

# Läkemedelsinteraktioner

[michael.andresen@oru.se](mailto:michael.andresen@oru.se)

Jäv:

Arbetar på en läkemedelsinformationscentral och får många frågor om interaktioner

# Översikt

- Hur tolkar man en interaktionsvarning
- PK-interaktioner avseende ffa absorption

# 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

# Hantering av B-interaktioner

- Äldre läkemedel: sannolikheten att interaktionen har klinisk betydelse minskar med tiden
- Nya läkemedel: var försiktig, alla fakta är inte kända

# 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

# Klassifikation av interaktioner

Man skiljer mellan

- Farmakokkinetiska interaktioner: en substans förändrar en annans substans' öde i kroppen
- Farmakodynamiska 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

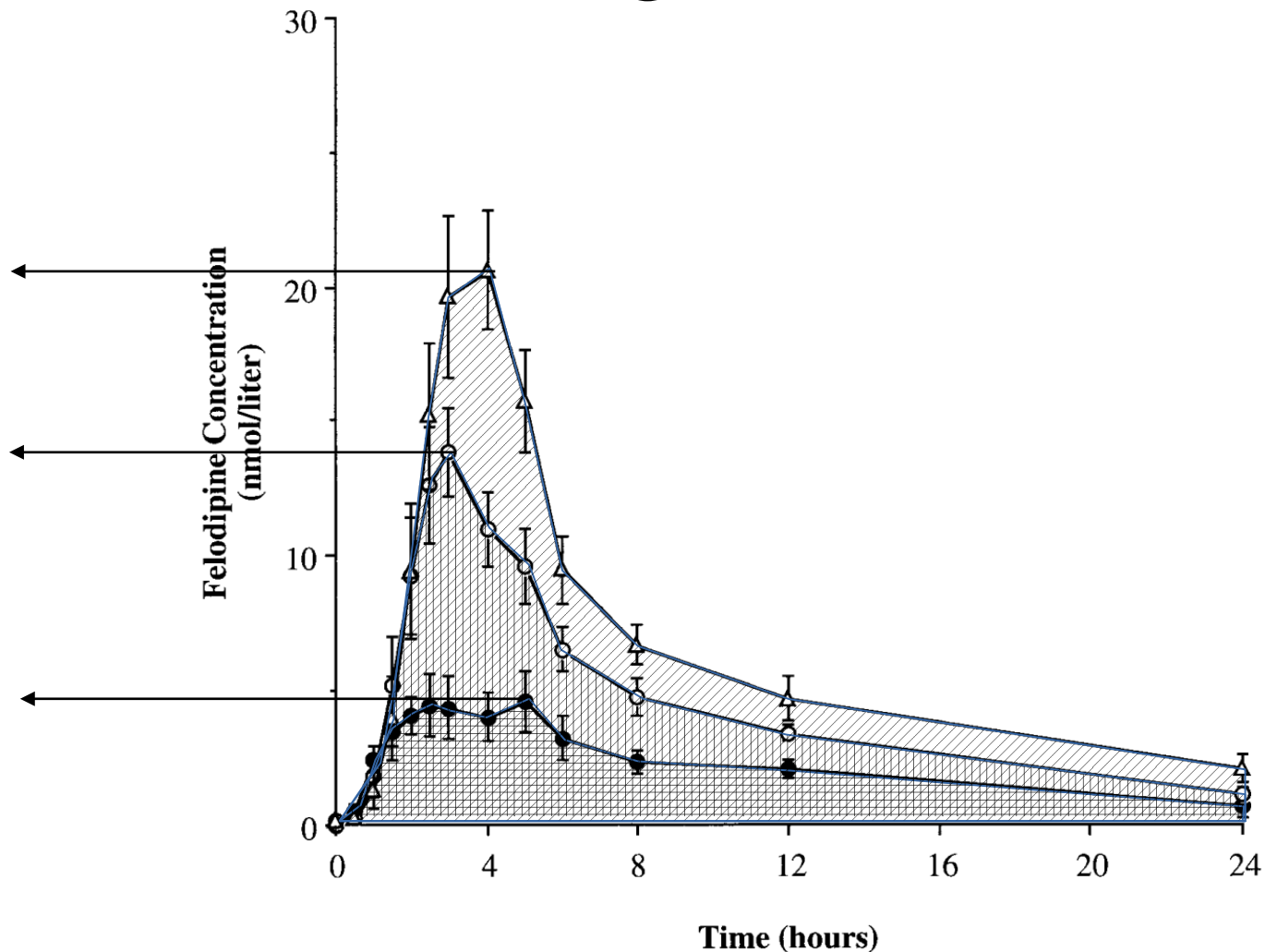
**Ffa de sistnämnda ska gärna rapporteras till läkemedelsverket:**

**<https://lakemedelsverket.se/rapporera>**

# Fråga 1781

- Patient, manlig, född på 60-talet
- Äter grapefrukt 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



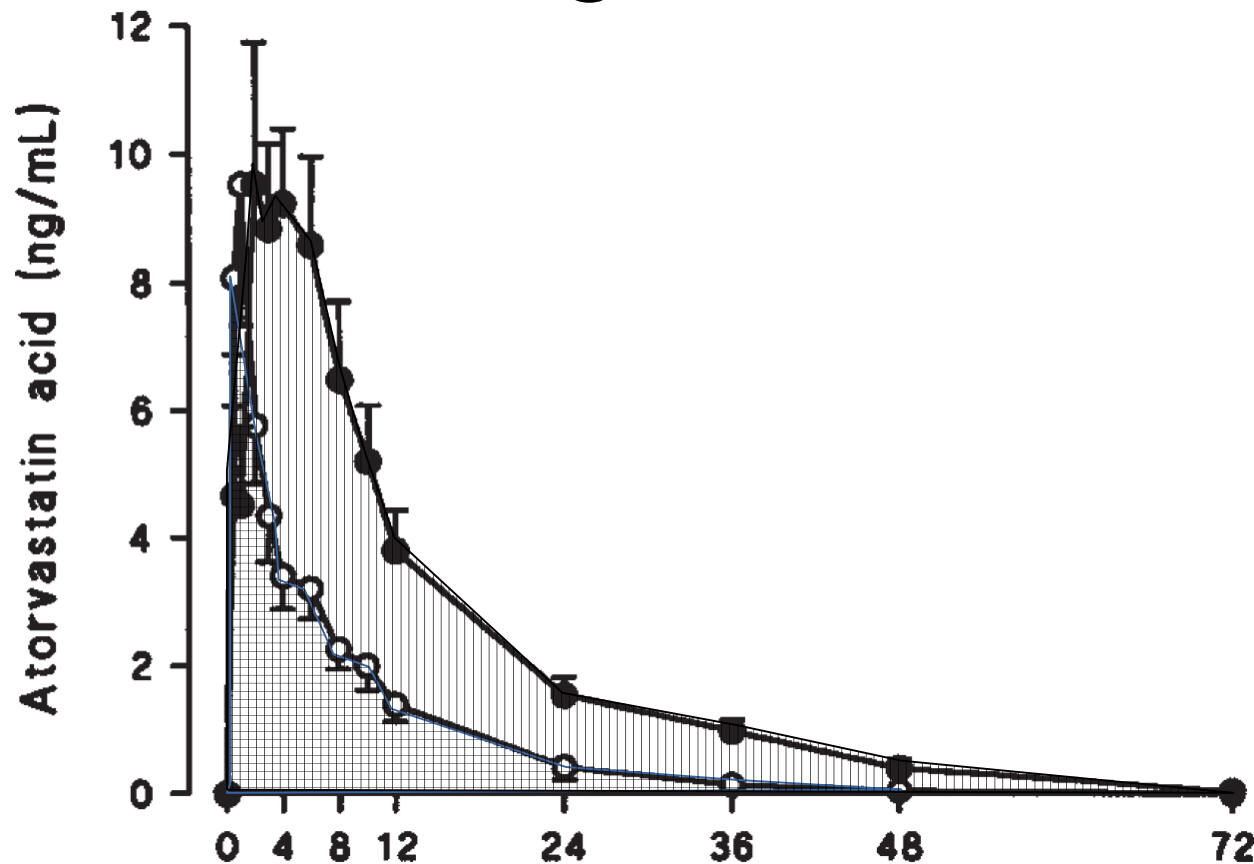
Effect of grapefruit juice on mean felodipine plasma concentrations.

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 1/2 hour and 1 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.

**Sök på läkemedelsprodukt och/eller substans**

felodipin ✕ grapefruktjuice ✕ atorvastatin ✕ 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**

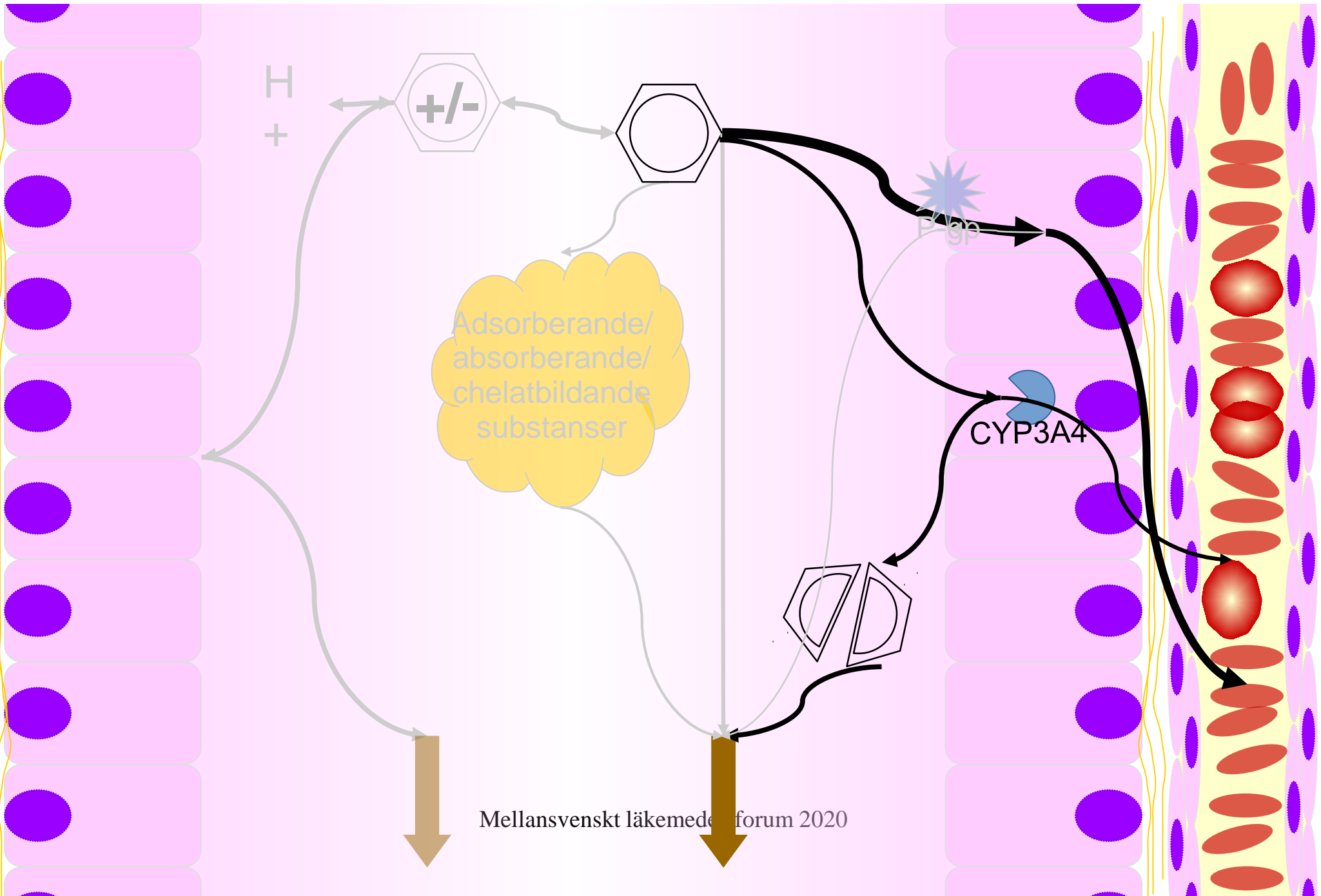
Exponeringen för oralt administrerat felodipin ökar markant vilken kan leda till ökad blodtryckssänkning. Exponeringen för intravenöst administrerat felodipin ökar inte.

**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?

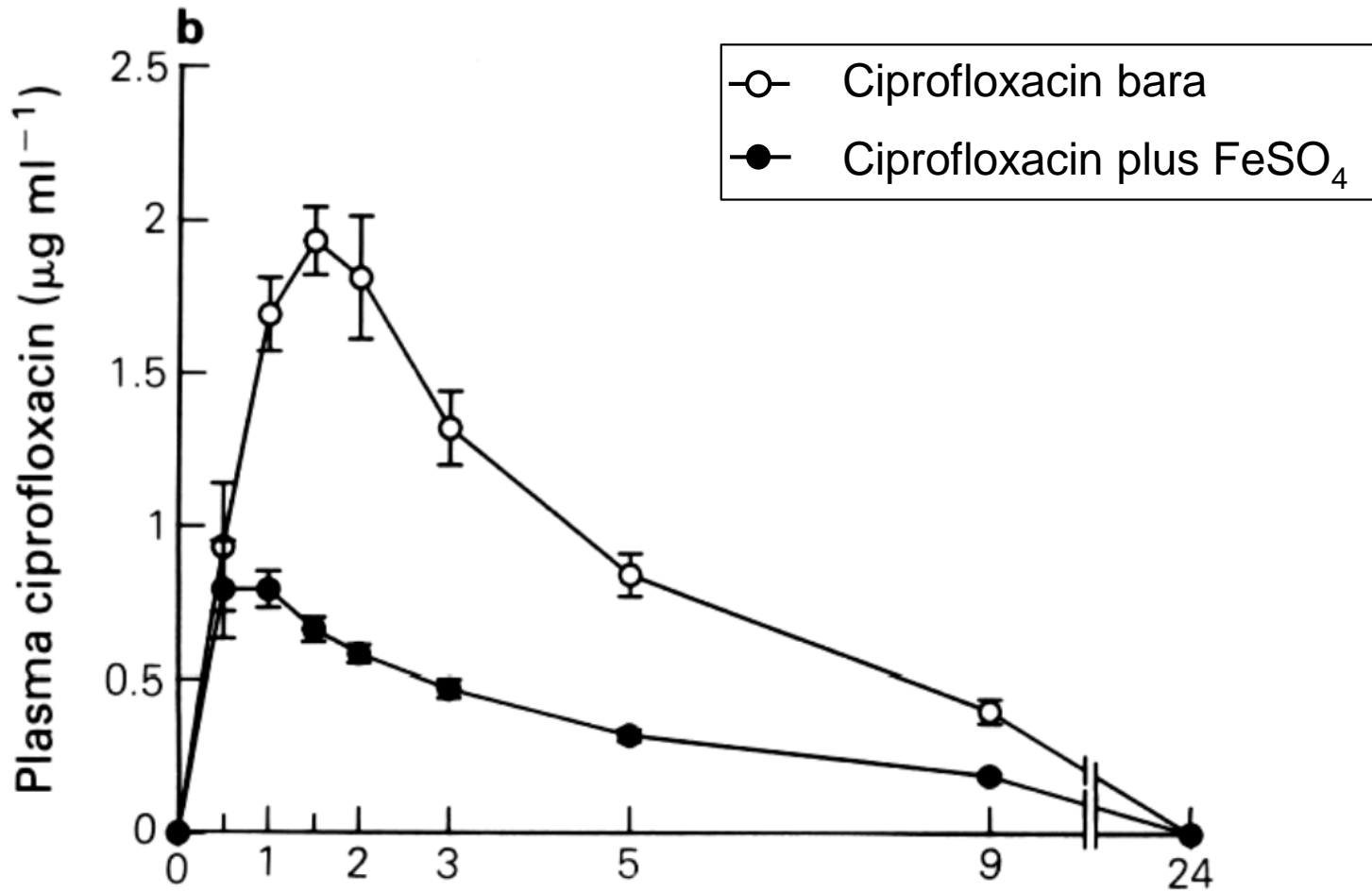


# Fråga 1781

- ”...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 grapefruktjuice.

# Ciprofloxacin och järn

500 mg ciprofloxacin och 100



**Sök på läkemedelsprodukt och/eller substans** Namn på produkter eller substanser Inkludera utgångna/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)	52	D3

**Detaljerad lista****D3 järn - ciprofloxacin**

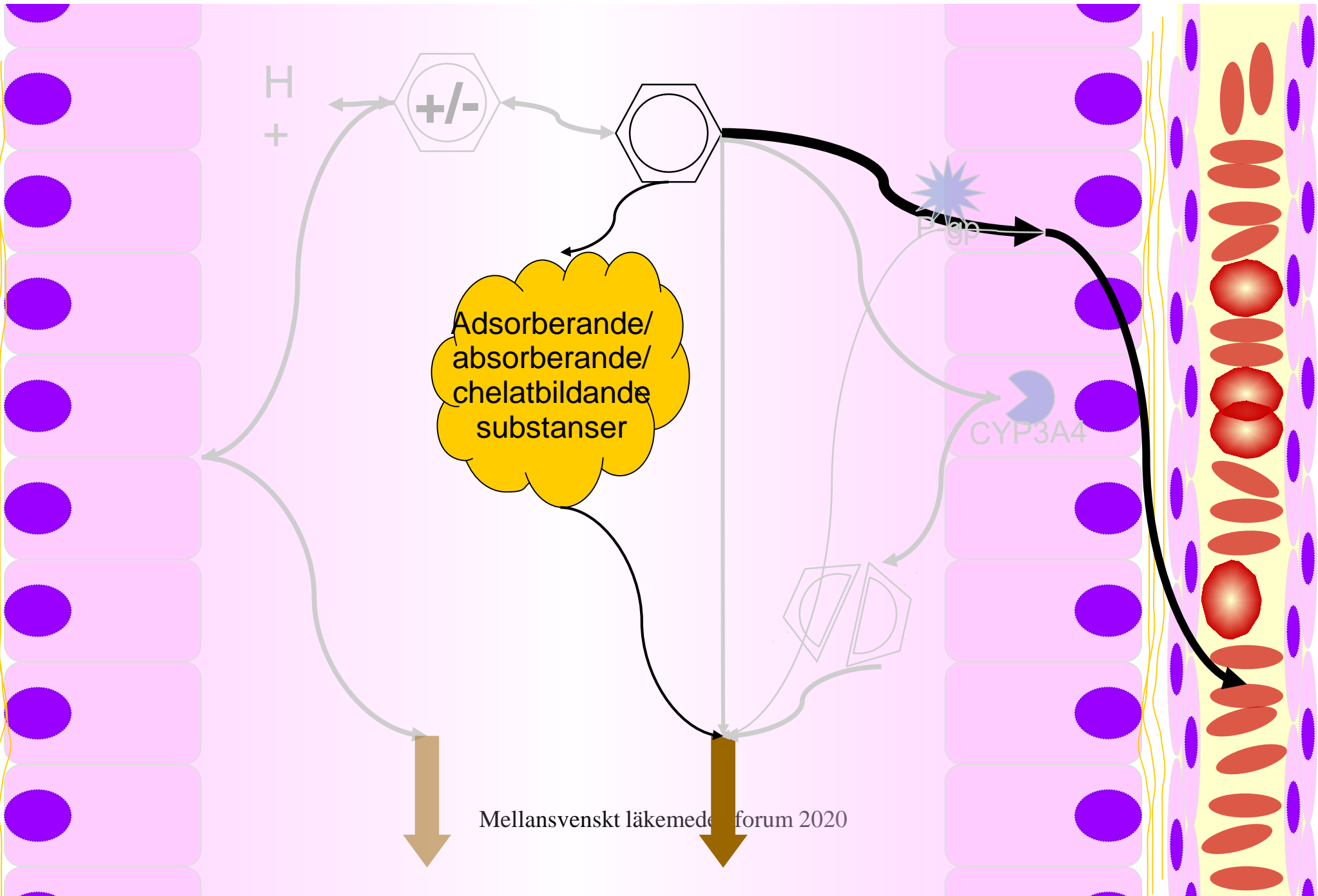
järn, enteralt (peroralt)

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.

# 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?

**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.

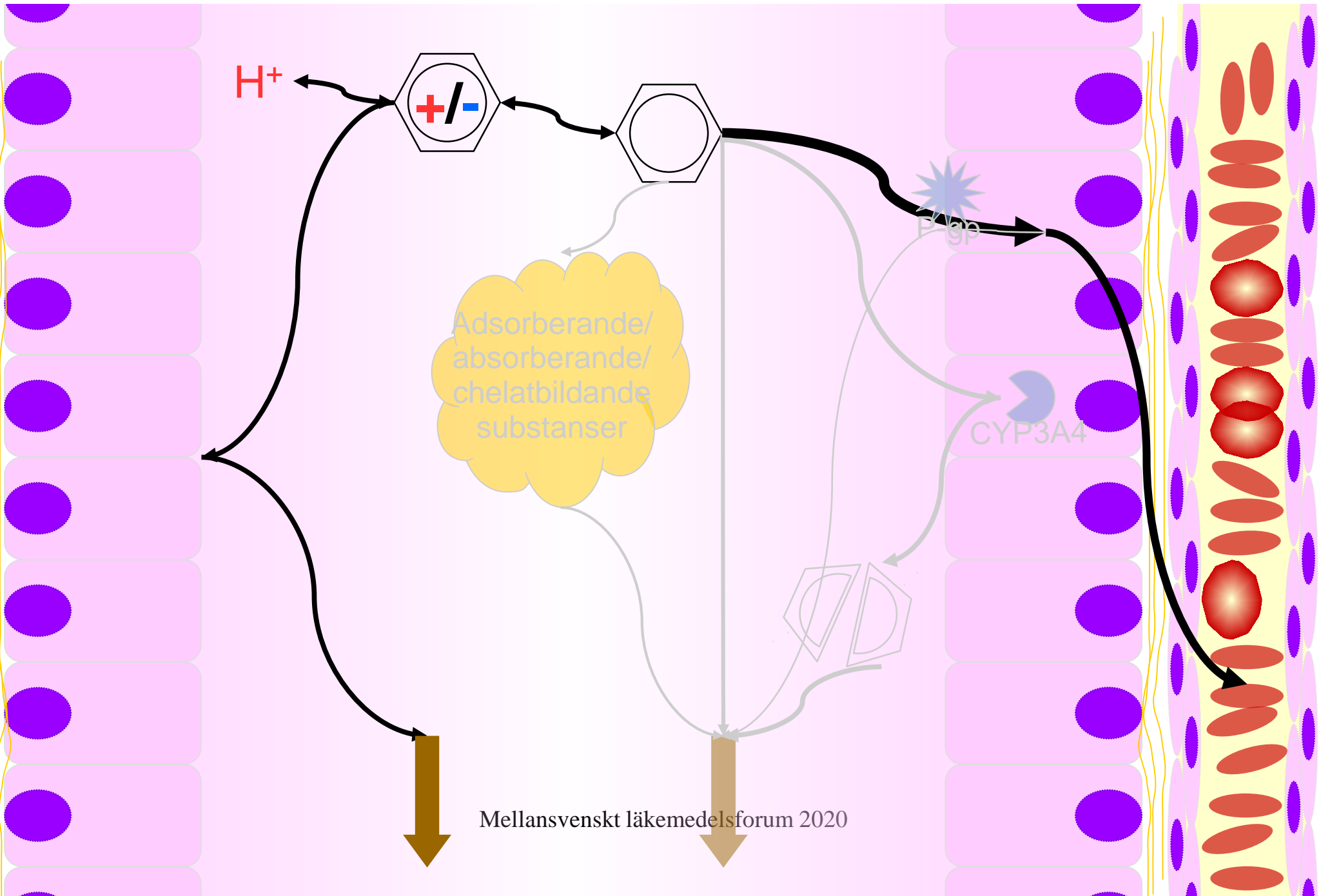
 Visa A-interaktioner**1 interaktion mellan valda läkemedel**

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

# 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 effekten av tramadol



**Sök på läkemedelsprodukt och/eller substans** 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	187	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 är agonist på MOR
- Paroxetin hämmar CYP2D6
  - lägre mängd/ingen metabolit (smärtlindring ▼)
  - högre konc på tramadol (serotonerg effekt ▲)
- Paroxetin är en SSRI

# Och vad gör vi nu?



# Vad göra?

## Akut:

- Sätta ut paroxetin, kryssa tramadol och övervaka patienten
  - misstanke om serotonergt syndrom

## På sikt:

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

# Bottomline

- PK-interaktioner är vanligare och viktigare än PD-interaktioner
- Farmakokinetisk förståelse kan underlätta hanteringen
- Polyfarmaci ökar risken för interaktioner
- Janusinfo interaktioner (fd sfinx) och relis.no rekommenderas