

Interaktioner



michael.andresen@regionorebrolan.se
CLINT@regionorebrolan.se

Översikt

- Principer
- Farmakokinetiska interaktioner
 - absorption
 - distribution
 - metabolism
 - elimination
- Farmakodynamiska interaktioner
 - via samma mekanism
 - via olika mekanismer

Översikt





- **Principer**
- Farmakokinetiska interaktioner
 - absorption
 - distribution
 - metabolism
 - elimination
- Farmakodynamiska interaktioner
 - via samma mekanism
 - via olika mekanismer

Klassifikation av interaktioner

- Klassifikationen ger en **handlingsanvisning**
- I motsats till andra klassifikationer **inte en allvarlighetsbedömning**
 - B, C och D-interaktioner kan vara lika allvarliga
- Annorlunda för andra interaktionsklassifikationer

Klassifikation av interaktioner

Klinisk betydelse:

	Teoretisk interaktion, klinisk betydelse saknas
	Den kliniska betydelsen är oklar/okänd
	En klinisk betydelse finns, kan hanteras via dosanpassning
	Undvik kombinationen

Klassifikation av interaktioner

Dokumentation:

0	Studier av andra läkemedel med liknande egenskaper
1	Ofullständiga fallrapporter och/eller in vitro-studier
2	Väldokumenterade fallrapporter
3	Studier på friska försökspersoner och/eller pilotstudier på patienter
4	Kontrollerade studier på relevant patientpopulation

Hantering av B-interaktioner

- Generellt:
 - noggrann avvägning avseende nytta/risk-förhållande
 - bedömning av hur stark indikationen är
 - ökad uppföljning vid alla B-interaktioner

Hantering av B0, B1-interaktioner

- Äldre läkemedel:
 - sannolikheten att en interaktion med klinisk betydelse ger en signal ökar med tiden
 - ffa när de två läkemedel ofta används tillsammans
- Var försiktig:
 - Nya läkemedel: alla fakta är inte kända
 - Läkemedel som är gamla, men sällan/aldrig används tillsammans

Hantering av B3, B4-interaktioner

- Betyder: bra dokumentation, dock olika resultat
 - en annan faktor påverkar
- Undersöka vilken faktor det är
 - farmakogenetik?
- Beroende på resultatet olika lösningar

Klassifikation av interaktioner

Man skiljer mellan

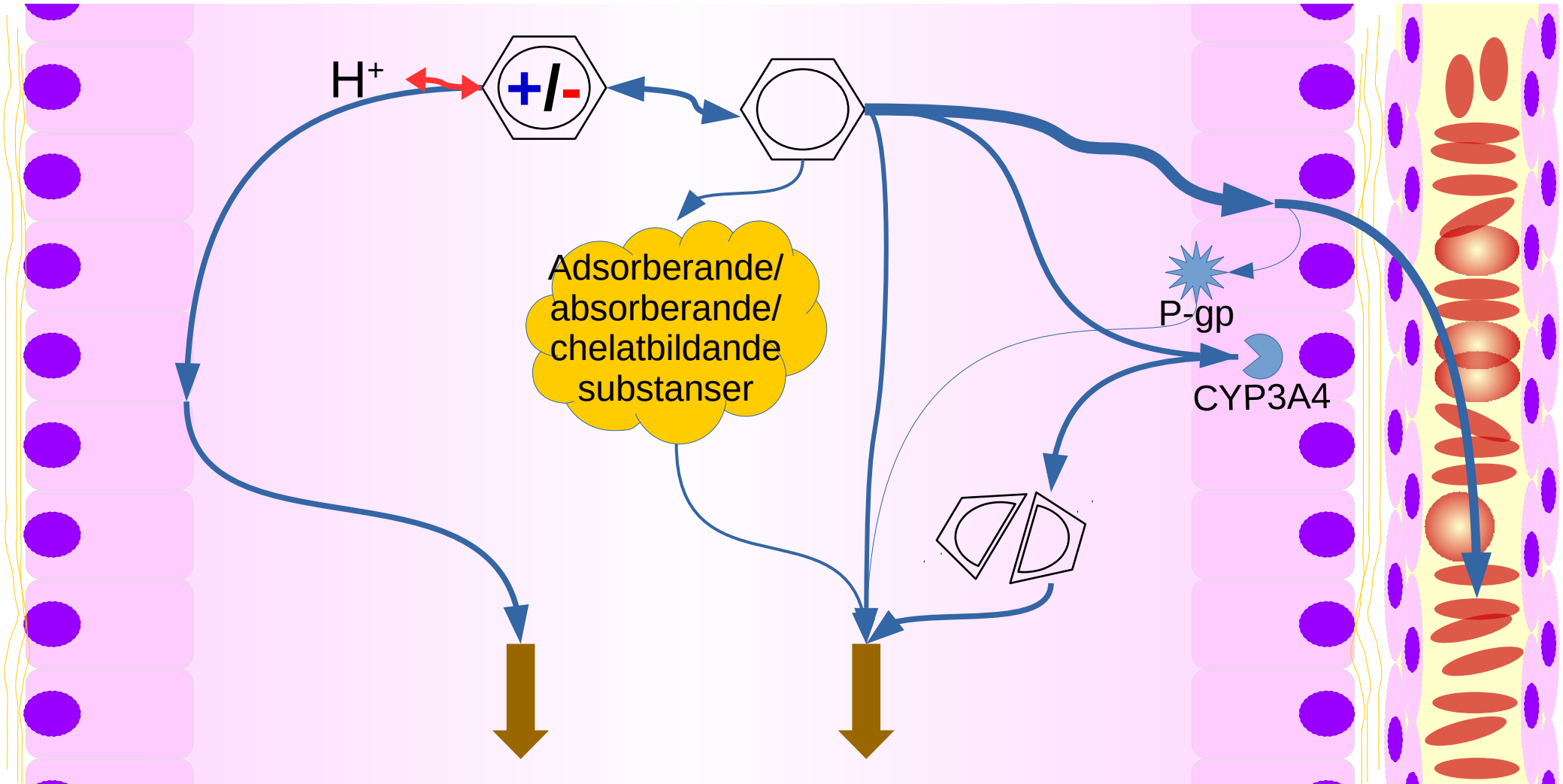
- Farmakok**inetiska** interaktioner: en substans förändrar en annans substans' **öde i** kroppen
- Farmakod**ynamiska** interaktioner: en substans förändrar en annans substans' **påverkan på** kroppen
- **Idiosynkratiska** interaktioner: interaktioner som inte kan förklaras med de i dag kända egenskaperna av läkemedlen



Översikt

- Principer
- Farmakokinetiska interaktioner
 - absorption
 - distribution
 - metabolism
 - elimination
- Farmakodynamiska interaktioner
 - via samma mekanism
 - via olika mekanismer

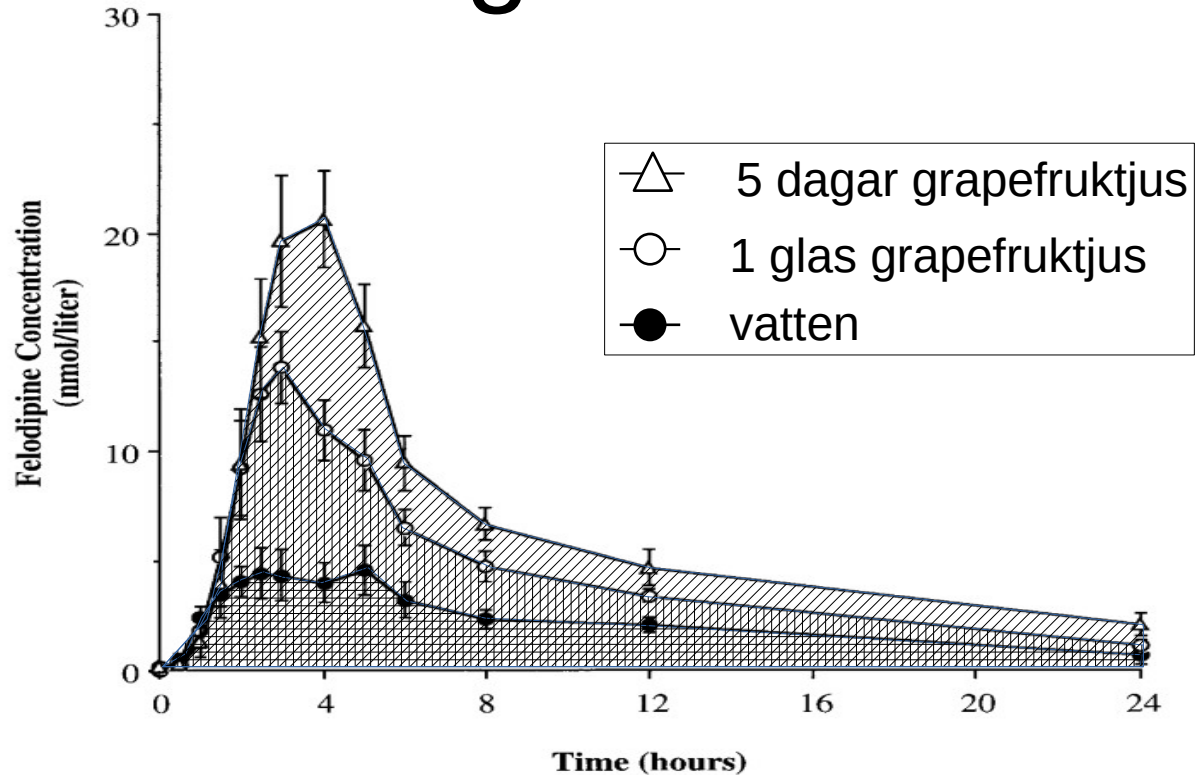
Farmakokinetiska interaktioner - absorption



Grapefrukt

- Patient, manlig, född på 60-talet
- Dricker grapefruktsjuice varje morgon
- Står både på felodipin och atorvastatin
- Vill fortsätta äta sin grapefrukt
- Blodtrycket ligger bra (135/75) och lipider ligger bra.
- Inga biverkningar eller ortostatiska händelser har noterats

Fråga 1781



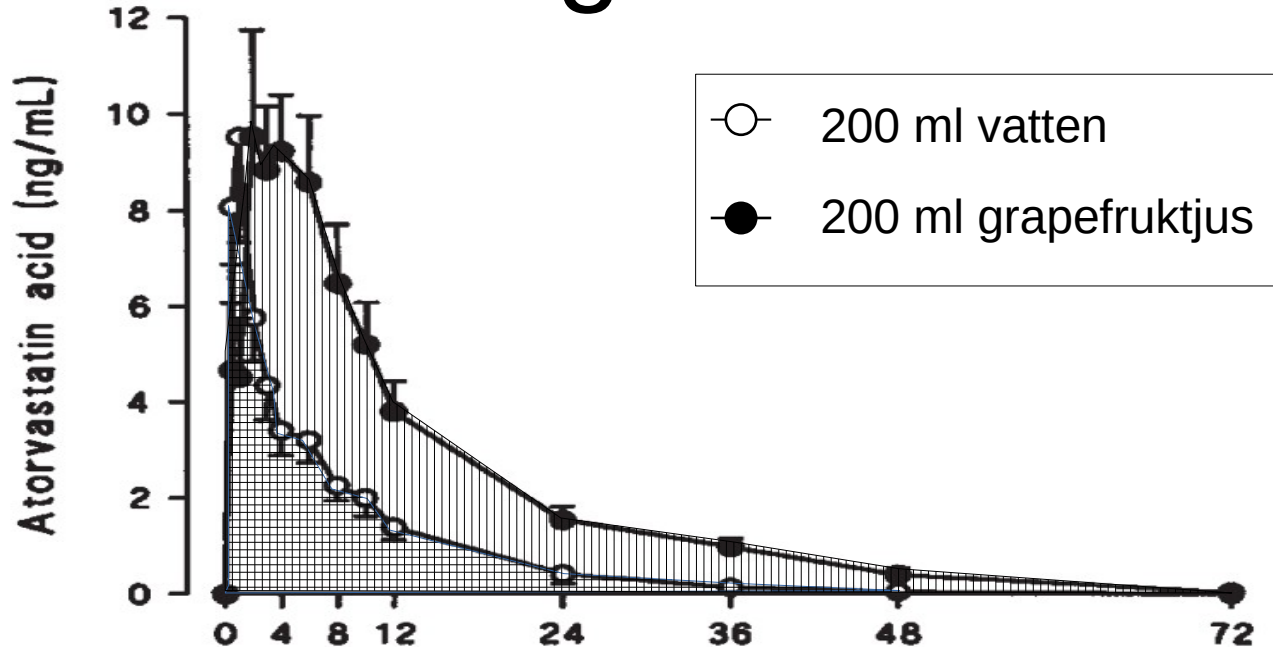
Effect of grapefruit juice on mean **felodipine** plasma concentrations.

Felodipine plasma concentrations were measured after the oral administration of 10 mg felodipine with either water (●), after the first 8-oz glass of grapefruit juice (○), or after 5 d of thrice daily administration of grapefruit juice (Δ).

Bars indicate standard errors.

Källa: Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA, et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J Clin Invest.* 1997 May 15;99(10):2545–53.

Fråga 1781



Mean \pm SEM serum concentrations of atorvastatin acid in 12 healthy volunteers after a single dose of 40 mg atorvastatin, after ingestion of 200 mL double-strength grapefruit juice (*solid circles*) or water (*open circles*) three times a day for 2 days, and on day 3 with atorvastatin and $\frac{1}{2}$ hour and $1\frac{1}{2}$ hours after atorvastatin administration. In addition, 200 mL grapefruit juice or water was ingested three times a day on days 4 and 5.

Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. Clin Pharmacol Ther. 1999 Aug;66(2):118–27.

Vad säger janusinfo?

Sök på läkemedelsprodukt och/eller substans

felodipin x grapefruktjuice x atorvastatin x Namn på produkter eller substanser

Inkludera utgångna/ej tillgängliga läkemedelsprodukter

[Rensa sökning](#)

Interaktioner
D3

Riskprofil

Interaktioner

Tjänsten ger en generell information utifrån substansens egenskaper och tar inte hänsyn till patientens ålder, kön eller aktuell dosering.

Visa A-interaktioner

2 interaktioner mellan valda läkemedel

atorvastatin Enteralt och Parenteralt	94	D3	
felodipin Enteralt (peroralt)	56		D3
grapefruktjuice Enteralt (peroralt)	142	D3	D3

Detaljerad lista

D3 grapefruktjuice - atorvastatin

grapefruktjuice, enteralt (peroralt)

atorvastatin, enteralt och parenteralt

Medicinsk konsekvens

Exponeringen för atorvastatin ökar med cirka 50%.

Rekommendation

Grapefruktjuice bör undvikas av patienter som behandlas med atorvastatin.

[Läs mer](#) > [Kommentera](#) >

D3 grapefruktjuice - felodipin

grapefruktjuice, enteralt (peroralt)

felodipin, enteralt (peroralt)

Medicinsk konsekvens

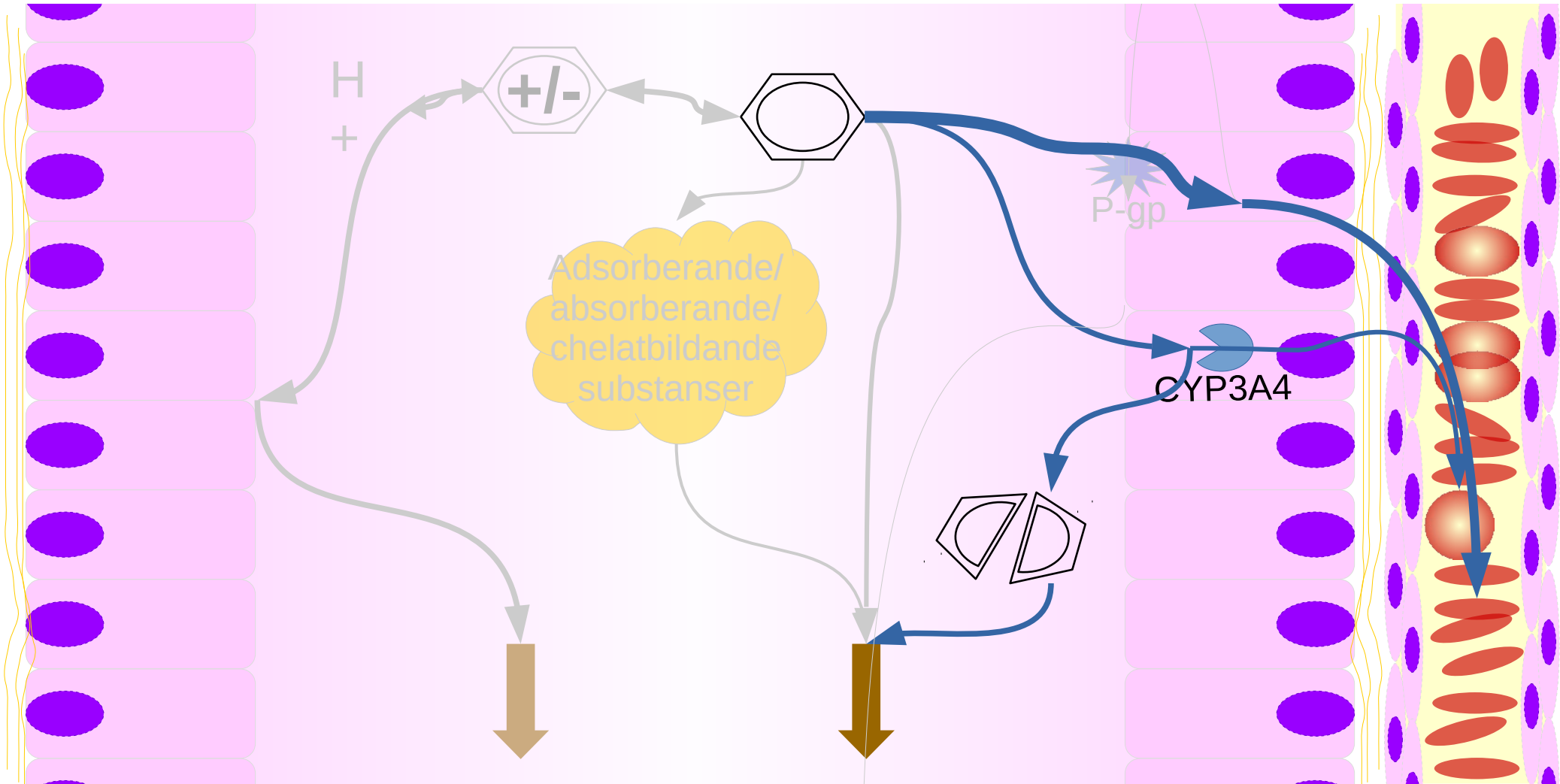
Exponeringen för oralt administrerat felodipin ökar markant vilken kan leda till ökad blodtryckssänkning. Exponeringen för intravenöst administrerat felodipin ökar inte.

Rekommendation

Grapefruktjuice bör undvikas av patienter som behandlas med oralt felodipin. En wash-out period på 72 timmar rekommenderas efter sista intag av grapefruktjuice och start av oral felodipinbehandling.

[Läs mer](#) > [Kommentera](#) >

Farmakokinetiska interaktioner - absorption



Och vad gör vi nu?



Fråga 1781

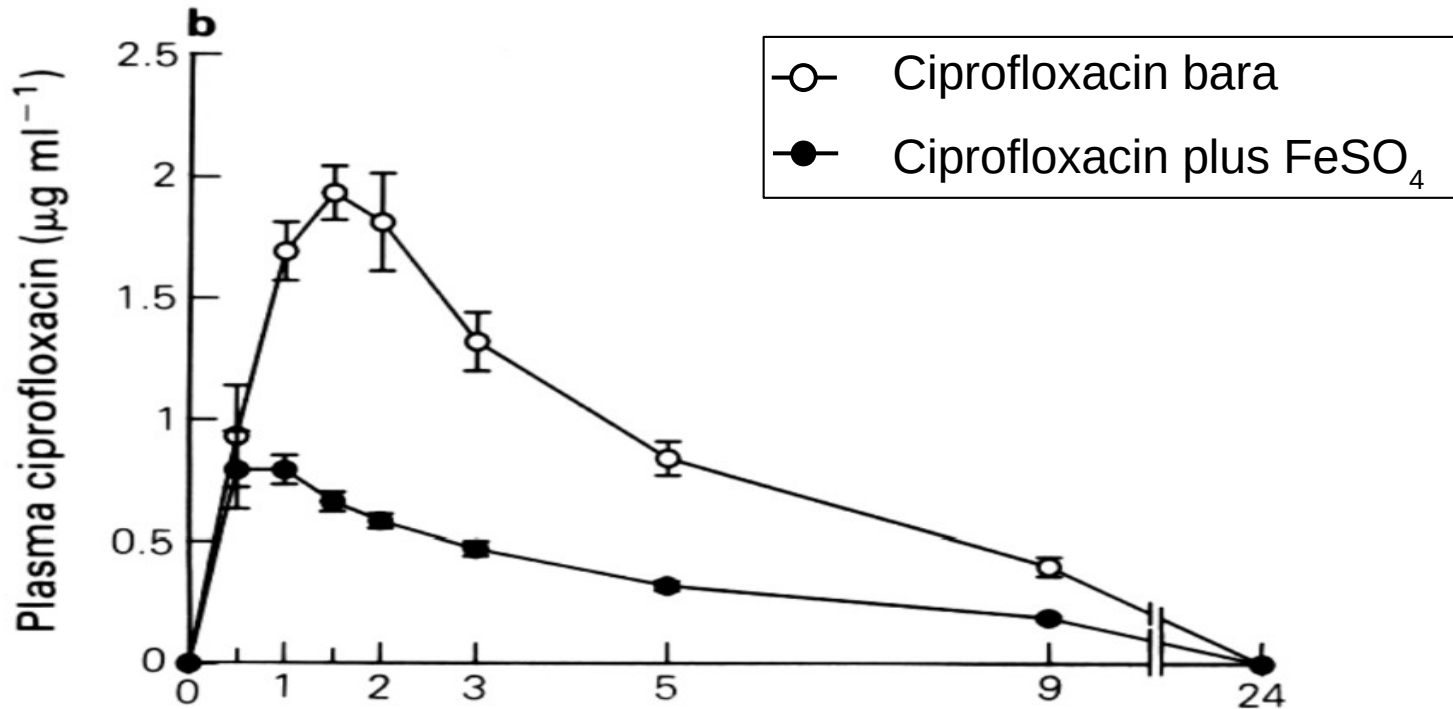
- Ingen förändring behövs
 - doseringen är uppenbarligen redan anpassad till interaktionen
 - vid introduktion av ytterligare läkemedel eller om patienten slutar med grapefruktsjuice → ny värdering

Fråga 1781

- ”...för att minska konsekvenser på grund av varierande koncentrationer av flavonoider och furanocoumariner i frukterna kan man diskutera att ersätta atorvastatin med pravastatin. För pravastatin innebär interaktionen bara att maxkoncentrationen efter intag fördröjs något (med en timme), vilket sannolikast saknar klinisk betydelse...”
- Vill man byta kalciumantagonisten, så är verapamil en substans som inte har interaktioner med grapefruktsjuice.

Ciprofloxacin och järn

500 mg ciprofloxacin och 100 mg järn



Sök på läkemedelsprodukt och/eller substans Namn på produkter eller substanser Inkludera utgånga/ ej tillgängliga läkemedelsprodukter[Rensa sökning](#)**Interaktioner**
D3Riskprofil
II**Interaktioner**

Tjänsten ger en generell information utifrån substansens egenskaper och administrationsväg och tar inte hänsyn till patientens ålder, kön eller aktuell dosering.

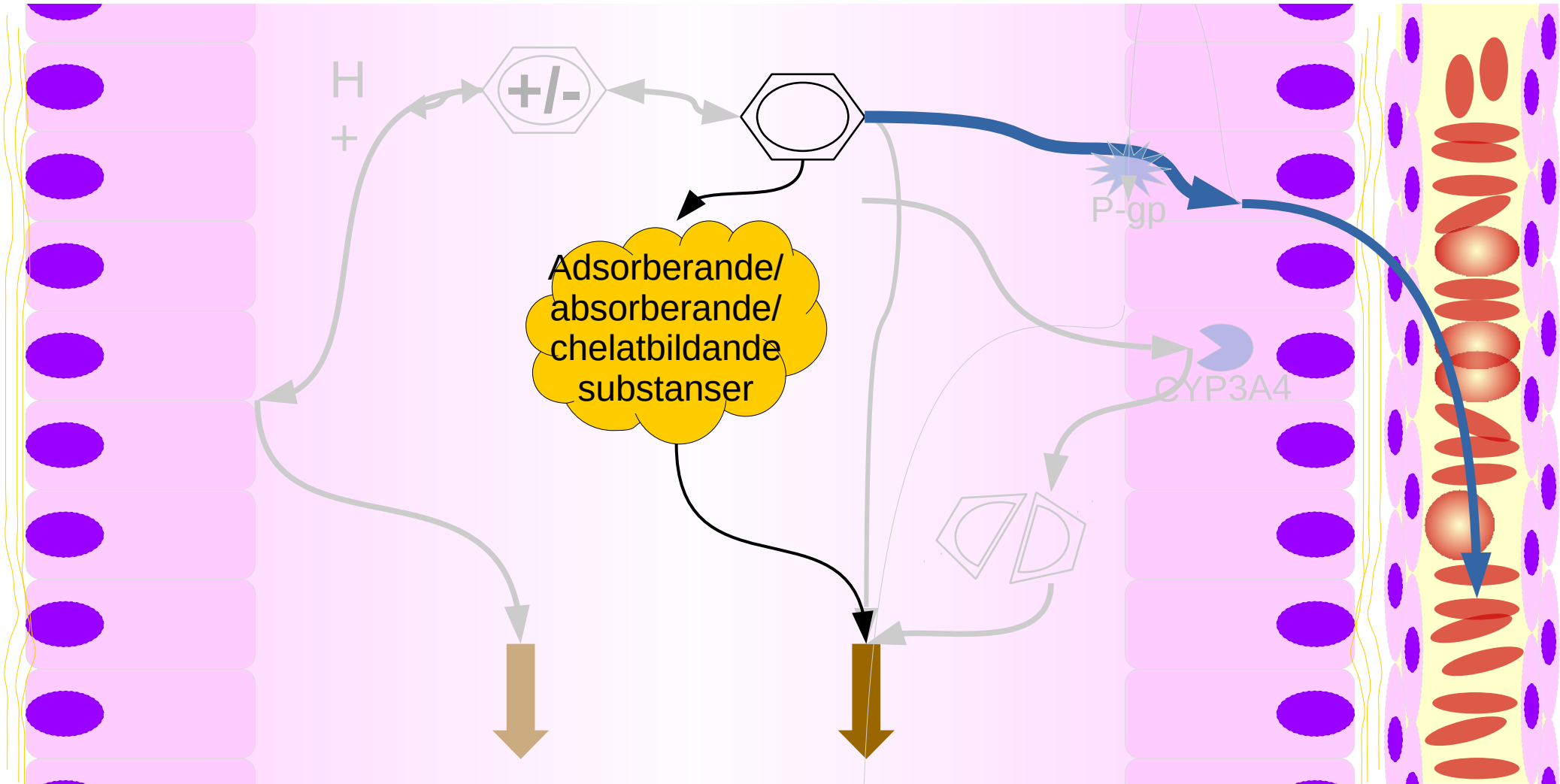
 Visa A-interaktioner**1 interaktion mellan valda läkemedel**

ciprofloxacin Enteralt (peroralt)	127	D3
järn Enteralt (peroralt)	31	D3

Detaljerad lista**D3 järn - ciprofloxacin****järn**, enteralt (peroralt)**ciprofloxacin**, enteralt (peroralt)**Medicinsk konsekvens**

Absorptionen av ciprofloxacin försämrats vid samtidig administrering av järninnehållande produkter. Detta kan leda till subterapeutiska nivåer av ciprofloxacin.

Farmakokinetiska interaktioner - absorption



Och vad gör vi nu?



Vad göra?

- Janusinfo:
 - Samtidig administrering av ciprofloxacin och järn bör undvikas, alternativt **kan järn ges minst 2 timmar efter intag av ciprofloxacin.**
- Relis.no:
 - Ved inntak av relativt store doser kalsium eller jern kan effekten på absorpsjonen bli uttalt, og **man bør da anbefale at midlene tas til ulike tidspunkter.** Ved inntak av multivitamintabletter med innhold av kun beskjedne mengder jern eller kalsium er det mindre sannsynlig at samtidig inntak vil være av klinisk betydning. Dette bør en apotekfarmasøyt kunne vurdere i det enkelte tilfelle.

Fråga 1994

- Hur klinisk relevant är interaktionen mellan doxycyklin och omeprazol? Hur skall man gå tillväga när en patient står på omeprazol och behöver sättas in på doxycyklin?

Janusmed

[Info](#) [Kontakt](#) [Logga ut](#)

Sök på läkemedelsprodukt och/eller substans

 Namn på produkter eller substanser Inkludera utgångna/ej tillgängliga läkemedelsprodukter[Rensa sökning](#)**Interaktioner**
C3Riskprofil
I

Interaktioner

Tjänsten ger en generell information utifrån substansens egenskaper och administrationsväg och tar inte hänsyn till patientens ålder, kön eller aktuell dosering.

 Visa A-interaktioner

1 interaktion mellan valda läkemedel

doxycyklin Enteralt (peroralt)	51	C3
omeprazol Enteralt och Parenteralt	101	C3

Detaljerad lista

C3 doxycyklin - omeprazol

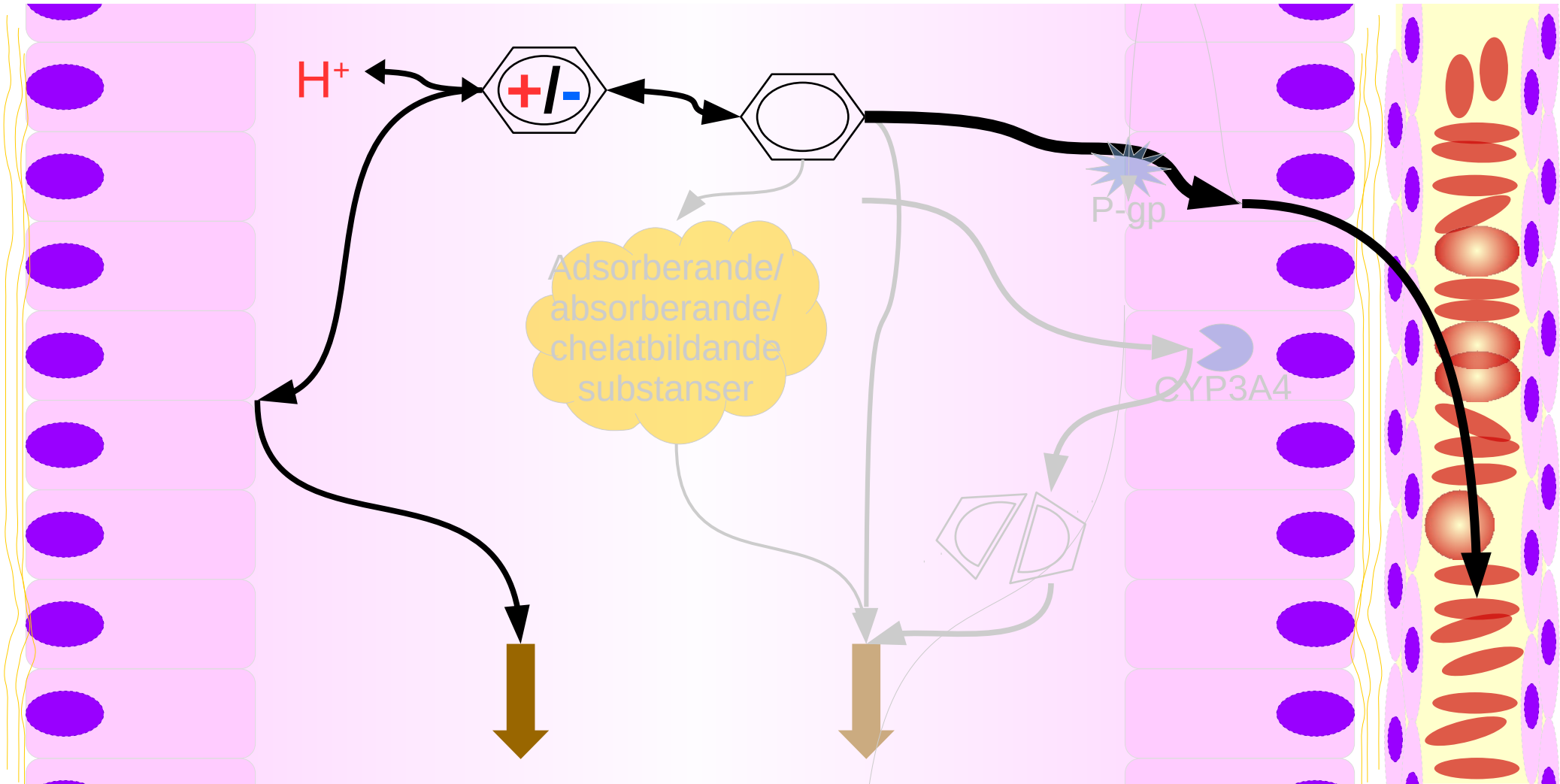
doxycyklin, enteralt (peroralt)

omeprazol, enteralt och parenteralt

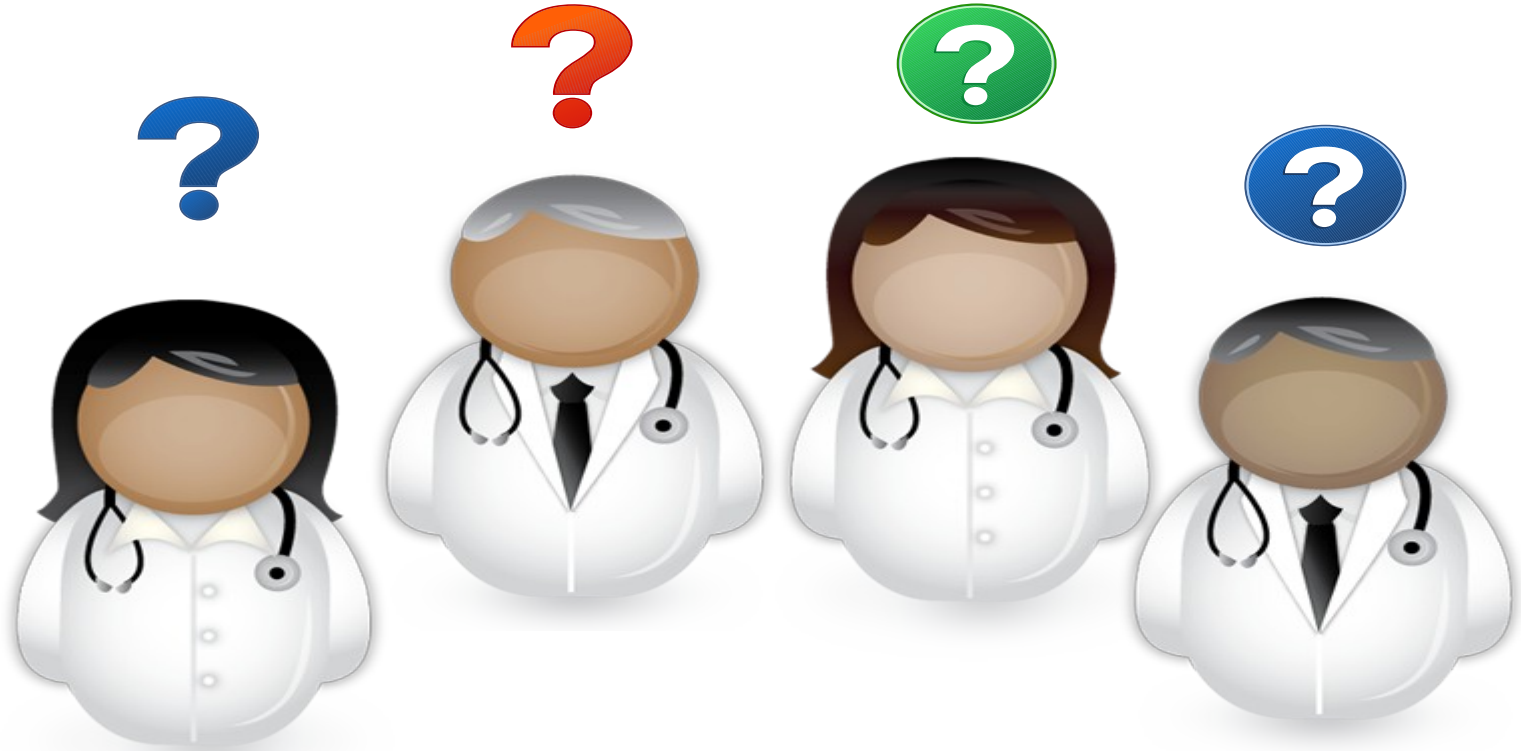
Medicinsk konsekvens

Behandling med omeprazol minskar absorptionen av doxycyklin monohydrat och minskar exponeringen med ca 50%.

Farmakokinetiska interaktioner - absorption



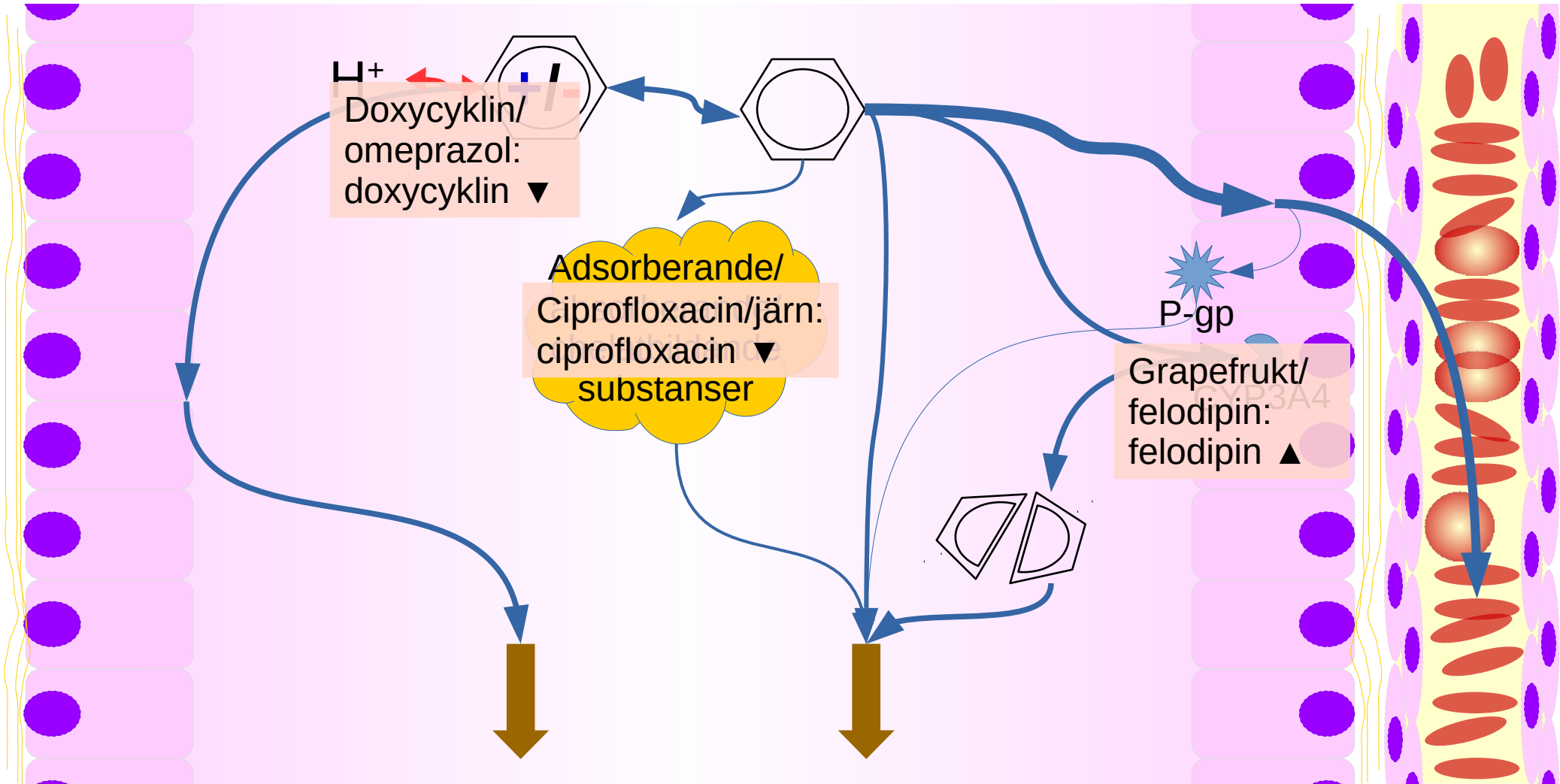
Och vad gör vi nu?



Hur hantera?

- Sätta ut omeprazol
- Använda doxycyklinkaragenat (Vibranord tablett)
 - Kontakt med apoteket i förväg rekommenderas då den är markerad som inte tillhandahållen i FASS.
 - Tillverkaren: ska finnas i lagret (juni 2018)
- Byta till t.ex. betalaktamantibiotika
- Öka dosen av doxycyclin

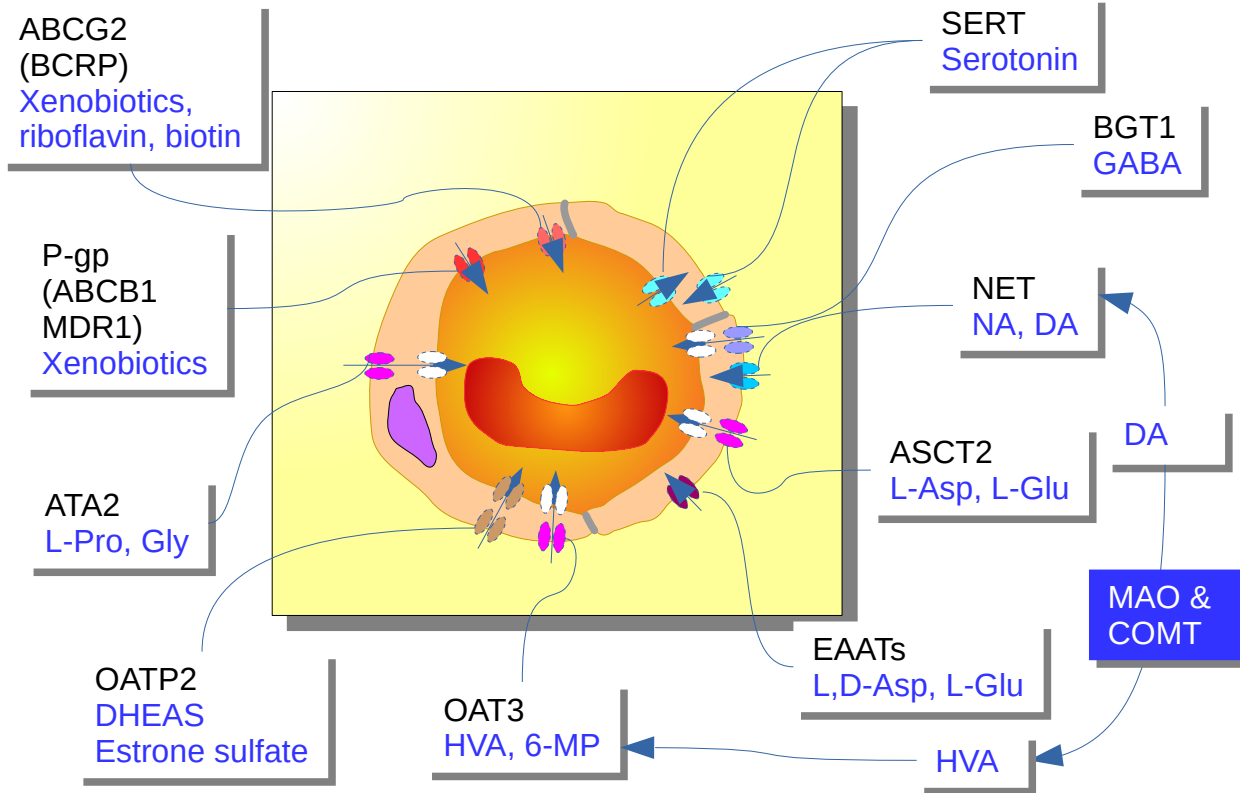
Farmakokinetiska interaktioner - absorption



Översikt

- Principer
- Farmakokinetiska interaktioner
 - absorption
 - distribution
 - metabolism
 - elimination
- Farmakodynamiska interaktioner
 - via samma mekanism
 - via olika mekanismer

Påverkan på transportproteiner

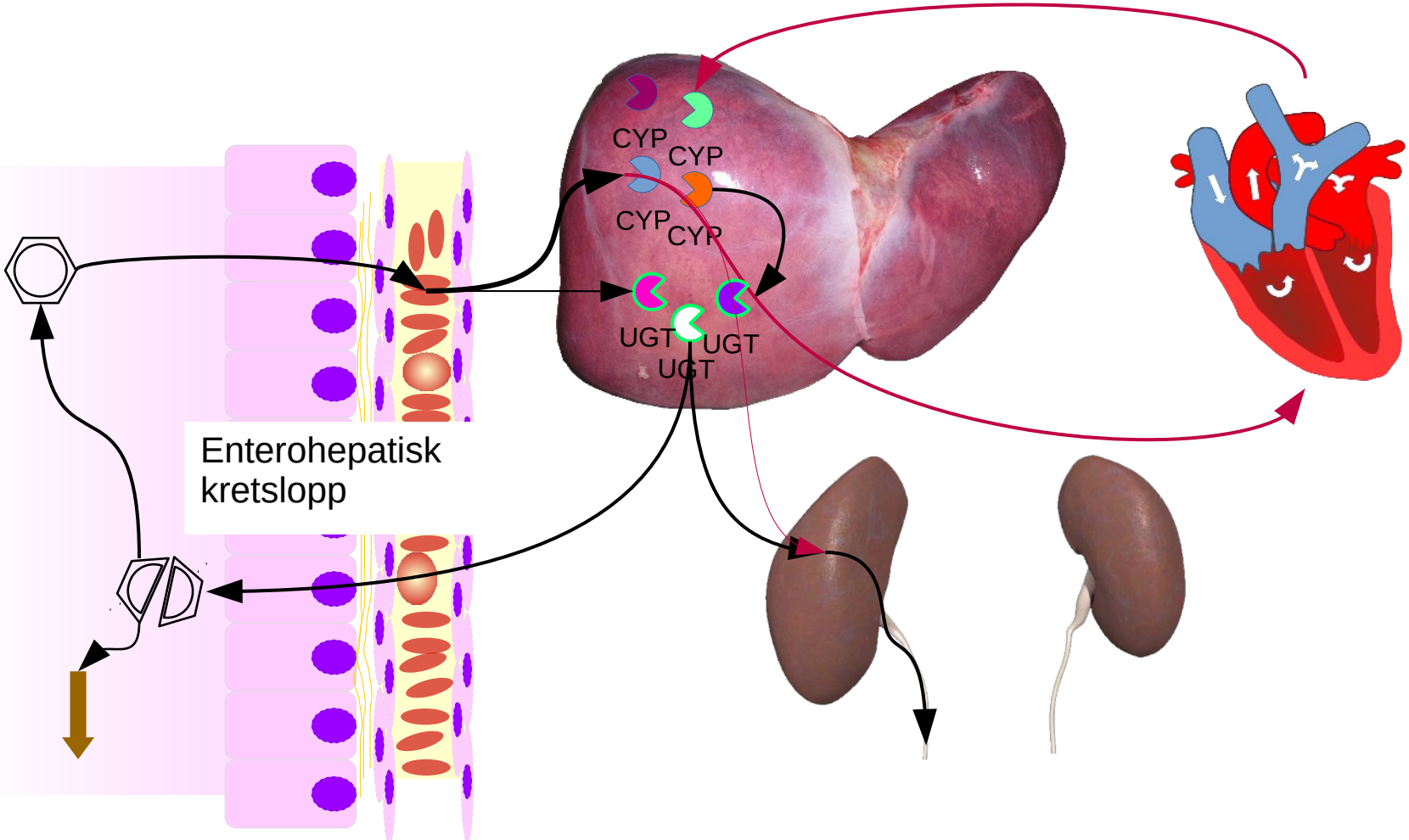


- Många transportproteiner
- P-gp mest välundersökt
 - relevant för t.ex. digoxin vid njurarna
- relevant möjligen vid BBB, dock i dagsläget oklart

Översikt

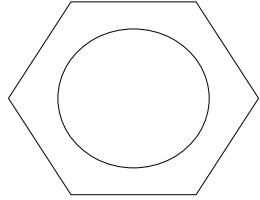
- Principer
- Farmakokinetiska interaktioner
 - absorption
 - distribution
 - metabolism
 - elimination
- Farmakodynamiska interaktioner
 - via samma mekanism
 - via olika mekanismer

Metabolism

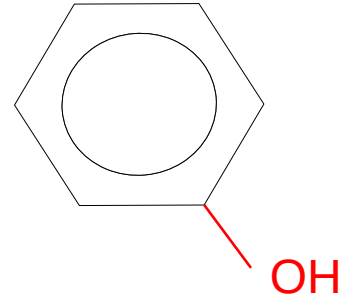


Metabolism

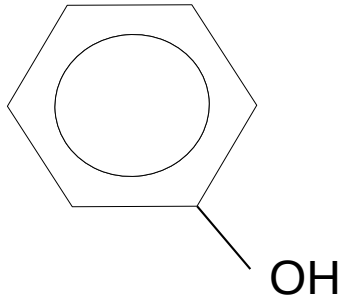
Fas 1:



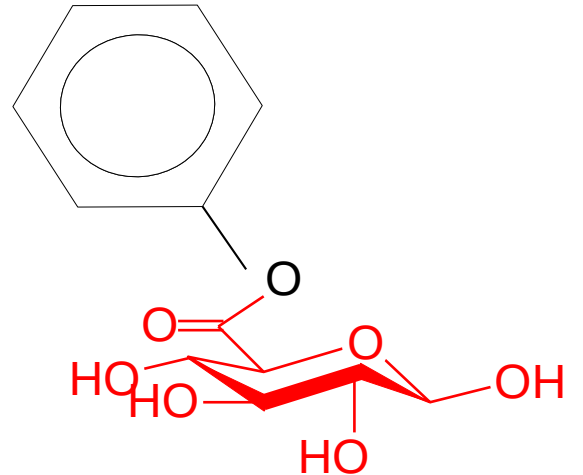
CYP....



Fas 2:



UGT....



PK-interaktioner - Metabolism

- Vanligen via påverkan på CYP450-systemet
 - inhibition
 - minskad nedbrytning -> **ökad** koncentration av aktiv substans; ex:
 - flukonazol/warfarin (warfarin ▲)
 - (S-)omeprazol/(S-)citalopram ((S-)citalopram ▲)
 - minskad bioaktivering -> fortsatt hög konc av prodrug, **minskad** konc av aktiv substans; ex:
 - terbinafin/tramadol (smärtlindring ▼, serotonerga effekter ▲)
 - paroxetin/kodein (smärtlindring ▼)

PK-interaktioner - Metabolism

- Vanligen via påverkan på CYP450-systemet
 - induktion
 - ökad nedbrytning -> **minskad** koncentration av läkemedlet; ex:
 - karbamazepin/ciklosporin (ciklosporin ▼)
 - Johannisört/etinylestradiol (etinylestradiol ▼)
- Andra system (UGT, Esteraser...) av mindre betydelse

Värk och svettningar

- Patient med känd smärtproblematik ffa i ryggen sedan flera år. Sedan 5 månader insatt på tramadol 50 mg 1+1+1+1 med hyfsad effekt.
- Pga. misstanke om en depression som bidrar till smärtproblematiken insatt på paroxetin 20 mg på morgonen.
- Kommer efter en vecka och klagar över
 - svettningar
 - illamående
 - förlust av den smärtlindrande effekten

Janusmed

[Info](#) [Kontakt](#) [Logga ut](#)

Sök på läkemedelsprodukt och/eller substans

 Namn på produkter eller substanser Inkludera utgångna/ej tillgängliga läkemedelsprodukter[Rensa sökning](#)**Interaktioner**
D3Riskprofil
III

Interaktioner

Tjänsten ger en generell information utifrån substansens egenskaper och administrationsväg och tar inte hänsyn till patientens ålder, kön eller aktuell dosering.

 Visa A-interaktioner

1 interaktion mellan valda läkemedel

paroxetin Enteralt och Parenteralt	187	D3
tramadol Enteralt och Parenteralt	94	D3

Detaljerad lista


D3 paroxetin - tramadol

paroxetin, enteralt och parenteralt**tramadol**, enteralt och parenteralt

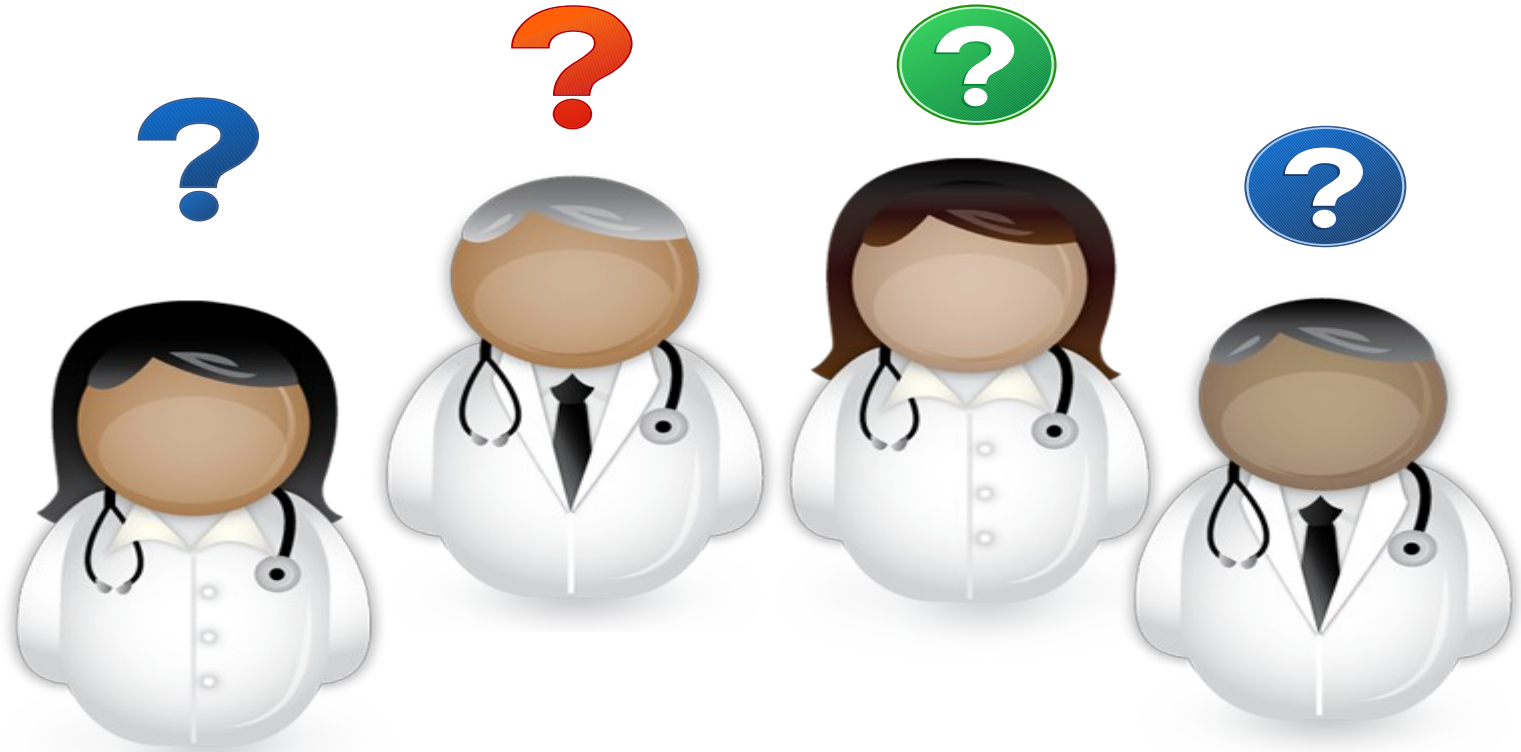
Medicinsk konsekvens

Den analgetiska effekten av tramadol kan minska. Samtidig behandling med serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI, duloxetin) och tramadol kan även öka risken för serotonergt syndrom.

Tramadol - ett krångligt sätt att ge opioider

- Tramadol är en s.k. "prodrug"
 - serotoninåterupptagshämmare
 - (noradrenalinåterupptagshämmare)
 - ingen nämnvärd bindning till MOR
- Bioaktiveras i levern via enzymet CYP2D6
 - metabolit (O-desmethyltramadol) är agonist på MOR
- PK: Paroxetin hämmar CYP2D6
 - lägre mängd/ingen metabolit (smärtlindring ▼) 
 - högre konc på tramadol (serotonerg effekt ▲)
- PD: Paroxetin är själv en SSRI (serotonerg effekt ▲ ▲)

Och vad gör vi nu?



Vad göra?

Akut:

- Sätta ut paroxetin, kryssa tramadol och övervaka patienten
 - misstanke om serotonergt syndrom
- Mäta tramadol/O-desmetyltramadol?

På sikt:

- Diskutera indikation för båda substanser
- Ev ersätta tramadol med t.ex. morfin i motsvarande dos
- Ev ersätta paroxetin med ett AD
 - utan hämmande effekt på CYP2D6 och
 - utan stark serotonerg verkan (mirtazapin)


Översikt

- Principer
- Farmakokinetiska interaktioner
 - absorption
 - distribution
 - metabolism
 - **elimination**
- Farmakodynamiska interaktioner
 - via samma mekanism
 - via olika mekanismer

PK-interaktioner - Elimination

- Hämmning av transportproteiner
 - P-gp i njurarna; ex.
 - verapamil/digoxin (digoxin ▲)
 - Jontransport i njurarna; ex.
 - NSAID/litium (litium ▲)

PD-interaktioner

- Koncentrationer av läkemedlen påverkas inte 
- Effekten påverkas
- Via samma mekanism/målprotein:
 - β -agonister och oselektiva β -antagonister
 - Salbutamol/propranolol: effekten av båda ▼
 - Risken kan minskas genom att använda kardioselektiva β -blockerare (atenolol...)
- Via olika mekanismer/målprotein:
 - ASS/NOAK (blodförtunnande effekt ▲)

Läkemedels(med)utlöst LQTS

- Beror i regel på en blockad av Kv11.1 (HERG), motsvarar alltså en LQTS2
- Bristfällig kunskap ffa för äldre läkemedel
- Sammanlagt låg risk
 - risken genom läkemedlet och risken av genetisk disposition kan förstärka varandra
 - risken kan öka både via PK- och PD-interaktioner

Läkemedels(med)utlöst LQTS

- Titta på läkemedelslistan
 - kan man vinna något genom att rensa listan?
 - en enda dos vs kontinuerlig behandling?
- Anamnes eller diagnos på LQTS?
- Ökad QT_c under den aktuella behandlingen?
- Riskfaktorer?
- Möjligheter till uppföljning?

Riskfaktorer (förutom gener)


Påverkbara:

- Behandling med diuretika
- Elektrolytstörningar (K^+ ↓, Mg^{2+} ↓, Ca^{2+} ↓)
- Läkemedel som förlänger QT-tiden:
 - snabb infusion
 - hög dosering/sänkt elimination
 - interaktioner med ökad koncentration eller effekt

Svårare att påverka:

- Ålder >65
- Bradykardi
- Kvinnligt kön
- Hjärtsjukdom (svikt, infarkt...)
- Psykiatrisk sjukdom (psykos,...)
- Nedsatt elimination pga organsvikt
- Nyligen genomgått elkonvertering
- Ökad $QT_c > 450/460/500$ ms

The usual suspects (*PD*, *PK*)...

- 
1. warfarin
 2. (klopidogrel*)
 3. kalium
 4. acetylsalicyra
 5. karbamazepin
 6. omeprazol
 7. ciprofloxacin
 8. tramadol
 9. fluoxetin
 10. amilorid
1. Kinoloner eller tetracykliner/
flervärdiga metalljoner
 2. Kalium/kaliumsparande diuretika
 3. *Warfarin/acetylsalicylsyra*
 4. ((S-)omeprazol/klopidogrel*)
 5. *Diltiazem eller verapamil /
betablockerare*

*i dag en C3-interaktion

Relevans



- Smalt terapeutiskt fönster
- Enda nedbrytnings- eller eliminationsväg (PK)
- Interagerande substans är en stark inducerare/hämmare (PK)
- Låg renal/hepatisk funktion (PK)
- Stor skillnad i affinitet till målproteinet (PD)

Oberoende evidensbaserad läkemedelsinformation för sjukvården

Sökverktyg för öppet publicerade utredningar

Svenska läkemedelsinformationscentralerna
ELINOR, ULIC, LUPP, CLINT, LILI, LÄIF & KAROLIC
i samarbete med norska RELIS

Sök svar i databasen

svelic.se

Senaste frågorna

Urinretention vid neuroleptikabehandling, risperidon eller aripiprazol

17.01.2023

Uppbyggnad och innehåll i plåster Buprefarm

16.01.2023

Kan duloxetin försämra psoriasis?

16.01.2023

