



Interaktioner

michael.andresen@regionorebrolan.se



Interaktioner som berör absorption

- Berör läkemedel som inte ges i blodet
- Mest relevant för oral administration
- Olika mekanismer



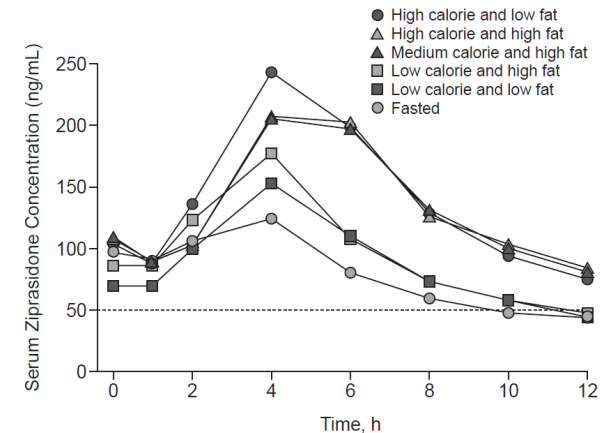
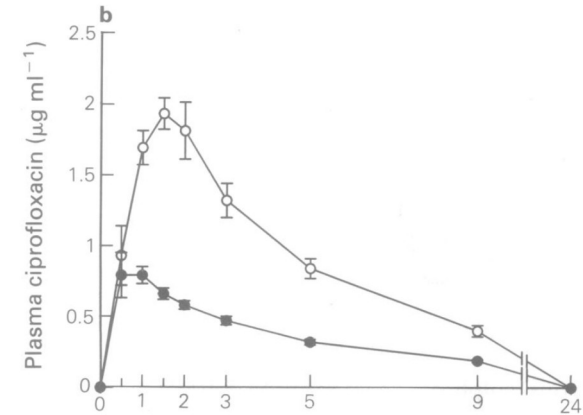
Interaktioner som berör absorption II

- Kan uppträda både
 - mellan två läkemedel (DDI) eller
 - mellan läkemedel och mat (DFI)
- Påverkan på (t.ex.)
 - upplösningen av läkemedlet
 - laddningen av läkemedelsmolekylen
 - metabolismen i tarmväggen



Påverkan på upplösningen

- Komplexbildning och fällning:
 - tetracykliner/ciprofloxacin och kalcium eller järn
 - ev. ziprasidon/lurasidon och kaloriefattig eller -rik mat



^aThe dotted horizontal line corresponds to the serum ziprasidone level associated with 60% brain D₂-receptor occupancy.

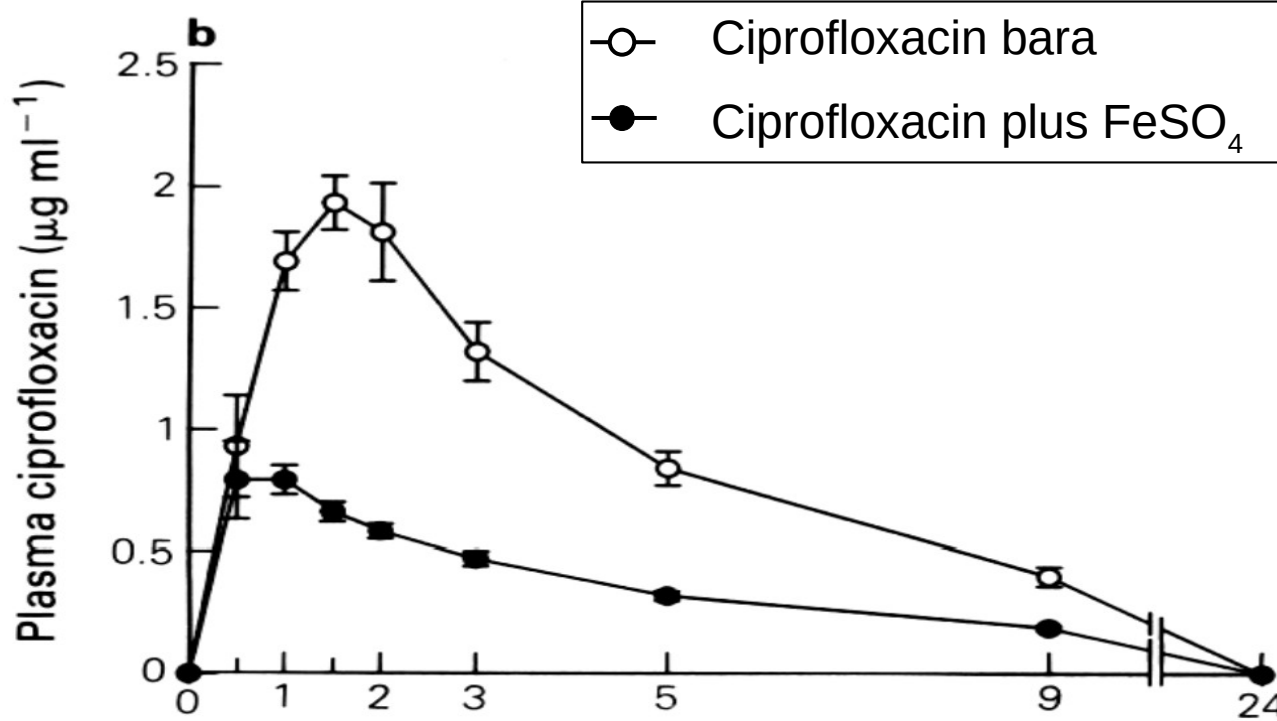
Lehto P, Kivistö KT, Neuvonen PJ. The effect of ferrous sulphate on the absorption of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin. Br J Clin Pharmacol. 1994 Jan;37(1):82–5.

Gandelman K, Alderman JA, Glue P, Lombardo I, LaBadie RR, Versavel M, et al. The impact of calories and fat content of meals on oral ziprasidone absorption: a randomized, open-label, crossover trial. J Clin Psychiatry. 2009 Jan;70(1):58–62.



Ciprofloxacin och järn

500 mg ciprofloxacin och 100 mg järn





Janusmed

 Info  Kontakt  Logga ut

Sök på läkemedelsprodukt och/eller substans

Namn på produkter eller substanser

☐ Inkludera utgångna/ej tillgängliga läkemedelsprodukter

[Rensa sökning](#)

Interaktioner
D3

Riskprofil
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)	32	D3

Detaljerad lista

D3 järn - ciprofloxacin

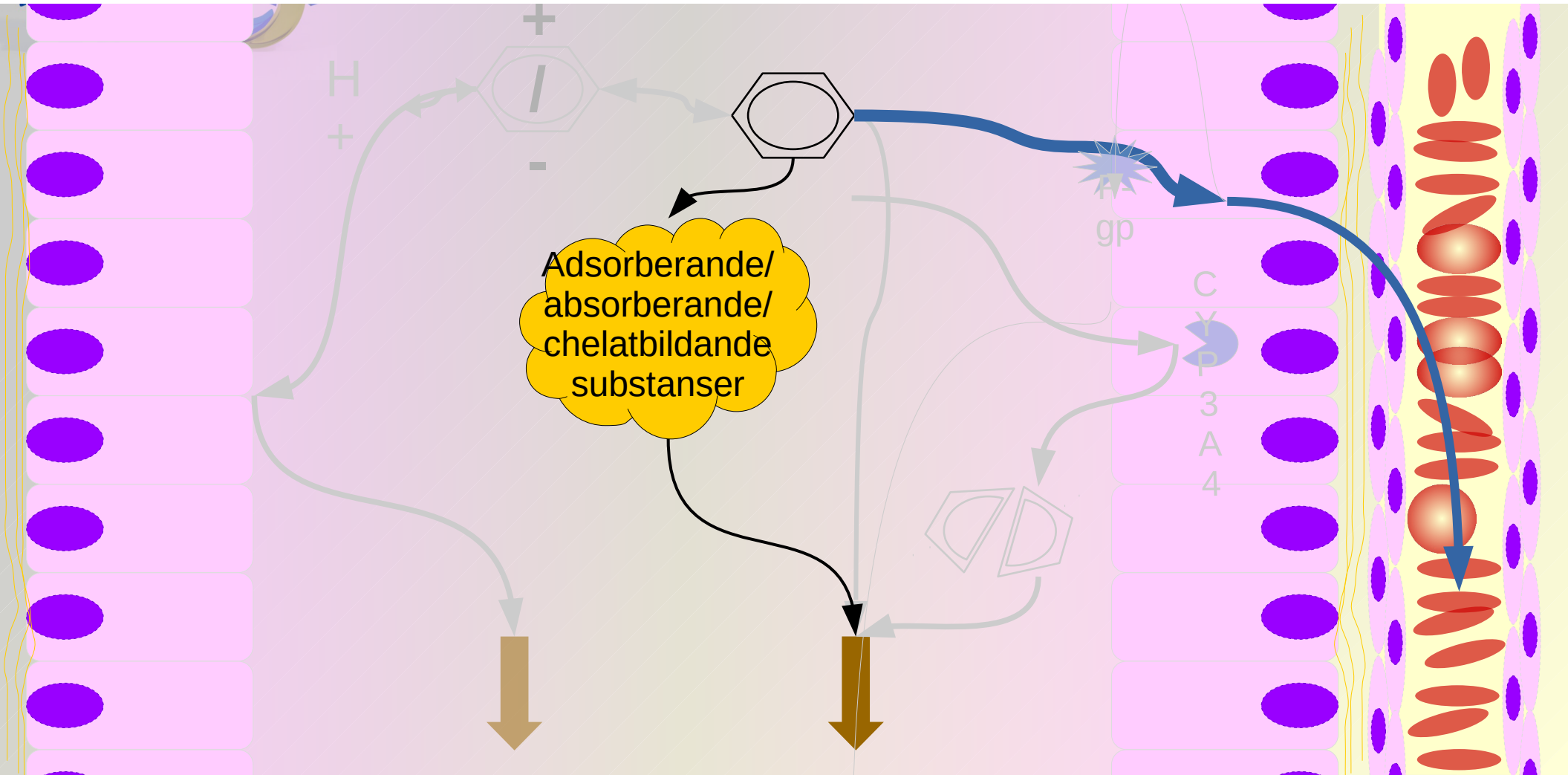
järn, enteralt (peroralt)

ciprofloxacin, enteralt (peroralt)

Medicinsk konsekvens

Absorptionen av ciprofloxacin försämras 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. 9

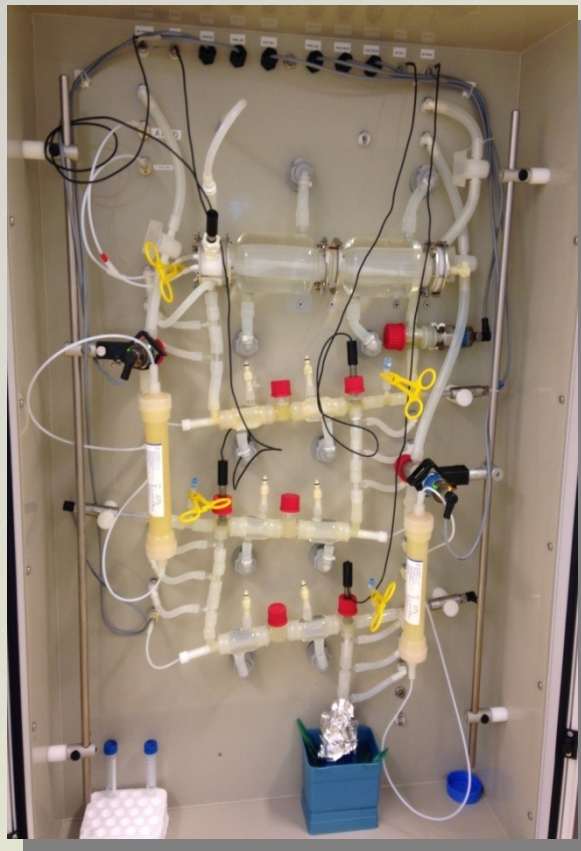


Påverkan på laddningen av läkemedelsmolekylen

- Vanligast via pH-förändringar
- Laddningen ökar lösligheten i vattnet:
 - Ökar koncentrationen vid epitelet
 - Försämrar möjligheten att passera cellmembranen
- Nettoeffekten svårt att predicera
 - Mängden membranproteiner för faciliterad transport påverkar
 - Olika pH i olika delar av tarmen och vid olika tidpunkter (PPI)



Prediktionsmodell



Minekus M. The TNO Gastro-Intestinal Model (TIM). In: Verhoeckx K, Cotter P, López-Expósito I, Kleiveland C, Lea T, Mackie A, et al., editors. The Impact of Food Bioactives on Health: in vitro and ex vivo models [Internet]. Cham (CH): Springer; 2015 [cited 2022 Aug 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500162/>



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

doxycyklin ✕ omeprazol ✕ Namn på produkter eller substanser

☐ Inkludera utgångna/ej tillgängliga läkemedelsprodukter

[Rensa sökning](#)

Interaktioner
C3

Riskprofil
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

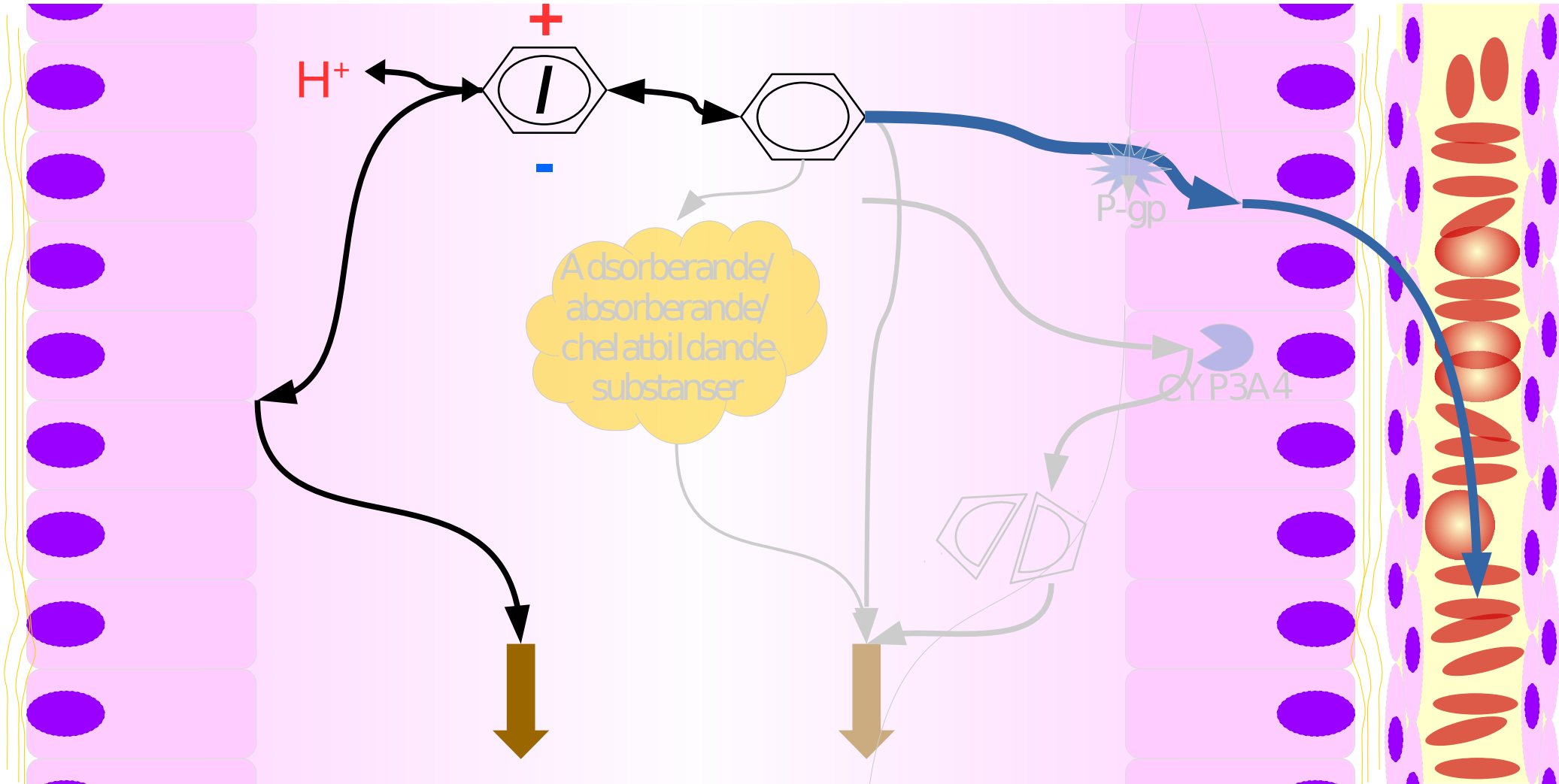
doxycyklin, [enteralt \(peroralt\)](#)

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



Påverkan på metabolisme i tarmväggen

- Vanligast CYP3A4 som
 - hämmas (grapefrukt, t.ex.) eller
 - induceras (rifampicin, t.ex.)

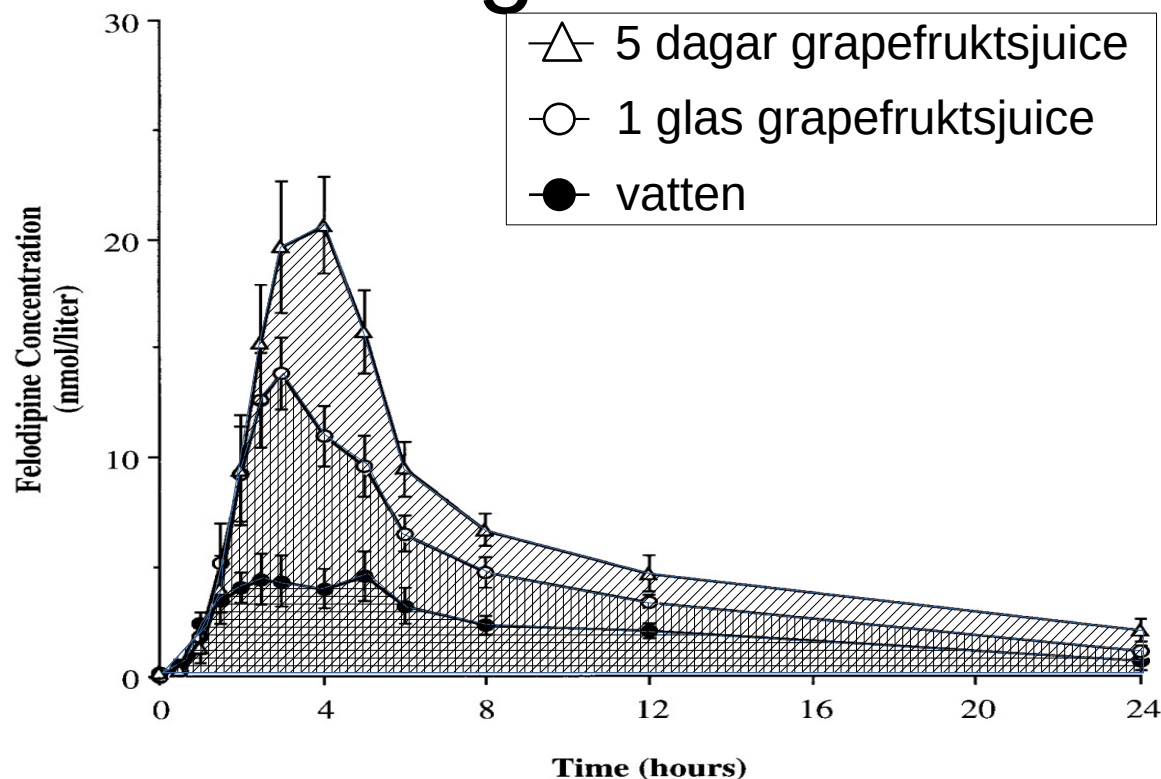


Fråga 1781

- Patient, manlig, född på 60-talet
- Dricker grapefruktsjuice varje morgon
- Står både på felodipin och atorvastatin
- Vill fortsätta ta sin grapefruktsjuice
- 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.

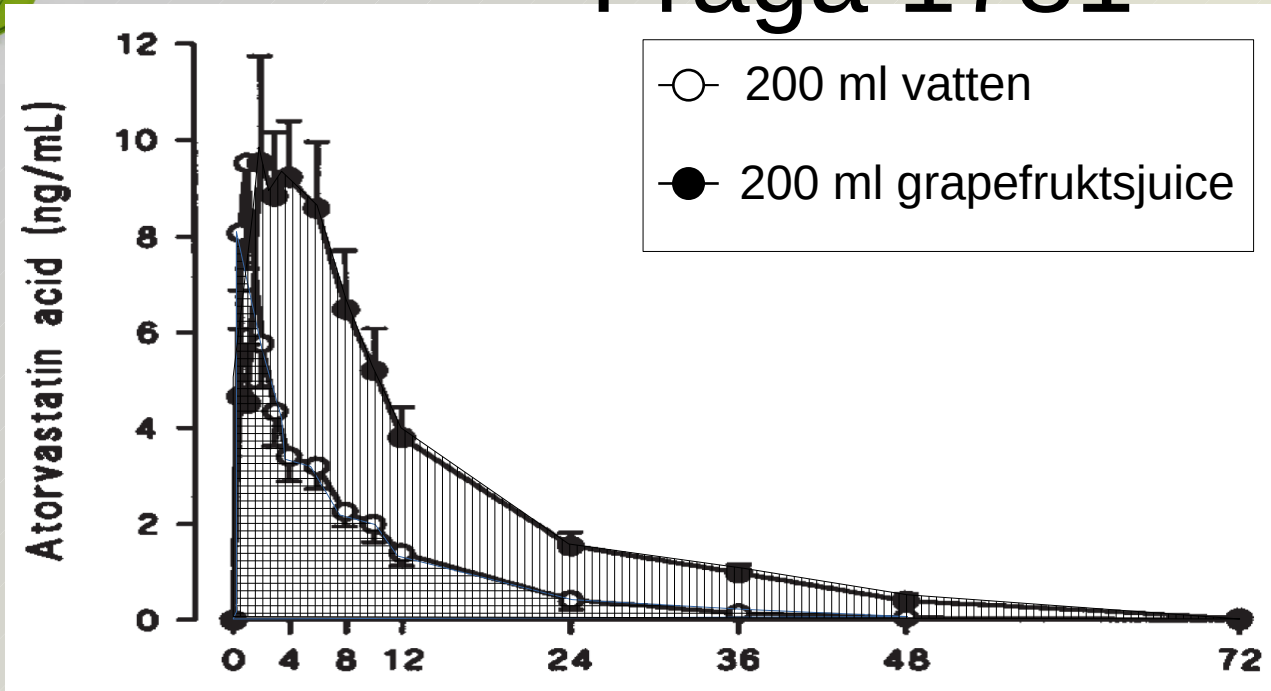
Felodipine plasma concentrations were measured after the oral administration of 10 mg felodipine with either water (●), after the first 8-oz glass of grapefruit juice (○), or after 5 d of thrice daily administration of grapefruit juice (△). Bars indicate standard errors.

22-08-29

19



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.



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	34	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

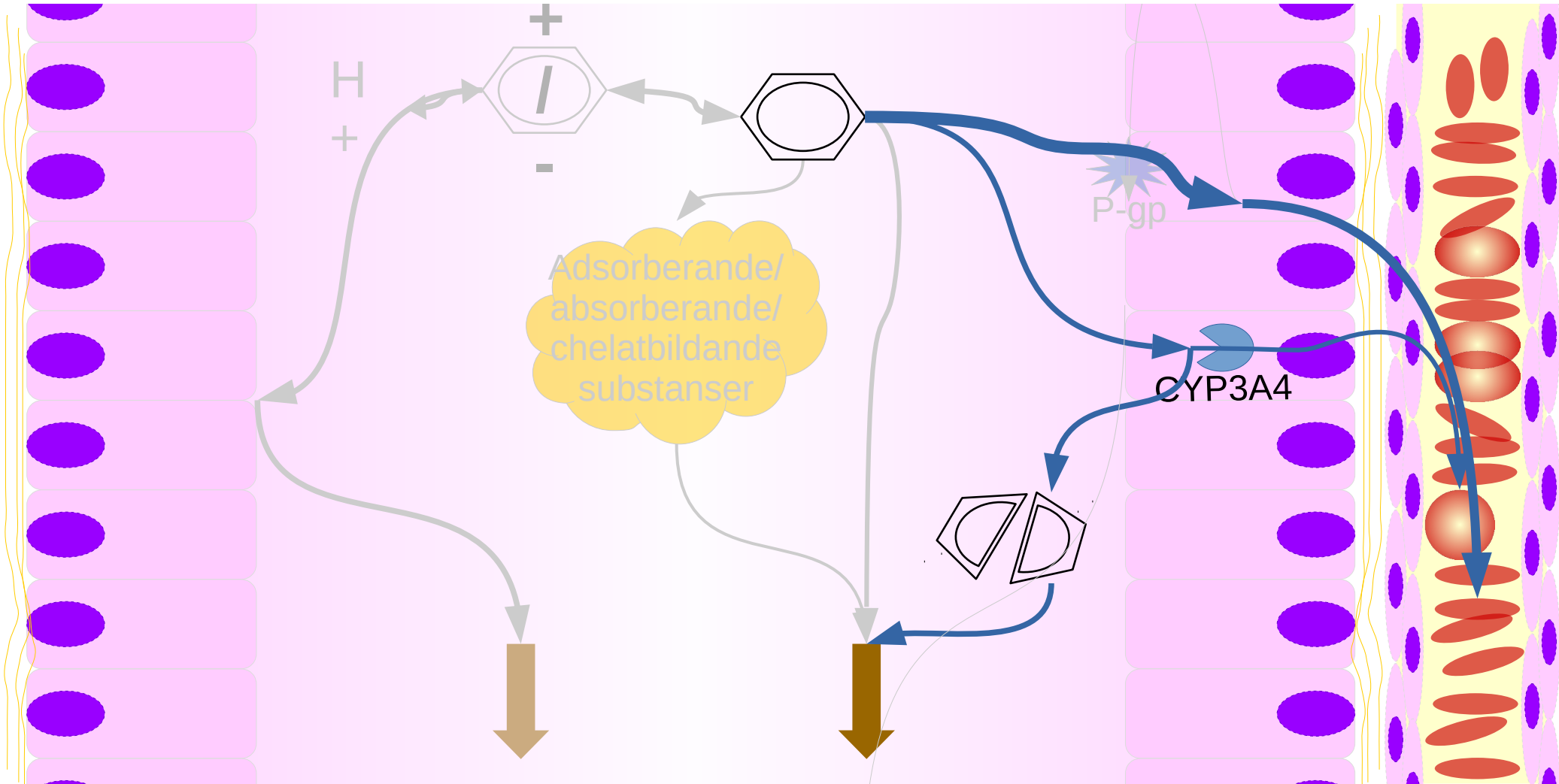
Exponeringen för oralt administrerat felodipin ökar markant vilken kan leda till ökad blodtryckssänkning. Exponeringen för intravenöst administrerat felodipin ökar inte.

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?

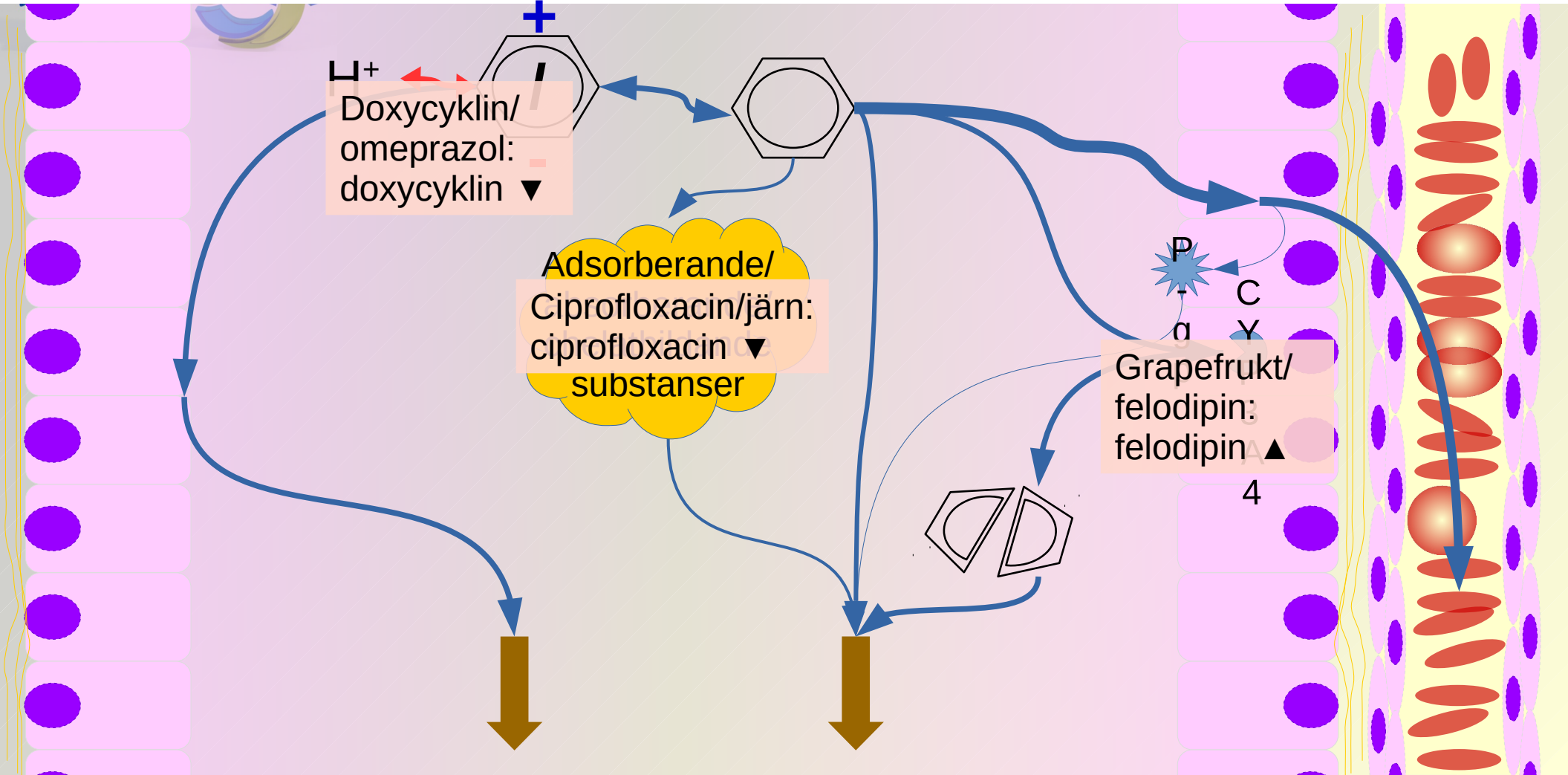




Fråga 1781

- "...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 sannolikt saknar klinisk betydelse..."
- Vill man byta kalciumantagonisten, så är verapamil en substans som inte har interaktioner med grapefruktjuice.

Farmakokinetiska interaktioner - absorption



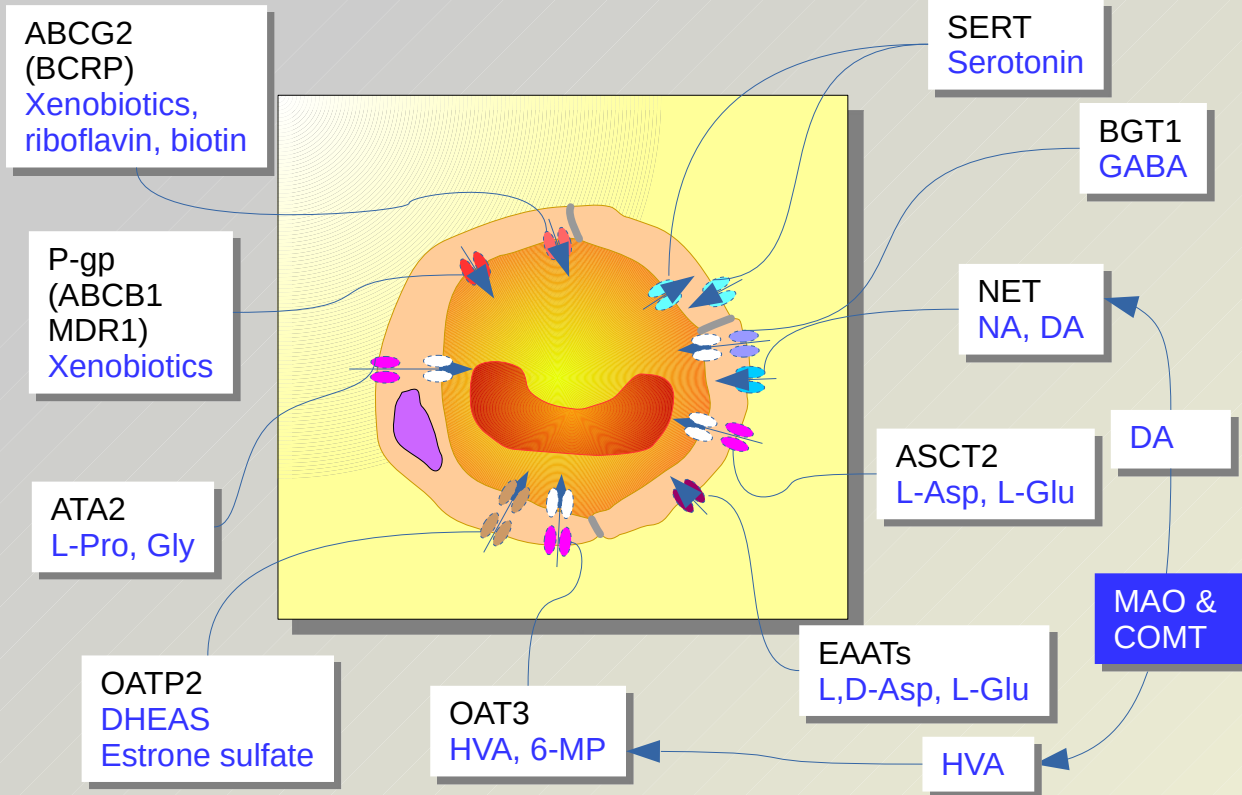


Interaktioner som berör distributionen

- Mest undersökt för substrat för P-gp
 - Relevant på blod-hjärnbarriären
- Påverkan på
 - transportproteiner
 - ~~– plasmaproteinbindning~~



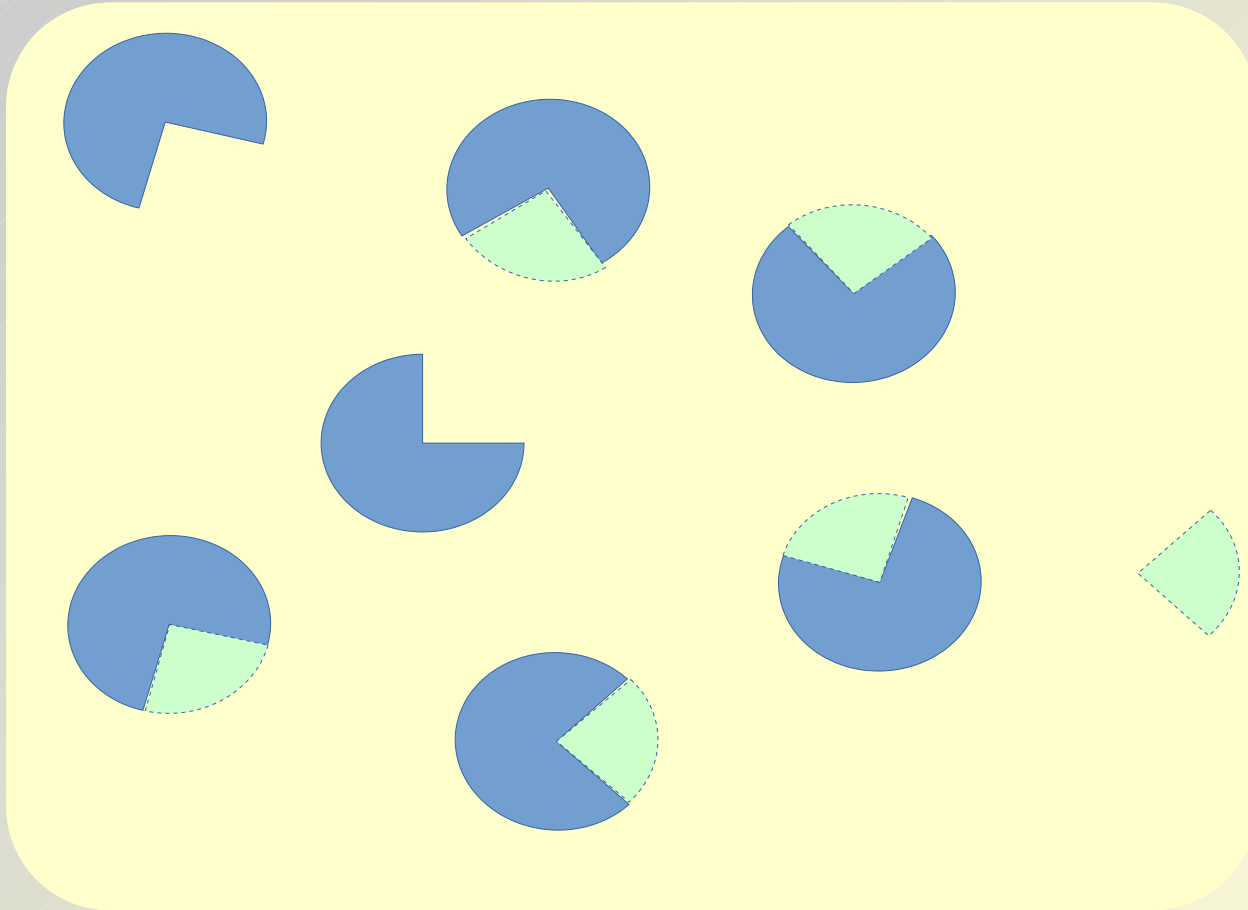
Påverkan på transportproteiner



- Många transportproteiner
- P-gp mest välundersökt
- relevant möjligen vid BBB, dock i dagsläget oklart

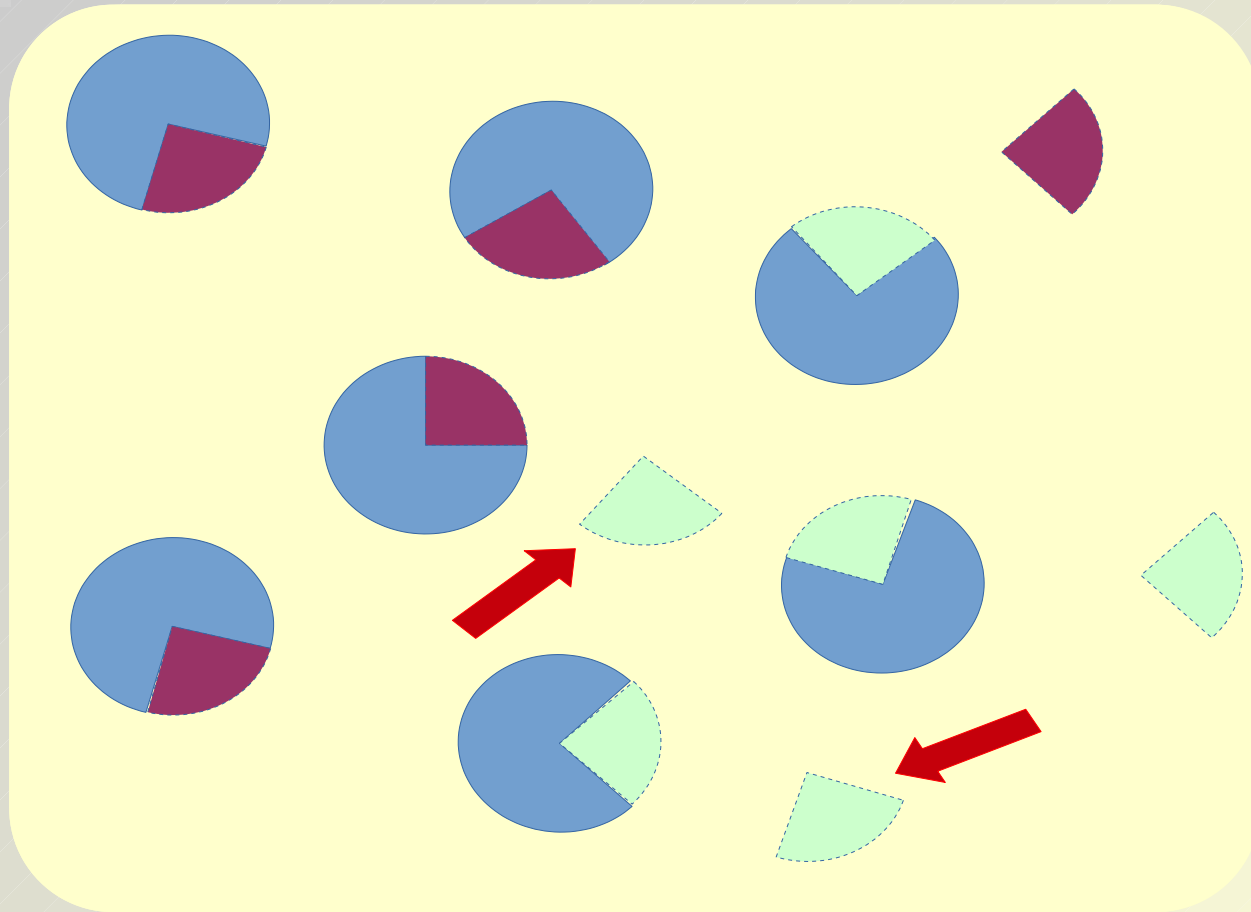


Proteinbindung



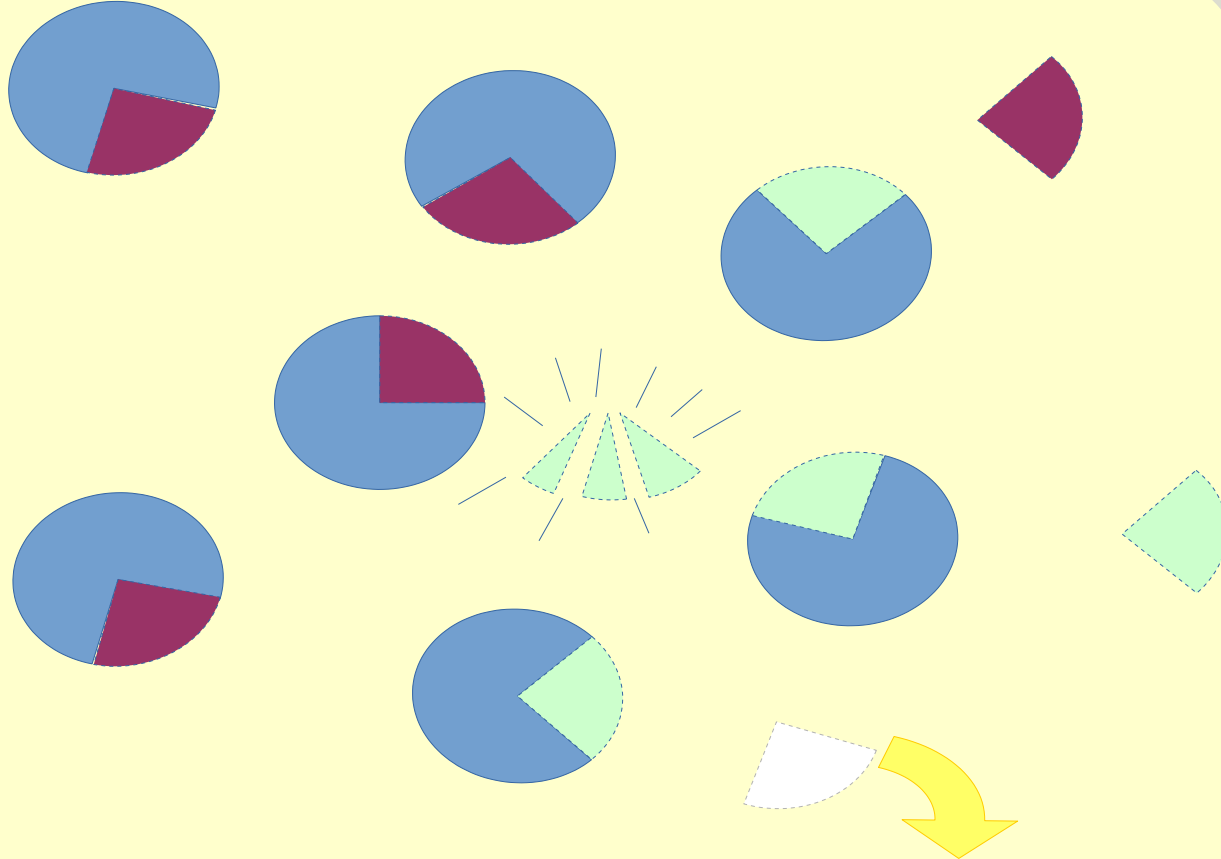


Proteinbindung





Proteinbindning



Men...

- Snabb redistribution till andra kompartment
- Ökad elimination
- Ökad metabolism
- När substansen binder till albumin: det krävs höga koncentrationer för att mätta all albumin



Resultatet för de flesta läkemedel är:

- samma fria koncentration
- lägre totalkoncentration

Denna lägre koncentration får ej kompenseras för!

- Inskränkt metabolism/elimination kan leda till att PPB får relevans
- Om de övergående koncentrationsförändringar är av klinisk betydelse, så kan åtgärder behövas

Få undantag:

- Substanser med hög elimination ($CL_i \gg Q$) (HED) och som
 - ges intravenöst eller
 - som ges oralt utan att metaboliseras i levernkan få en högre fri koncentration.

$$CL = \frac{Q * f_u * CL_i}{Q + f_u * CL_i} = 1$$



Exempel för HED

IV-behandling med t.ex.

Takrolimus

5-FU

Metoprolol

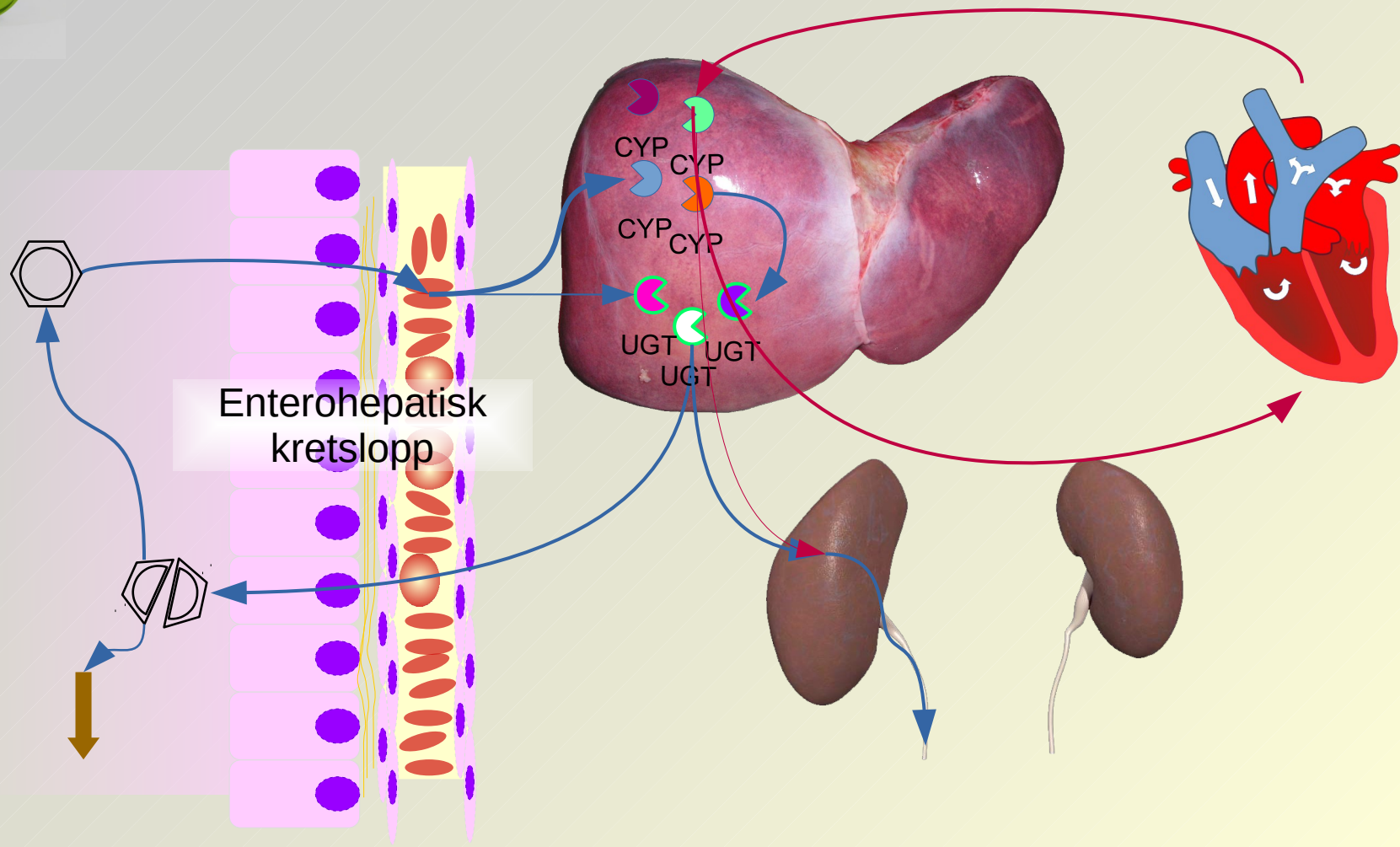


Interaktioner som berör metabolismen

- Berör mest läkemedel som metaboliseras via CYP-enzym
- I viss mån UGT-isoenzym
- Principer:
 - enzyminhibition
 - enzyminduktion



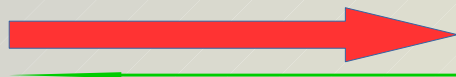
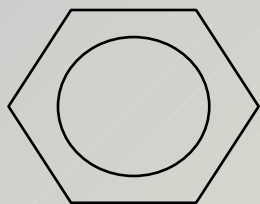
Metabolism



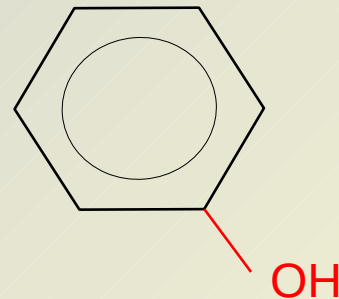


Metabolism

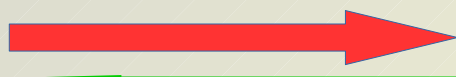
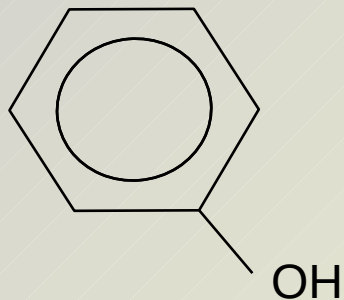
Fas 1:



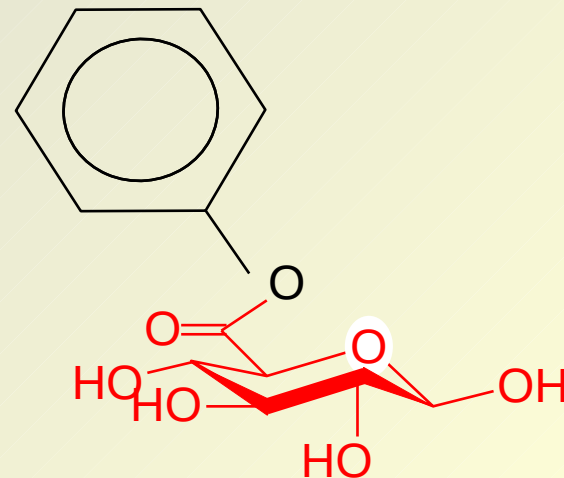
CYP....



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



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



Janusmed

Info ▾

Kontakt

Logga ut

Sök på läkemedelsprodukt och/eller substans

tramadol ✕ paroxetin ✕ Namn på produkter eller substanser

☐ Inkludera utgångna/ej tillgängliga läkemedelsprodukter

[Rensa sökning](#)

Interaktioner
D3

Riskprofil
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	12/7	D3
tramadol Enteralt och Parenteralt	96	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)



Interaktioner som berör exkretionen

- Läkemedel och aktiva metaboliter som utsöndras renalt
- ...genom påverkan på
 - aktiv transport
 - laddning av molekylen



PK-interaktioner - Elimination

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



Farmakodynamiska interaktioner

- Principer
- Påverkan på samma målprotein
- Påverkan på olika grundmekanismer med samma effekt nedströms



PD-interaktioner - principer

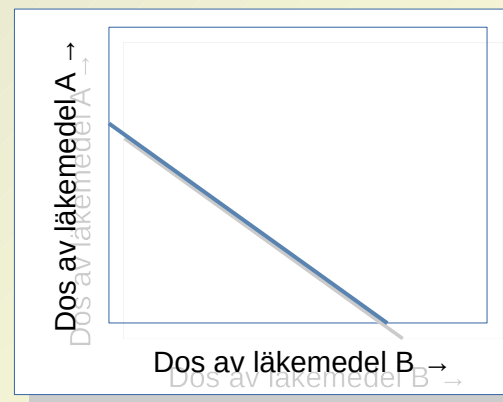
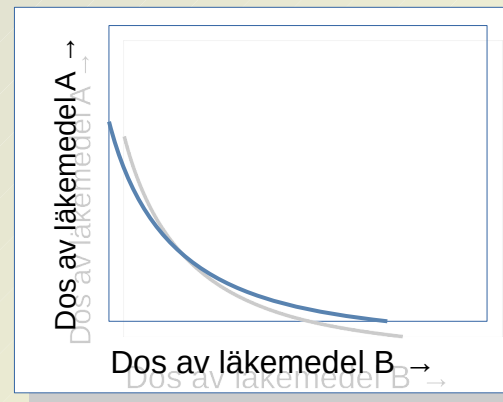
- Vid påverkan på samma målprotein
 - Kompetition
 - Icke-kompetitiva mekanismer
 - Irreversibel bindning av en av substanserna
 - Allosterisk påverkan



PD-interaktioner - principer

Kan förstärka eller försvaga effekten

- Synergistisk effekt:
kombinationens effekt är större än summan
 - Blödningsrisk vid kombinationen NSAID/SSRI
- Additiv effekt
kombinationens effekt motsvarar summan
 - Sedering vid kombinationen opioider/bensodiazepiner





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 ▲)



The usual suspects...

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



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)



Kompetition

- Påverkande och påverkade Im konkurrerar om samma bindningsställe
 - Bindningen är reversibel i båda fall
 - Affinitet och koncentration avgör vem som "vinner"
 - Exempel: bromokriptin och risperidon