



Nord-Norge
Tlf. 77 64 58 90

Øst
Tlf. 23 01 64 11

Sør
Tlf. 23 07 53 80

Midt-Norge
Tlf. 73 55 01 60

Vest
Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

Regionale legemiddelinformasjonssentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

Interaksjoner og interaksjonsdatabaser

Mange henvendelser til RELIS gjelder risiko for interaksjoner, dvs. uheldige hendelser ved samtidig bruk av flere legemidler som kan påvirke hverandre. Noen kombinasjoner bør unngås helt, mens andre kan brukes under visse foutsetninger. Noen interaksjoner har mer teoretisk interesse, men vil likevel kunne forekomme hos enkelte. Det finnes få sikre tall på hyppighet og alvorlighetsgrad for en gitt interaksjon og det vil alltid være et element av skjønn når man skal vurdere risiko for en enkeltpasient. I mange tilfeller har pasienten flere diagnoser og det kan være både fastlege og flere spesialister involvert. Mange kjenner godt risikoprofilen for preparater de selv pleier å forskrive, men er mindre fortrolig med preparater forskrevet av andre. For å hjelpe i slike vurderinger er det utviklet en rekke databaseverktøy med opplysninger om interaksjoner. Dette er blant annet tatt i bruk ved reseptekspedisjon på norske apotek og diskuteres som forskrivningsstøtte i legers journalprogrammer.

Interaksjonsdatabasene kan være verdifulle hjelpemidler, men de løser ikke alle problemer. De vil ikke kunne erstatte de faglige helhetsvurderingene av en behandling, eller eliminere behovet for å kunne gjøre egne vurderinger av farmakodynamikk og -kinetikk. Hvilke advarsler man får avhenger av hvilken database man bruker. Dette kan skyldes at forfatterne har valgt forskjellig nivå, for eksempel av alvorlighetsgrad og omfang, eller at man har gjort forskjellige faglige vurderinger.

Ikke alle databaser har forslag til tiltak eller en utdypende forklaring. Dermed kan det være vanskelig å vurdere hvor relevante advarslene er for en bestemt pasient. Det kan være uklart hva man risikerer: Død, sykehusinnleggelse eller effekttap? I noen tilfeller kan legemiddelkombinasjoner være merket med advarsel, men likevel være forsvarlig å bruke samtidig. Advarsler kan føre til at pasienter oppfatter legemiddelbruken som farlig når det man risikerer er en litt redusert effekt.

Interaksjonssøk i databaser kan gi en falsk trygghet hvis man ikke får «treff». Brukerne må kjenne til at databasene ikke er komplette og at opplysninger kan mangle, for eksempel når det gjelder nyere legemidler eller midler med farmakologisk/bivirkningsmessig likhet.

De fleste interaksjonsstudier gjøres for to parallelle legemidler («interaksjonspaar»). Polyfarmasi medfører en mer usikker risikovurdering. Ingen har undersøkt totaleffekten ved samtidig bruk av fire legemidler som alle har en mindre interaksjonsrisiko hver for seg. Alder og underliggende sykdom er faktorer som gjør vurderingene enda vanskeligere.

Man har i liten grad hatt en bred faglig diskusjon om hvor overordnede eller detaljerte interaksjonsdatabasene bør være. En database som bare omfatter de mest alvorlige interaksjonene kan ha utelatt interaksjoner som i mindre grad gir helseproblemer, men som kan være et problem hos noen pasienter. En interaksjonsdatabase som inneholder alle detaljer kan oppfattes som tungvint å bruke og lite relevant på grunn av mange bagatellmessige advarsler. Det er grunn til å spørre om ukritisk bruk av interaksjonsdatabaser ikke bare gir økt sikkerhet, men også kan føre til økt forbruk av helsetjenester (legetimer), usikkerhet og kostnader ved at pasienter henvises tilbake til legen ved reseptekspedisjon.

Oppfølging av samlet legemiddelbruk kan bidra til mindre bruk av skadelige eller uhensiktsmessige legemiddelkombinasjoner, noe som er sterkt ønskelig. Interaksjonsdatabaser kan være et nyttig hjelpemiddel, men det er viktig at helsepersonell er godt kjent med verktøyets styrker og svakheter.

Eksempler på nettbaserte databaser som kan benyttes gratis (listen er ikke komplett):

DRUID (www.interaksjoner.no) er en norsk database med fokus på farmakokinetiske interaksjoner, der advarslene er gradert etter et trafikklssystem (rødt, gult, grønt). Interaksjonene er kort kommentert, og mangler ofte råd til klinikerne.

SFINX (http://www.janusinfo.se/sfinx/interactions/index_menus.jsp) er en svensk-finsk database som omhandler både farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner og gir også råd om hvordan interaksjoner kan håndteres og eventuelt unngås. Interaksjoner er klassifisert etter klinisk betydning og dokumentasjonstype. Databasen er gratis, men krever at man registrerer seg som bruker.

Lexi-Interact (del av Lexi-Comp) er en amerikansk database som tilbys norsk helsepersonell gratis gjennom Helsebiblioteket (www.helsebiblioteket.no). Både farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner omtales. Interaksjoner er klassifisert etter risikograd. Teksten er omfattende og gir konkrete råd.

RELIS-databasen (www.relis.no/database) har utredninger om en rekke interaksjoner. Den gir ikke noe samlet bilde av kjente legemiddelinteraksjoner, men har utfyllende beskrivelser og vurderinger, med referanser for de problemstillinger som helsepersonell har spurt RELIS om.

Tone Westergren
Seksjonsleder, cand. pharm.
RELIS Sør
Oslo universitetssykehus HF
Rikshospitalet

Har du bilder som viser god helse?

Som tema for årets julenummer av Utposten har vi valgt «Hva er god helse?» Vi ønsker å dekke temaet i stor bredde, fra diskusjonen rundt medikamentell forebygging på fastlegekontoret til filosofiske betraktninger. Til å illustrere nummeret ønsker vi bidrag fra leserne, med fotografier eller andre typer illustrasjoner av god helse – for pasienter, leger, mennesker – i hele sin bredde.

Har du et bidrag? Send det til redaksjonen ved Tove Rutle, rmrtove@online.no

c Ebixa "Lundbeck"

Middel mot demens. • ATC-nr.: N06D X01

DRÅPER, oppløsning 10 mg/g: 1 g (20 dråper) inneholder: Memantinhydroklorid 10 mg tilsv. memantin 8,31 mg, kaliumsorbat (E 202), sorbitol, renset vann. **TABLETTER**, filmdrasjerte 5 mg, 10 mg, 15 mg og 20 mg: Hver tablett inneholder: Memantinhydroklorid 5 mg, resp. 10 mg, 15 mg og 20 mg tilsv. memantin 4,15 mg, resp. 8,31 mg, 12,46 mg og 16,62 mg, hjelpestoffer. Tabletter 10 mg inneholder laktose 166 mg og har delestrek. **INDIKASJONER**: Behandling av pasienter med moderat til alvorlig grad av Alzheimers sykdom. **DOSE**: Behandlingen bør initieres og veiledes av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av Alzheimers demens. Behandling skal bare igangsettes hvis omsorgsperson jevnlig kan monitorere pasientens legemiddelintak. Diagnostisering bør gjøres i tråd med gjeldende retningslinjer. **Voksne/eldre**: Tas 1 gang daglig uavhengig av måltider. Maks. dose er 20 mg (40 dråper) daglig. Risikoen for bivirkninger reduseres ved å gradvis øke dosen med 5 mg (10 dråper) pr. uke i de første 4 ukene opp til vedlikeholdsdose: Uke 1: 5 mg (10 dråper) daglig. Uke 2: 10 mg (20 dråper) daglig. Uke 3: 15 mg (30 dråper) daglig. Uke 4: 20 mg (40 dråper) daglig. Deretter fortsetter behandlingen med anbefalt vedlikeholdsdose på 20 mg (40 dråper) daglig. **Nedsatt nyrefunksjon**: Dosejustering er ikke nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50–80 ml/minutt). Ved moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) bør daglig dose være 10 mg (20 dråper). Hvis godt tolerert etter minst 7 dagers behandling kan dosen økes til 20 mg (40 dråper)/dag iht. vanlig opptitreringsplan. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 5–29 ml/minutt) bør dosen være 10 mg (20 dråper)/dag. **Nedsatt leverfunksjon**: Ved mild eller moderat nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh» grad A eller B) er det ikke nødvendig med dosejustering. Memantin anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon pga. manglende data. **KONTRAINDIKASJONER**: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. **FORSIKTIGHETSREGLER**: Forsiktighet utvises hos epileptikere som tidligere har hatt episoder med krampeanfalle, eller pasienter som er predisponert for epilepsi. Samtidig bruk av N-metyl-D-aspartat (NMDA)-antagonister som amantadin, ketamin eller deksamfetofan bør unngås pga. økt risiko for bivirkninger. Overvåking av pasienter ved tilstander med økt pH-verdi i urin (f.eks. drastiske kostholdsendringer, RTA) eller alvorlige urinveisinfeksjoner (Proteus) kan være nødvendig. Pga. begrenset erfaring bør pasienter som nylig har hatt hjerteinfarkt, ubehandlet kongestiv hjertesvikt (NYHA klasse III–IV) eller ukontrollert høyt blodtrykk overvåkes nøye. Bør ikke brukes ved arvelig galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Dråpene bør ikke brukes ved fruktoseintoleranse. Moderat til alvorlig Alzheimers sykdom pleier vanligvis å nedsette evnen til å kjøre motorkjøretøy og betjene maskiner. I tillegg kan memantin ha lett til moderat påvirkning på reaksjonsevnen. Pasienter bør informeres om å være spesielt oppmerksomme når de kjører motorkjøretøy eller betjener maskiner. **INTERAKSJONER**: Effekten av barbiturater og neuroleptika kan bli redusert. Samtidig administrering av memantin med spasmolytiske stoffer som dantrolen eller baklofen, kan modifisere deres effekter og dosejustering kan være nødvendig. Samtidig bruk av memantin og amantadin, ketamin og deksamfetofan bør unngås pga. risiko for farmakotoksisk psykose. Andre legemidler som cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinin og nikotin innebærer en mulig risiko for økte plasmanivåer. Redusert ekskresjon av hydroklortiazid eller kombinasjonspreparater med hydroklortiazid er mulig. Enkelttilfeller av økt INR ved samtidig warfarinbehandling er sett. Nøye monitorering av protrombintid eller INR anbefales. **GRAVIDITET/AMMING**: Overgang i placenta: Risiko ved bruk under graviditet er ikke klarlagt. Bør ikke brukes under graviditet hvis ikke helt nødvendig, og etter nøye vurdering av nytte/risiko. Overgang i morsmelk: Ukjent. Memantin er lipofilt og utskillelse antas å forekomme. Amming frarådes under behandling. **BIVIRKNINGER**: Bivirkningene er vanligvis milde til moderat alvorlige. Hyppige (>1/100): Gastrointestinale: Forstoppelse. Sentralnervesystemet: Svimmelhet, hodepine, somnolens. Sirkulatoriske: Hypertensjon. Mindre hyppige: Gastrointestinale: Oppkast. Hjerter/kar: Hjertesvikt. Sentralnervesystemet: Hallusinasjoner (stort sett rapportert ved alvorlig Alzheimers sykdom), forvirring, unormal gange. Sirkulatoriske: Venetrombose/tromboembolisme. Øvrige: Tretthet, sopplinfeksjoner. Krampeanfalle er rapportert svært sjeldent. Enkelttilfeller av psykotiske reaksjoner og pankreatitt. Alzheimers sykdom er forbundet med depresjon, selvmordstanker og selvmord. Dette er også rapportert under memantinbehandling. **OVERDOSE/ERGIFTNING**: Symptomer: Hhv. 200 mg og 105 mg/dag i 3 dager har vært forbundet med tretthet, svakhet og/eller diaré eller ingen symptomer. Ved overdoser på <140 mg eller ukjent dose har pasientene hatt symptomer fra sentralnervesystemet (forvirring, søvnighet, somnolens, svimmelhet, agitasjon, aggresjon, hallusinasjoner og unormal gange), og/eller mage-tarmsvår (oppkast og diaré). Den høyeste rapporterte overdosen, 2000 mg, ga symptomer fra sentralnervesystemet (koma i 10 dager, og senere dobbeltsyn og agitasjon). Pasienten ble behandlet symptomatisk og med plasmaferese, og kom seg uten varige mén. En pasient som hadde fått 400 mg memantin oralt fikk symptomer fra sentralnervesystemet som rastløshet, psykose, synshallusinasjoner, krampeintens, somnolens, stupor og bevisstløshet. Pasienten ble restituert. **Behandling**: Symptomatisk. Se Giftinformasjonens anbefalinger N06D X01. **EGENSKAPER**: Klassifisering: Memantin er en spenningsavhengig, ikke-kompetitiv NMDA-reseptorantagonist med moderat affinitet. **Virkningsmekanisme**: Ved nevrodegenerativ demens er det i økende grad bevis for at svikt i glutamaterge nevrotransmittere, særlig ved aktivering av NMDA-reseptorer, medvirker til både symptom- og sykdomsforverrelse. Memantin modulerer virkningen av patologisk økte spenningsnivåer av glutamat som kan føre til nevronal dysfunksjon. **Absorpsjon**: Absolutt biotilgjengelighet ca. 100%. T_{max}: Etter 3–8 timer. «Steady state»-plasmakonsentrasjoner fra 70–150 ng/ml (0,5–1 µmol) med store interindividuelle variasjoner. **Proteinbinding**: Ca. 45%. **Fordeling**: Distribusjonsvolum ca. 10 liter/kg. **Halveringstid**: Memantin elimineres monoeksponensielt med terminal t_{1/2} på 60–100 timer. Total clearance (Cl_{tot}): 170 ml/minutt/1,73 m². Renal eliminasjonsrate av memantin ved alkalisk urin kan bli redusert med en faktor på 7–9. **Metabolisme**: Ca. 80% gjenfinnes som modersubstansen. Hovedmetabolittene er inaktive. **Utskillelse**: Gjennomsnittlig 84% utskilles innen 20 dager, mer enn 99% utskilles renalt. **OPPBEVARING OG HOLDBARHET**: Dråper: Åpnet flaske bør brukes innen 3 måneder. **PAKNINGER OG PRISER**: Dråper: 50 g kr 835,10. Tabletter: Enpac.: Startpakn.: 7 stk. 5 mg + 7 stk. 10 mg + 7 stk. 15 mg + 7 stk. 20 mg kr 603,40. 10 mg: 30 stk. kr 536,50. 50 stk. kr 828,20. 100 stk. kr 1621,30. 20 mg: 28 stk. kr 966,30. 98 stk. kr 3267,10. **PRISER SIST ENDRET**: 01.03.2009

H. Lundbeck A/S
Strandveien 15b
Postboks 361
1326 Lysaker
Tel.: 91 300 800
Fax: 67 53 77 07
www.lundbeck.no

