorlige), svimmelhet, hodepine, gastritt, oppkast, diaré, magesmerter, kvalme, utslett, pruritus og allergiske reaksjoner, inkl. angioødem. Sjeldne bivirkninger: Hyperurikemi, forvirring, parestesi, forstoppelse og forverret nyrefunksjon.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* Opplysninger vedrørende amming mangler.

## Forsiktighetsregler

Forsiktighet må utvises hos pasienter med økt blødningstendens og ved samtidig bruk av andre antitrombotiske legemidler. Hvis pasienten skal gjennomgå elektiv operasjon og seponering anses forsvarlig (konferer kardiolog), bør behandlingen avbrytes minimum 5 dager før operasjonen. Bør brukes med forsiktighet ved sinusbradykardi, AV-blokk og tidligere synkope pga. begrenset klinisk erfaring. Forsiktighet må utvises hos pasienter med astma og/eller KOLS grunnet økt risiko for dyspné. Økt forekomst av dyspné og bradykardi er sannsynligvis adenosinmediert. Dyspné relatert til tikagrelor kan lett forveksles med hjertesvikt, men pasientene er ofte påfallende takypnoiske. Forsiktighet bør utvises ved tidligere hyperurikemi eller urinsyregikt. Kan brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

## Kontraindikasjoner

Se L4.5.7.4 ADP-reseptorantagonister.

Aktiv blødning. Samtidig bruk av oral antikoagulasjon. Skal ikke gis til pasienter med tidligere gjennomgått hjerneblødning eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Skal ikke gis dersom koronar bypasskirurgi planlegges. Skal ikke gis til pasienter med økt blødningstendens pga. nylig traume, nylig kirurgi eller gastrointestinal blødning/aktivt magesår. Alvorlig trombocytopeni.

Samtidig administrering av sterke CYP 3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, klaritromycin, nefozodon, ritonavir og atazanavir), se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

## Brilique AstraZeneca AB (2)

| Form    | Virkestoff/styrke |         | R.gr. | Ref. | Pris     |
|---------|-------------------|---------|-------|------|----------|
| Tablett | Tikagrelor: 60 mg | 168 stk | C     | b    | 1 951,20 |
| Tablett | Tikagrelor: 60 mg | 56 stk  | C     | b    | 674,60   |

**Brilique** AstraZeneca AB (2)

| Form    | Virkestoff/styrke |           | R.gr. | Ref. | Pris     |
|---------|-------------------|-----------|-------|------|----------|
| Tablett | Tikagrelor: 90 mg | 100×1 stk | C     | b    | 1 352,10 |
| Tablett | Tikagrelor: 90 mg | 168 stk   | C     | b    | 2 246,90 |
| Tablett | Tikagrelor: 90 mg | 56 stk    | C     | b    | 773,10   |

**L4.5.7.4.4. Tiklopidin**

Publisert: 19.11.2021

**Generelt**

Vedrørende **indikasjoner, forsiktighetsregler og kontraindikasjoner**, se [SPC](#) ev. også L4.5.7.4 ADP-reseptorantagonister [ADP-reseptorantagonister](#).

*I dag velges andre ADP-reseptorantagonister til rutinebruk pga. mindre bivirkninger og bedre dokumentasjon.*

**Farmakokinetikk**

Biotilgjengeligheten er 80–90% ved peroral tilførsel. Denne øker med samtidig inntak av mat. Metaboliseres i stor grad i leveren ved dealkylering og oksidasjon. Delvis aktive metabolitter. Halveringstiden er ca. 10 timer etter enkel dosering, terminalt ved steady state 30–50 timer.

**Dosering og administrasjon**

250 mg × 2. Tas til måltidene.

**Overdosering**

Se G12 T (G12.5.20).

**Bivirkninger**

Gir mer uttalte bivirkninger enn klopidogrel. Benmargsdepresjon. Kolestatisk hepatitt. Alvorlige hudreaksjoner som erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse. Immunologiske reaksjoner som vaskulitt og SLE-lignende reaksjoner, anafylaksi, angioødem.

**Graviditet, amming**

Opplysninger mangler om bruk under graviditet og amming.

**Kontroll og oppfølging**

Blodtelling og leverprøver skal kontrolleres hver 14. dag de første 3 måneder av behandlingen. Opplyse pasienten om vanlige bivirkninger; om å kontakte lege ved feber, blødningstendens, ikterus.

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

| Form    | Virkestoff/styrke  |         | R.gr. | Ref. | Pris  |
|---------|--------------------|---------|-------|------|-------|
| Tablett | Tiklopidin: 250 mg | 100 stk | C     | b    | 549,- |

**L4.5.7.4.5. Kangrelor**

Publisert: 19.11.2021

Se L4.5.7.4 ADP-reseptorantagonister [ADP-reseptorantagonister](#)

**Egenskaper**

P2Y12 ADP-blodplaterreseptorantagonist til intravenøst bruk. Selektiv og reversibel binding til P2Y12-reseptorer på blodplatene medfører hemming av ADP-indusert blodplateaktivering og -aggregering.

**Indikasjoner**

Kangrelor, administrert sammen med acetylsalisylsyre, er indisert for reduksjon av trombotiske kardiovaskulære hendelser hos voksne med akutt koronarsyndrom, som gjennomgår perkutan koronar intervensjon (PCI), og som enten ikke har fått en peroral P2Y12-antagonist før PCI-proseduren eller der peroral P2Y12-antagonistbehandling ikke er ønskelig eller gjennomførbar på grunn av lang halveringstid.

## Farmakokinetikk

*Absorpsjon:* Raskt innsettende effekt med Tmax: < 2 minutter. *Proteinbinding:* 97-98 %. *Fordeling:* Vd 3,9 liter. *Halveringstid:* 3-6 minutter, uavhengig av dose. Blodplatefunksjonen gjenopprettes innen 60 minutter etter at infusjonen er stoppet. *Metabolisme:* Deaktiveres raskt i plasma ved defosforilyring. *Utskillelse:* 58% via urin og 35% via feces, antagelig etter utskillelse via galleveiene.

## Dosering og administrasjon

30 µg/kg som i.v. bolus, umiddelbart etterfulgt av 4 µg/kg/minutt i.v. infusjon. Bolusen og infusjonen skal innledes før prosedyren, og fortsettes i minst 2 timer eller så lenge prosedyren varer, det som måtte vare lengst. Kan fortsettes i totalt 4 timer. Pasienten skal overføres til peroral P2Y12-antagonistbehandling for kronisk behandling. For overføring bør en metningsdose med peroral P2Y12-antagonistbehandling administreres umiddelbart etter avslutning av kangrelorinfusjonen. Alternativt kan en metningsdose med tikagrelor eller prasugrel, men ikke klopidogrel, administreres opptil 30 minutter før infusjonen avsluttes. Se [SPC](#) for detaljert instruksjon.

Hetteglasset på 50 mg skal rekonstitueres umiddelbart før fortynning og bruk ved å tilsette 5 ml sterilt vann for injeksjon. Før administrering må hvert hetteglass fortynnes ytterligere med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller glukose (5 %) oppløsning. Pasienter > 100 kg vil trenge minst 2 poser. Bolusen bør administreres raskt (< 1 minutt) fra posen med fortynningen, via manuelt i.v. trykk eller pumpe. Start infusjonen umiddelbart etter at bolusen er administrert.

## Forsiktighetsregler

*Blødningsrisiko:* Kan øke blødningsrisikoen. Blødning kan oppstå hvor som helst. Ved uforklarlig fall i blodtrykk eller hematokrit, bør preparatet seponeres og blødningshendelse grundig vurderes. Skal brukes med forsiktighet ved sykdomstilstander forbundet med økt blødningsrisiko, og hos pasienter som tar legemidler som kan øke blødningsrisikoen. *Hjelpetoffer:* Inneholder sorbitol og skal ikke brukes ved sjeldne, arvelige problemer med fruktoseintoleranse. Inneholder < 1 mmol (23 mg) natrium pr. hetteglass, dvs. praktisk talt natriumfritt.

## Kontraindikasjoner

Aktiv blødning eller økt risiko for blødning pga. forringet hemostase og/eller irreversible koagulasjonssykdommer, eller pga. nylig, omfattende kirurgi/traume eller ukontrollert alvorlig hypertensjon. Enhver historikk med slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA). Overfølsomhet for innholdsstoffene.

## Overdosering

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

## Bivirkninger

Hematom, blødning, ekkymoser, anstrengelsesutløst dyspné. Redusert hematokrit, redusert hemoglobin, sekresjon fra injeksjonsstedet. *Mindre vanlige ( 1/1000 til <1/100):* Retroperitoneal blødning (inkl. fatal), peritonealt hematom, gastrointestinal blødning, hjertetamponade, hemodynamisk ustabilitet, epistakse, hemoptyse, blødning i urinrøret, nyresvikt (inkl. akutt), vaskulær pseudoaneurisme, angioødem. *Andre:* Anafylaktisk reaksjon (anafylaktisk sjokk), overfølsomhet, bekkenblødning, lungeblødning, intrakraniell blødning (hjerneblødning, cerebrovaskulær hendelse, inkl. fatal), øyeblikning mfl. Se [SPC](#).

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Ingen/begrensede data. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Skal ikke brukes under graviditet. *Amming:* Utskillelse i morsmelk er ukjent, risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. *Fertilitet:* Ingen effekt på kvinnelige fertilitetsparametere i dyrestudier, en reversibel effekt på fertilitet er sett hos hannrotter.

## Kontroll og oppfølging

Se [SPC](#).

## Kengrexal Chiesi Farmaceutici S.p.a.

| Form   | Virkestoff/styrke | R.gr.    | Ref. | Pris      |
|--|-------------------|----------|------|-----------|
| Pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning | Kangrelor: 50 mg  | 10x50 mg | C    | 37 623,50 |



## L4.5.7.5. Glykoprotein IIb/IIIa-antagonister

Publisert: 19.11.2021

### Egenskaper

Glykoprotein IIb/IIIa-antagonister hemmer blodplateaggregasjonen ved å hemme binding av fibrinogen eller von Willebrand faktor til GPIIb/IIIa-komplekset. Ved å hemme siste fase av blodplateaggregasjonen gir de mer komplett blodplatehemming enn acetylsalisylsyre og klopidogrel som virker i initialfasen.

GPIIb/IIIa-antagonistene har også en indirekte antikoagulant effekt ved å hemme bindingen av protrombin til trombocyttoverflaten og derved dannelsen av trombin. De hemmer også fraspaltingen av prokoagulante partikler fra blodplatene.

Fra 2020 er eptifibatid eneste aktuelle medikament. Tirofiban og abciximab er ikke lenger tilgjengelig. Alle har kort halveringstid og må gis som intravenøs infusjon. Mens abciximab bindes til GPIIb/IIIa-komplekset med høy affinitet og kan påvises på sirkulerende blodplater i mer enn 2 uker, er tirofiban og eptifibatid kompetitive hemmere som bindes med lav affinitet. Alle tre gir en doseavhengig hemning av blodplateaggregasjonen. Etter seponering henger effekten på blodplatene lenger i enn halveringstid tilsier, særlig for abciximab.

Bruk av glykoprotein IIb/IIIa-antagonister i behandling av akutt koronarsyndrom er redusert etter introduksjon av mer effektive perorale blodplatehemmere (prasugrel, ticagrelor).

### Indikasjoner

Trombotiske komplikasjoner som oppstår under perkutan koronar intervensjon (PCI) ("no-reflow", perifer embolisering). "Up-front" bruk, dvs før koronarangiografi/PCI hos pasienter med akutt koronarsyndrom anbefales ikke lenger.

### Bivirkninger

Legemidlene øker risikoen for blødning sammenlignet med kombinasjonen acetylsalisylsyre/heparin gitt alene. Kan gi alvorlig trombocytopeni (særlig abciximab).

### Forsiktighetsregler

Erfaring hos eldre (> 80 år) og barn mangler. Dosen må reduseres ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon og kreatininclearance < 30 ml/minutt. Nytte-risiko må avveies nøye dersom en velger å gi glykoprotein IIb/IIIa-antagonister til pasienter som har fått trombolytisk behandling. Betydelig økt risiko for hjerneblødning.

### Kontraindikasjoner

Se de enkelte omtaler. Pågående blødning. Gjennomgått hjerneblødning. Nylig cerebrovaskulært insult, intrakraniell eller intraspinal operasjon siste 2 måneder, kjent disposisjon for blødning, ukontrollert hypertensjon, tidligere trombocytopeni, diabetisk retinopati, alvorlig lever- eller nyresvikt.

## L4.5.7.5.1. Abciximab

Publisert: 19.11.2021

### Generelt

Abciximab er utgått og har ikke vært tilgjengelig på det norske marked fra 2020. For mer informasjon og vedrørende forsiktighetsregler og kontraindikasjoner, se L4.5.7.5 [Glykoprotein IIb/IIIa-antagonister](#).

### Egenskaper

Rekombinant, kimært antistoff mot GPIIb/IIIa komplekset. Hemmer blodplateaggregering.

### Farmakokinetikk

Bindes raskt til GPIIb/IIIa-komplekset (fibrinogenreseptor) på blodplatene. Effekten kommer raskt, i løpet av minutter. Effekten er kortvarig og forutsetter kontinuerlig i.v. infusjon. Gis som bolusdose etterfulgt av 12 timers infusjon. Halveringstiden er ca. 30 minutter. Nedsatt blodplateaggregasjon vedvarer i 24–48 timer etter seponering og platefunksjonen kan være påvirket i opptil en uke etter avsluttet infusjon.

### Indikasjoner

Trombotiske komplikasjoner som oppstår under perkutan koronar intervensjon (PCI) ("no-reflow", perifer embolisering).

## Dosering og administrasjon

0,25 mg/kg kroppsvekt som bolusdose 10 minutter før PCI, umiddelbart etterfulgt av 0,125 µg/kg/minutt, maksimalt 10 µg/minutt, i 12 timer.

## Bivirkninger

Se også hovedomtalen L4.5.7.5 Bivirkninger [Bivirkninger](#). Økt blødningsrisiko. Særlig vil risikoen være stor hos pasienter som har fått trombolytisk behandling. Kan i sjeldne tilfeller medføre alvorlig trombocytopeni. Fall i trombocytter kommer raskt, gjerne første døgn til forskjell fra heparin-indusert trombocytopeni som kommer senere. Hypersensitivitetsreaksjoner med symptomer som kvalme, brekninger, hypotensjon, feber kan forekomme. Preparatet inneholder polysorbat 80 som kan gi hypersensitivitetsreaksjoner hos enkelte, i tillegg kan antistoffer fra mus gi hypersensitivitetsreaksjoner.

## Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. Blødningsrisiko må tas i betraktning. *Amming:* Mangelfull erfaring fra bruk ved amming.

## Kontroll og oppfølging

Overvåkning av potensielle blødningssteder, kontroll av Hb etter 12 og 24 timer, telling av blodplater før PCI og etter 2–4 og 24 timer. Ved trombocytopeni under  $60 \times 10^9/l$  bør seponering av acetylsalisylsyre vurderes, avhengig av om pasienten blør. Ev. heparin og orale ADP-reseptorantagonister vurderes seponert ved utvikling av trombocytopeni avhengig av alvorlighetsgrad, pågående blødning og iskemisk risiko, ev. gis blodplatekonsentrat.

## ReoPro Janssen Biologics B.V

| Form                           | Virkestoff/styrke |      | R.gr. | Ref. | Pris     |
|--------------------------------|-------------------|------|-------|------|----------|
| Injeksjons-/<br>infusjonsvæske | Abciximab: 2 mg   | 5 ml | C     |      | 3 194,70 |

## L4.5.7.5.2. Eptifibatid

Publisert: 19.11.2021

## Egenskaper

Eptifibatid er et syklisk heptapeptid som gir en reversibel, konsentrasjonsavhengig hemning av blodplateaggregasjonen ved å hindre binding av fibrinogen og von Willebrand faktor til GPIIb/IIIa-komplekset.

## Farmakokinetikk

Effekten kommer raskt, minutter etter bolusdose, maks effekt etter 1 time. Elimineres hovedsakelig ved metabolisme, men ca. 35 % skilles uendret ut i nyrene. Halveringstiden er 1–3 timer. Effekten avtar raskt etter seponering og trombocytffunksjonen er tilbake til utgangspunktet etter ca 4 timer.

## Indikasjoner

Trombotiske komplikasjoner som oppstår under perkutan koronar intervensjon (PCI) ("no-reflow", perifer embolisering).

## Dosering og administrasjon

Bolus 180 µg/kg kroppsvekt intravenøst, umiddelbart etterfulgt av 2,0 µg/kg kroppsvekt/minutt. Infusjonen avsluttes vanligvis 12-24 timer etter avsluttet PCI, men kan forlenges i opptil 72 timer ved behov. Gis sammen med intravenøs infusjon av ufraksjonert heparin, eller subcutane injeksjoner med lav-molekylært heparin. Se spesiallitteratur. Eptifibatid må brukes i sykehus og av spesialist som har erfaring med behandling av akutte koronarsyndromer.

## Bivirkninger

Økt blødningstendens. Vanligst på innstikkstedet i forbindelse med PCI. Trombocytopeni, kan gi alvorlig trombocytopeni. Hjerterytmier forekommer. Hypotensjon.

## Forsiktighetsregler

Kontroll av trombocytter, Hb, aktivert koagulasjonstid (ACT). Erfaring hos eldre (> 80 år) og barn mangler. Dosen bør reduseres (uendret bolus, vedlikeholdsdosen reduseres til 1,0 µg/kg kroppsvekt/minutt) ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Nytt-risiko må avveies nøye dersom en velger å gi glykoprotein IIb/IIIa-antagonister til pasienter som har fått trombolytisk behandling.

### Kontraindikasjoner

Pågående blødning. Gjennomgått hjerneblødning. Gjennomgått cerebrovaskulært insult siste 30 dager. Intrakraniell eller intraspinal operasjon siste 2 måneder, kjent intrakraniell sykdom (neoplasme, aneurisme, AV-malformasjon), kjent disposisjon for blødning, ukontrollert hypertensjon, tidligere trombocytopeni, alvorlig leversvikt.

### Graviditet, amming

*Graviditet:* Erfaring med bruk hos gravide mangler. Blødningsrisiko bør tas i betraktning. *Amming:* Opplysninger om bruk ved amming mangler.

### Kontroll og oppfølging

Overvåking mht. blødning, kontroll av Hb og trombocytter. Monitorering av heparineffekt med APTT ved bruk av ufraksjonert heparin. Behandling avbrytes umiddelbart ved større blødning.

#### Eptifibotide Accord Accord Healthcare S.L.U.

| Form                        | Virkestoff/styrke    |        | R.gr. Ref. | Pris   |
|-----------------------------|----------------------|--------|------------|--------|
| Infusjonsvæske, oppløsning  | Eptifibatid: 0.75 mg | 100 ml | C          | 712,-  |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Eptifibatid: 2 mg    | 10 ml  | C          | 252,10 |

#### Integrilin GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

| Form                        | Virkestoff/styrke    |        | R.gr. Ref. | Pris   |
|-----------------------------|----------------------|--------|------------|--------|
| Infusjonsvæske, oppløsning  | Eptifibatid: 0.75 mg | 100 ml | C          | 712,-  |
| Injeksjonsvæske, oppløsning | Eptifibatid: 2 mg    | 10 ml  | C          | 252,10 |

## L4.6. Tabeller

**Tabell 1** Dosering av standard heparin til barn

| Alder                                 | Bolus (E/kg) | Vedlikehold (E/kg/time) |
|---------------------------------------|--------------|-------------------------|
| Premature < 28 ukers gestasjonsalder  | 25           | 15                      |
| Premature 28–36 ukers gestasjonsalder | 50           | 20                      |
| Fullbårne nyfødte – 1 år              | 75           | 30                      |
| Over 1 år                             | 75           | 20                      |

## L4.7. Kilder

### Folsyre

Medicines for Children, RCPCH publications limited 1999, ISBN 1-900954-38-9

Pediatric Dosage Handbook 8th edition 2001-2002, Lexi comp inc, ISBN 1-930598-76-9

## Fraksjonerte hepariner

Suen K, Westh RN, Churilov L, et al. Low-Molecular-Weight Heparin and the Relative Risk of Surgical Site Bleeding Complications: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Venous Thromboprophylaxis in Patients After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017 Apr 14. pii: S0883-5403(17)30332-7. doi: 10.1016/j.arth.2017.04.010. (Systematic Review) PMID: 28522244

## Traneksamsyre

Roberts I, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Mar 26; 377(9771): 1096-101, 1101.e1-2. PMID: 21439633 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60278-X

Fischer PE et al (2016) Guidance Document for the Prehospital Use of Tranexamic Acid in Injured Patients, *Prehospital Emergency Care*, 20:5, 557-559, DOI: 10.3109/10903127.2016.1142628 <http://dx.doi.org/10.3109/10903127.2016.1142628>