

# Legemiddelinteraksjoner ved behandling med amiodaron

Nina Carstens



Erfaringsbasert masteroppgave i klinisk farmasi

Farmasøytisk institutt

Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Januar 2012

# Legemiddelinteraksjoner ved behandling med amiodaron

Nina Carstens



Veileder:

Professor Hege Christensen

Utført ved  
Haugesund sjukehus, seksjon for kardiologi

## Forord

Denne oppgaven er avslutningen på to og et halvt fantastiske år! Siden høsten 2009 har påfyll av god og spennende kunnskap gitt glede og inspirasjon til å arbeide videre som klinisk farmasøyt. Jeg er takknemlig for at jeg har fått anledning til å være med på denne historiske første reise for utdannelsen Erfaringsbasert master i klinisk farmasi!

Valget av tema i prosjektet skyldes en uttalelse fra professor Espen Molden i 3. semester: farmasøyter som vil inn i klinisk arbeid på sykehus bør bruke kompetansen innen farmakokinetikk – et område hvor legene har mindre kunnskap og interesse. Jeg håper dette prosjektet kan være mitt bidrag til å vise at det var et riktig utsagn!

Under arbeidet med prosjektet har professor Hege Christensen vært min store støtte og inspirator! Med et utrolig humørfyllt og smittende engasjement har hun har brakt meg inn i en spennende verden. Konstruktive og grundige tilbakemeldinger har gitt meg masse pågangsmot og glede ved å arbeide med dette materialet! Tusen, tusen hjertelig takk!

Innsamling av data til prosjektoppgaven er utført ved Seksjon for kardiologi ved Haugesund sjukehus. En stor takk til alle der for en fin tid med mye prat og diskusjon - og ikke minst tålmodighet ved alle mine spørsmål og innspill!

Jeg må også takke alle mine medarbeidere ved Sjukehusapoteket i Haugesund. Som avdelingsleder for Avdeling for Farmasøytisk Rådgiving har jeg delvis vært fraværende både fysisk og mentalt de siste årene, men alle har vært tålmodige og positive! Det er også flott å ha en arbeidsgiver som har gitt meg anledning til å ta denne utdannelsen – jeg håper jeg får anledning til å gi tilbake!

Haugesund, 13 januar 2012

## **Innholdsfortegnelse**

Forord	3
Forkortelser	6
Sammendrag	7
<b>1. Introduksjon</b>	<b>8</b>
1.1 Legemiddelinteraksjoner	8
1.1.1 Farmakodynamiske interaksjoner	9
1.1.2 Farmakokinetiske interaksjoner	9
1.2 Legemiddelmetabolisme og transport	9
1.2.1 Cytokrom P450-enzymmer	9
1.2.2 P-glykoprotein	12
1.3 Amiodaron	12
1.3.1 Amiodarons farmakokinetikk	13
1.3.2 Aktuelle interaksjoner med amiodaron	13
1.4 Klinisk farmasi	16
1.5 Hensikt med oppgaven	17
<b>2. Metode</b>	<b>18</b>
<b>3. Resultater</b>	<b>20</b>
3.1 Legemiddelinteraksjoner med amiodaron	20
3.2 Interaksjoner etter intravenøs behandling med amiodaron – Enkeltkasuistikker	22
3.3 Videre håndtering av interaksjonsproblematikk med amiodaron	25
3.4 Interaksjonsdatabaser	26
<b>4. Diskusjon</b>	<b>28</b>
4.1 Legemiddelinteraksjoner og amiodaron	28
4.2 Interaksjoner etter intravenøs behandling med amiodaron	30
4.3 Videre håndtering av interaksjonsproblematikk	31
4.4 Databasene	31
4.5 Metode	32
<b>5. Konklusjon</b>	<b>33</b>
<b>Referanser</b>	<b>34</b>
<b>Appendiks</b>	<b>39</b>
I - XXV Pasientskjema, pasient 1-25	
XXVI Pasientskjema	

- XXVII Vedtak REK, Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
- XXVIII Tilrådning av behandling av personalopplysninger, NSD
- XXIX Klassifikasjoner i databasene
- XXX Beskrivelse i epikriser og journalnotat
- XXXI Legemidler med eventuell interaksjon med amiodaron

## Forkortelser

AUC	Areal under plasmakonsentrasjons tidskurve
BBB	Blod-hjerne barriere (Blood Brain Barrier)
CK verdi	Kreatinin kinase
CNS	Sentralnervesystemet (Central Nervous System)
CYP	Cytokrom P450
DIPS	Felles elektronisk pasientjournal
DRUID	Drug Information Database
DVT	Dyp venetrombose
i.v.	intravenøs
INR	International Normalized Ratio
KO mus	Knock Out mus. Mus der P-glykoprotein funksjonen er slått ut
LRP	Legemiddelrelaterte Problemer. (I engelsk litteratur brukes DRP – Drug related problems)
MDR1	Multi-drug resistance 1 ( P-glykoprotein)
NFT	Norsk Farmasøytisk Tidsskrift
P-gp	P-glykoprotein (Permeabilitets glykoprotein)
PM	Poor metabolizer; langsom omsetter
s-digitoxin	serumkonsentrasjon av digitoxin
SPC	Summary of Product Characteristics
UM	Ultrarapid metabolizer; ultrarask omsetter
VKORC	Vitamin K -epoksid-reduktase-kompleks

## **Sammendrag**

*Hensikt:* Hensikten med dette prosjektet var å identifisere og fremme forslag til håndtering av interaksjonsproblematikk hos pasienter som ble behandlet med legemidlet amiodaron. I tillegg ville man synliggjøre at legemiddelinteraksjoner oppstår etter korttidsbehandling med amiodaron når dette gis som i.v. engangsdose. Med bakgrunn i litteratur og praktisk arbeid på klinikk var hensikten å fremme forslag til standard behandlingsråd og doseringsforslag når amiodaron ble kombinert med andre legemidler. Ulike interaksjonsdatabaser skulle sammenlignes med tanke på omfang av interaksjoner og klinisk relevans.

*Metode:* Det ble inkludert 25 pasienter. Prosjektet benyttet både kvantitative og kvalitative arbeidsmetoder for å beskrive og tallfeste potensielle legemiddelinteraksjoner samt i samhandling med lege, å vurdere håndteringen av disse. Det ble benyttet registreringsskjema hvor mulige interaksjoner oppgitt fra databasene, innspill fra farmasøyt og utfallet av disse ble registrert. For enkelte av de implementerte pasientene ble hele behandlingstiden fulgt og beskrevet. Prosjektet konsentrerte seg om interaksjoner mellom amiodaron og de mest brukte legemidlene (warfarin, digitoxin, metoprolol, statiner) som pasientene ble behandlet med, i tillegg til risperidon.

*Resultat:* Til sammen ble det gitt 54 innspill for de 25 inkluderte pasientene og 76 % av innspillene ble tatt til følge/tatt til etterretning. Halvparten av innspillene omhandlet dosereduksjon, mens skifte eller vurdering av preparat og monitorering av blodverdier også utgjorde en stor del av innspillene. Ut fra pasientkasuistikker viste prosjektet at interaksjoner oppstår etter i.v. behandling med amiodaron og at preparatets lange halveringstid kan medføre en usikker og variert legemiddeleffekt over lengre tid for preparater som gis i forbindelse med amiodaron. De tre ulike databasene som ble benyttet ga ulike opplysninger om antall legemidler som interagerer med amiodaron.

*Konklusjon:* Med bakgrunn i praktisk arbeid på kardiologisk avdeling, medisinsk klinikk ble det i prosjektperioden foreslått og bifalt doseringsforslag, forslag til preparatendringer og monitorering ved interaksjonsproblematikk med legemidlet amiodaron. Farmasøytens kunnskap og fokus på spesielt farmakokinetiske forhold bidro til økt forståelse for å foreta endringer i legemiddelbehandlingen på grunn av legemiddelinteraksjon med amiodaron.

## 1. Introduksjon

Legemiddelbehandling av en stadig eldre befolkning medfører mange utfordringer. Det kommer nye potente legemidler, det er flere sykdommer som kan behandles og pasientene er ofte multimorbide og bruker derfor mange legemidler. Polyfarmasi øker risikoen for legemiddelrelaterte problemer og legemiddelinteraksjoner utgjør en stor del av disse (1, 2). Amiodaron, med sin komplekse farmakokinetikk, er et legemiddel som synliggjør at interaksjoner på grunn av farmakokinetiske prosesser kan oppstå. Effekten av legemidler som kombineres med preparatet må vurderes i den videre behandling for å unngå uønskede bivirkninger (3).

### 1.1 Legemiddelinteraksjoner

En interaksjon kan oppstå når effekten av et legemiddel endres fordi legemidlets farmakodynamikk eller farmakokinetikk blir påvirket ved samtidig inntak av andre legemidler eller næringsmidler. En legemiddelinteraksjon kan benyttes terapeutisk, enten for å motvirke bivirkninger eller for å potensere behandlingseffekten. Legemiddelinteraksjonen som oppstår kan også gi uønsket eller uventet effekt av forventet behandling. En legemiddelinteraksjon kan ha stor klinisk betydning når et legemiddel med smal terapeutisk bredde påvirkes, som for eksempel digitoxin, litium eller warfarin (4, 5). For legemidler med lang halveringstid og stor grad av proteinbinding må man vurdere muligheter for at interaksjoner kan vedvare etter seponering (6). Polyfarmasi og høy alder er viktige indikatorer for potensielle interaksjoner og det bør derfor utvises forsiktighet når potente legemidler med smal terapeutisk bredde brukes av denne pasientgruppen (1, 7, 8). Tall fra Norge viser at 5 % av innleggelser av eldre på sykehus skyldes legemiddelinteraksjoner, mens 9 % av inneliggende pasienter har klinisk relevante interaksjoner i løpet av behandlingstiden (9, 10). Spesielle legemidler med kjent interaksjonsproblematikk har en overhyppighet som årsak til innleggelser og er årsak til innleggelser for opp til 16 % av eldre pasienter (5). Studier viser at legemiddelinteraksjoner kan forlenge liggetiden under sykehusopphold (2, 5, 11, 12). Bruk av interaksjonsdatabaser kan være et hjelpemiddel i vurderingen av interaksjoner som kan oppstå og hvordan disse kan håndteres, men på grunn av pasienters variabilitet, bl.a. alder, kjønn og genetisk variasjon, kan en forventet interaksjon utebli eller forsterkes (13-15).



### *1.1.1 Farmakodynamiske interaksjoner*

Farmakodynamiske interaksjoner oppstår ved at et legemiddel direkte eller indirekte påvirker effekten av et annet legemiddel uten at legemidlenes konsentrasjon i plasma forandres. Påvirkningen skjer i form av potensering eller hemming av ulike mekanismer som til sammen gir en økt eller nedsatt effekt av legemidlene, for eksempel kombinasjonen av legemidler som påvirker og forlenger QT- tid (16).

### *1.1.2 Farmakokinetiske interaksjoner*

Farmakokinetikk er læren om sammenhengen mellom gitt dose legemiddel og konsentrasjon av legemidlet i plasma og vev. Plasmakonsentrasjonen er et resultat av absorpsjon, distribusjon og eliminasjon (metabolisme og ekskresjon) av legemidlet. En farmakokinetisk interaksjon oppstår ved at et legemiddel påvirker en eller flere av de tre farmakokinetiske prosessene slik at plasmakonsentrasjonen av legemidlet i kroppen endres. Farmakokinetiske interaksjoner kan lettere måles enn de farmakodynamiske i og med at endringene i legemiddelkonsentrasjonene i plasma kan kvantifiseres. En farmakokinetisk interaksjon av klinisk betydning kan derfor i prinsippet håndteres ved å redusere eller øke dosen av et legemiddel. Ved kraftig eller uforutsigbar påvirkning kan likevel beste løsning være og ikke kombinere legemidlene.

## *1.2 Legemiddelmetabolisme og transport*

De fleste legemidler, med unntak av såkalte pro-drugs, gis i aktiv form. Vannløselige legemidler er polare og utskilles uforandret i urinen, mens de fettløselige legemidlene brytes ned, hovedsakelig i leveren, til mer vannløselige metabolitter. Den farmakologiske effekten av et legemiddel er således avhengig av i hvilken grad det metaboliseres til inaktive eller aktive metabolitter. Mange ulike enzymer deltar i metabolismen av legemidler. For fase 1 reaksjoner er cytokrom P450-enzymene de viktigste.

### *1.2.1 Cytokrom P450-enzymmer*

Cytokrom P450-enzymmer (CYP-enzymmer) er en fellesbetegnelse på en gruppe enzymer som i størst grad er lokalisert i lever, men som også finnes i tarm, hjerte, hjerne og andre organer (15). Enzymene, med en stor individuell variasjon, har en sentral plass i fase 1 metabolismen av legemidler og er av stor betydning for forekomsten av farmakokinetiske interaksjoner (17). Genetiske forskjeller i de ulike CYP-enzymene, polymorfisme, er en årsak til variasjon i metabolismekapasitet fra person til person. Kunnskap om dette kan brukes til å forutsi og unngå

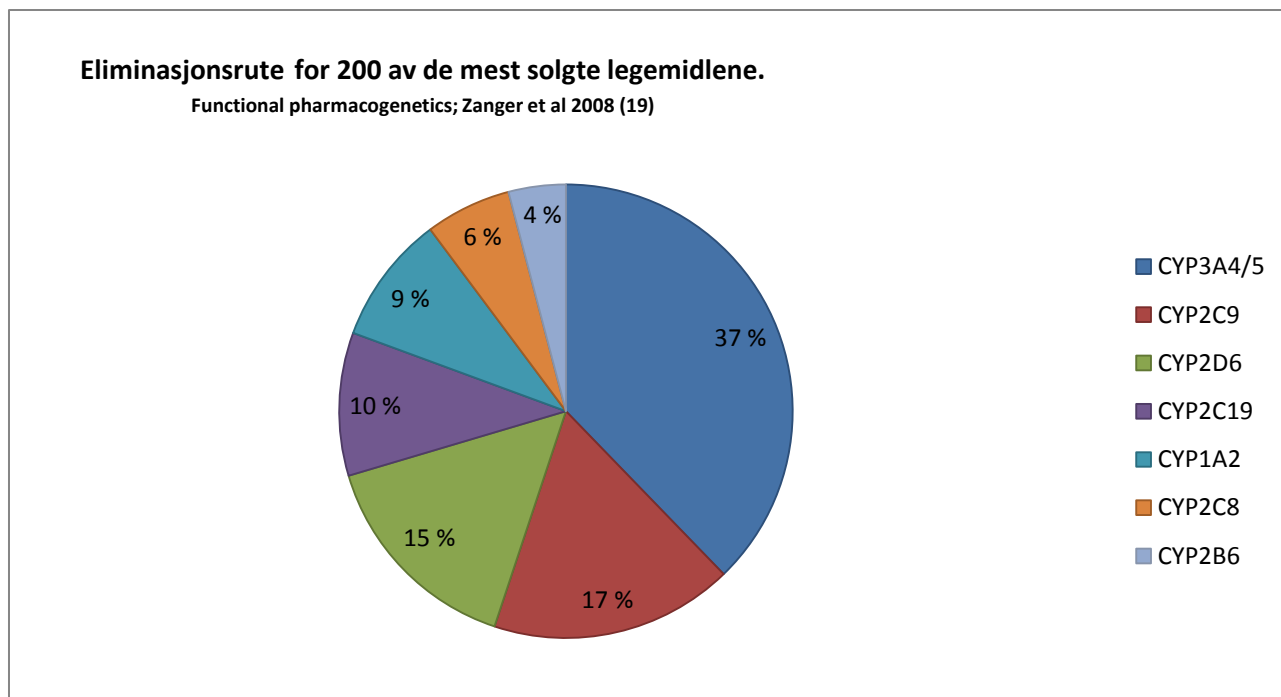
interaksjoner med alvorlige konsekvenser. Det er funnet 57 ulike gener for CYP-enzymet hos mennesker, men bare vel 10 CYP-enzymet er i dag kjent som viktige for metabolisme av legemidler (15, 18, 19). Av de vel 200 mest brukte legemidlene blir ca. 78 % metabolisert via CYP P450-systemet, hovedsakelig i leveren (19) (Figur 1). De CYP-enzymene som er mest aktive i legemiddelmetabolismen er de som tilhører underfamiliene CYP2C, CYP2D og CYP3A (20, 21).

Omtrent 18 % av CYP-enzymene i leveren er **CYP2C9** (19). Enzymet har stor genetisk variabilitet som kan medføre redusert metabolisme av legemidler og behov for lavere doser for å oppnå effekt uten for mye bivirkninger. Både genetiske variasjoner og kombinasjon med legemidler som hemmer CYP2C9 har betydning for dosering av preparater og kan være av stor betydning for legemidler med smal terapeutisk bredde, som for eksempel warfarin.

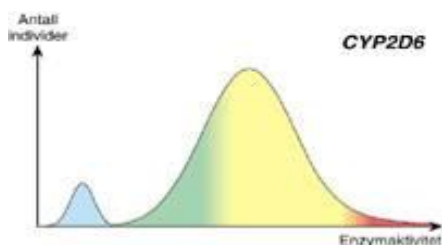
**CYP2D6** viser størst variabilitet av CYP-enzymene i forhold til genetisk polymorfisme (15, 22). Interaksjoner og bivirkninger som oppstår kan skyldes interaksjoner grunnet hemming av enzymet og vil være avhengig av pasientens fenotype. Ca. 9 % av den kaukasiske befolkning er såkalte «poor metabolizers» (PM) av CYP2D6, og disse har ingen eller lav enzymaktivitet. Noen få prosent av befolkningen omdanner legemiddelet raskt og kalles «ultrarapid metabolizers» (UM) (Figur 2). Aktuelle legemidler som metaboliseres av CYP2D6 er metoprolol, risperidon eller kodein.

**CYP3A4** er det dominante CYP-enzymet i lever og tarm hos de fleste mennesker og er involvert i metabolismen av en stor mengde legemidler. Omtrent 37 % av de mest brukte legemidlene metaboliseres via dette enzymet (19). Enzymet utviser ikke genetisk polymorfisme, men det er stor forskjell på det individuelle enzymnivået av miljømessige grunner (20). På grunn av tilstedeværelse av CYP3A4 i tarm og lever vil biotilgjengeligheten av CYP3A4 substrater være variable.

Legemidler som metaboliseres via et CYP-enzym er et **substrat** av dette. Noen legemidler vil øke uttrykket av (indusere) de ulike CYP-enzymet og disse kalles **indusere**. Ved en enzyminduksjon øker hastigheten på metabolismen av et legemiddel og er metabolitten farmakologisk lite aktiv, vil effekten av legemidlet reduseres. Interaksjoner grunnet induksjon av



Figur 1. Diagrammet viser forholdet mellom legemidler som metaboliseres via de ulike CYP-enzymene (19).



Figur 2. Fordeling av enzymaktivitet i befolkningen for CYP2D6. Figuren er hentet fra Spigset (15).

metabolisme vil avhenge av legemidlets kinetikk og vil oppstå fra 1-6 dager. Flere legemidler enn de som virker enzyminduserende er de som påvirker CYP-enzymene ved å **hemme** enzymaktiviteten. Resultatet av hemming er nedsatt metabolisme av et legemiddel og dette medfører en økt plasmakonsentrasjon av legemidlet. Legemidler som hemmer CYP-enzymene kan deles inn som sterke, moderate og svake. En sterk hemmer kan forårsake opp til 5 ganger økning i systemisk eksponering (plasma AUC), mens en moderat hemmer kan øke AUC minimum 2 ganger.

### *1.2.2 P- glykoprotein*

Det er en stor overlapping mellom legemidler som hemmer substrater av CYP3A4 og som hemmer transportprotein P-glykoprotein (MDR1) (23, 24). Permeabilitetsprotein P-glykoprotein (P-gp), er et transportprotein / multisubstratpumpe som skal beskytte kroppen mot potensielt toksiske stoffer, eksempelvis legemidler (23, 25). Proteinene er en effluks transportør som transporterer legemiddelmolekyler ut fra cellene for videre å bli eliminert. Transportproteinene finnes i tarmvegg, galleganger og nyrer i tillegg til interne barrierer som blod-hjernebarrieren. En rekke legemidler er beskrevet som substrater, hemmere eller indukere av P-glykoprotein (23, 24). Hemming av P-gp kan medføre økt eksponering av mange legemidler både i systemisk sirkulasjon og lokalt i vev (26). Hemming av transportproteinets funksjon i blod / hjerne-barrieren kan blant annet lede til høye legemiddelkonsentrasjoner i sentralnervesystemet og økt risiko for sentralnervøse bivirkninger (27). For legemidler som tas peroralt og som transporteres via dette proteinet, kan en hemming av P-gp i tarmvegg øke legemidlets biotilgjengelighet. Som ved CYP-enzymene er det genetiske variasjoner i uttrykket av P-gp (28). I tillegg vil økende alder og komorbiditet påvirke denne transportøren ved å redusere aktiviteten av proteinet. Behandling med legemidler hvor transportproteinene påvirkes kan medføre en endret og usikker serumkonsentrasjon i både plasma og sentralnervesystemet og med det en variabel og lite forutsigbar effekt. En potensiell risiko for P-gp medierte interaksjoner kan være underestimert da man kun måler plasmakonsentrasjon av legemidler og ikke konsentrasjon av legemidlet i sentralnervesystemet og i ulike vev. Legemiddelinteraksjoner som involverer P-gp er ikke like mye undersøkt og påaktet som CYP interaksjoner, men kan ha stor klinisk konsekvens og bør være grunnlag for videre studier.

### *1.3 Amiodaron*

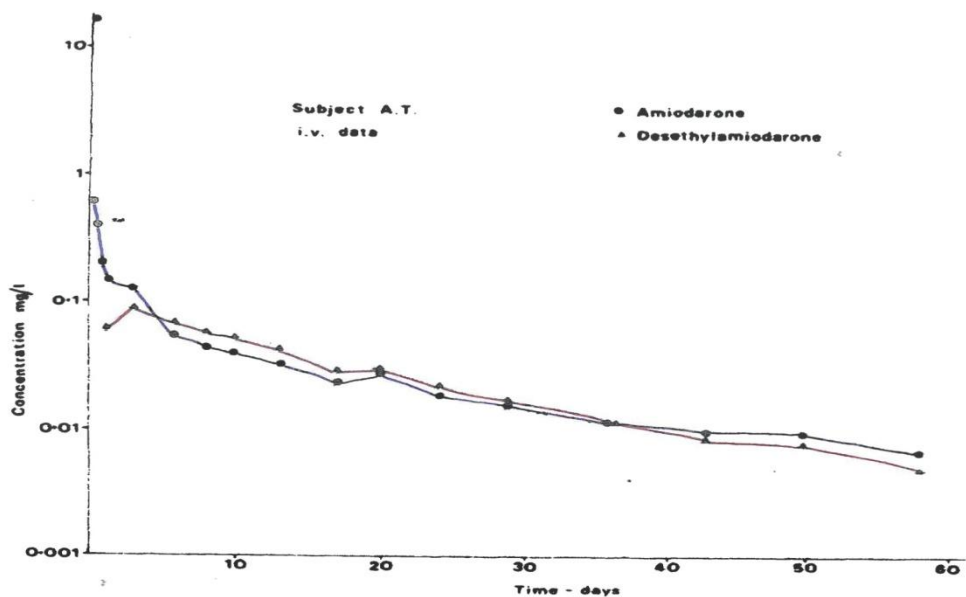
Amiodaron er et potent antiarytmikum klasse III som benyttes ved ventrikulære arytmier og atrieflimmer. Legemidlet hindrer gjentakelse av livstruende arytmier, men sammenhengen mellom plasmakonsentrasjon og effekt er ikke klar og monitorering av plasmakonsentrasjon blir derfor ikke anbefalt. Preparatet kan være utfordrende å bruke på grunn av lang halveringstid, mange bivirkninger og med potensiale for å skape legemiddelinteraksjoner ved å hemme metabolismen av flere legemidler via CYP-enzymene i lever og tarm i tillegg til hemming av P-gp (29). Legemidlet har stort distribusjonsvolum pga. høy vevsaffinitet, særlig i fett, og høy proteinbinding (30).

### 1.3.1 Amiodarons farmakokinetikk

Amiodaron er et lipofilt legemiddel med en farmakokinetisk profil som karakteriseres av stor variabilitet mellom pasientene. Absorpsjonen av amiodaron ved peroral tilførsel vil være langsom og variert. For friske mennesker viser studier en variasjon i biotilgjengelighet fra ca. 30 til 80 % (3). Ved en peroral engangsdose av legemidlet oppnås maksimal serumkonsentrasjon etter 3-7 timer, mens full effekt ikke nås før fra 2-3 dager opp til 1-3 uker (31). Når amiodaron gis intravenøst oppnås optimal effekt etter 15-30 minutter. Det er ingen tydelig sammenheng mellom administrert dose og respons på legemidlet. Serumkonsentrasjon etter 150 mg i.v. gitt over 10 minutter ved ustabil hjerterytme kan variere mellom 5 og 41 mg/L og gjennomsnitt serumkonsentrasjon etter 48 timer vil variere mellom 0,7 og 1,4 mg/L (32). Amiodaron metaboliseres via CYP3A4 til metabolitten desetylamiodaron. Denne hovedmetabolitten har også antiarytmiske egenskaper og ved langtidsbehandling er plasmakonsentrasjonen til desetylamiodaron like høy som plasmakonsentrasjonen til amiodaron (33). Elimineringen av amiodaron etter peroral langtidsbehandling er varierende og langsom med en halveringstid på 20-100 dager (29). Både amiodaron og desetylamiodaron har vist seg å være målbare i plasma minst 3 måneder etter avsluttet peroral langtidsbehandling. Studier viser at ved peroral langtidsbehandling er halveringstid på hovedmetabolitten desetylamiodaron generell lenger enn for amiodaron (32). Det er også vist at halveringstiden er lengre for eldre og syke pasienter (31, 34). Etter intravenøs injeksjon kan halveringstiden variere fra 9-44 dager (29, 32, 35) (Figur 3).

### 1.3.2 Aktuelle interaksjoner amiodaron

Amiodaron har et stort interaksjonspotensiale og er involvert i både farmakodynamiske og farmakokinetiske interaksjoner. Både legemidlet og metabolitten desetylamiodaron er beskrevet å hemme CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 og CYP1A2. Desetylamiodaron er *in vitro* vist å være en sterkere hemmer av CYP-enzymene enn amiodaron og hemmingen er beskrevet å være såkalt mekanismebasert (33). Amiodaron er også beskrevet å hemme P-glykoprotein. Tabell 1 viser interaksjoner som er oppført i preparatets «Summary of Product Characteristics» (SPC) (3, 36). Spesielt må man være oppmerksom på effekt av interaksjoner ved preparater med smal terapeutisk bredde som digitoxin og warfarin i tillegg til preparater med risiko for alvorlige bivirkninger, som for eksempel simvastatin. På grunn av amiodarons evne til å hemme P-gp i



Figur 3. Plasmakonsentrasjon av amiodaron og desetylamiodaron som funksjon av tid etter administrasjon av en i.v. dose amiodaron (32, 35).

tarm og blod-hjernebarriere vil kombinasjon av amiodaron med substrater av P-gp kunne medføre økt plasmakonsentrasjon og økt konsentrasjon i sentralnervesystemet av slike legemidler (37). Fra litteraturen finnes flere anbefalinger vedrørende dosejusteringer når det er mulighet for interaksjoner som er av klinisk betydning (31, 38, 39).

#### Interaksjon mellom amiodaron og warfarin

Amiodaron påvirker hovedsakelig metabolismen av S-warfarin ved å hemme CYP2C9, men påvirker også metabolismen av R-warfarin ved å hemme CYP3A4 og CYP1A2 (40). Omtrent halvparten av blødningsreaksjonene ved warfarin skyldes interaksjoner med andre legemidler og studier har vist en 3-4 gangers økt blødningsrisiko når warfarin kombineres med en CYP2C9 hemmer (41, 42). I flere artikler blir det anbefalt en dosereduksjon med en tredjedel eller ned til halv dose warfarin når preparatet blir kombinert med amiodaron (16, 43, 44).

#### Interaksjon mellom amiodaron og statiner

Flere statiner, bl.a. simvastatin og atorvastatin, metaboliseres via CYP3A4. En kombinasjon med legemidler som hemmer CYP3A4 er beskrevet å forårsake myopati og mer sjelden rhabdomyose, spesielt hos eldre pasienter med flere sykdommer. Det foreligger flere kasuistikker og studier hvor interaksjon mellom amiodaron og simvastatin er beskrevet (39).

Anbefalinger om dosering varierer mellom 10 og 20 mg dersom simvastatin brukes samtidig med hemmere av CYP3A4, mens det ikke foreligger noen klar doseringsanbefaling for atorvastatin. Flere studier har vist at den utløsende faktor for å utvikle rhabdomyose også kan være forskrivning av et tredje preparat eks klaritromycin eller digitoxin (45, 46). Det er beskrevet en 10-20 gangers økning i serumkonsentrasjon når simvastatin inntas med en sterk CYP3A4 hemmer som itrakonazol, mens for atorvastatin ses en 2-4 gangers økning (47).

#### Interaksjon mellom amiodaron og metoprolol

Konsekvensen av interaksjon mellom amiodaron og metoprolol er bradykardi og effekten av interaksjonen kan justeres ved observasjon av puls, blodtrykk og via telemetri. Studier har vist at dosen av metoprolol ved oppstart av amiodaron må halveres og at det spesielt er metabolitten, desetylamiodaron, som har størst hemmende effekt på CYP2D6, som er det CYP-enzymet som metaboliserer metoprolol (48, 49).

#### Interaksjon mellom amiodaron og P-gp substrater (eks. digitoxin og risperidon)

Digitoxin har en relativ lang halveringstid (4-8 døgn), og interaksjonen med amiodaron er beskrevet som uforutsigbar og med en forsinket effekt (30, 50). Siden digitoxin er et substrat for P-gp vil det ved behandling med amiodaron med stor sannsynlighet avstedkomme interaksjon i form av økt serumkonsentrasjon av digitoxin 8-10 timer etter at amiodaron er gitt, også når amiodaron har vært benyttet i i.v. behandling (4, 51). Hos P-gp defekte mus som ble utsatt for en kraftig P-gp hemmer er det vist en økt konsentrasjon av digitoxin i CNS på opptil 30 ganger (52). Det kan derfor postuleres at en hemming av P-gp i BBB ved amiodaron kan medføre økt konsentrasjon av digitoxin i CNS. Teoretisk kan denne effekten på hjernen og preparatets virkning på vagusnerven, med stimulering av det parasympatiske nervesystemet, medføre kvalme, langsom puls og lite blodtilførsel til hjernen, som igjen er symptomene på digitalisforgiftning. Ved dårlig hjertekapasitet kan dette føre til arytmier og sjokk.

Amiodaron vil interagere med risperidon både ved å hemme metabolismen av preparatet via CYP3A4 og CYP2D6 og ved å hemme P-gp. Interaksjonen mellom amiodaron og risperidon og den aktive metabolitten 9-OH-risperidon er beskrevet både i *in vitro* undersøkelser og *in vivo* ved kasuistikker (53-55). Effekten av interaksjonen er usikker, men *in vitro* er det vist, ved bruk av P-gp «knock out mus» (KO), en økning av plasmakonsentrasjon i hjernen av risperidon fra 10 - 17 ganger (37, 56). Wang et al. har ved sammenligning mellom KO mus og vanlige mus *in vitro* vist en 12 ganger høyere CNS konsentrasjon av risperidon en time etter inntak og opptil 29

ganger høyere konsentrasjon av aktiv metabolitt (56). Plasmakonsentrasjonen av risperidon hos P-gp defekte mus sammenlignet med kontroll-mus ble imidlertid beskrevet å øke bare opptil 2 ganger mens for den aktive metabolitten så en økning på opptil 33 ganger i hjernen. Ut fra dette kan det synes som effekten av legemiddelinteraksjonen oppstår raskt etter en i.v. dose av P-gp hemmer. En interaksjon mellom risperidon og preparatets aktive metabolitt og amiodaron kan derfor få store konsekvenser for pasienter når amiodaron gis til en pasient som får relativ høy dose risperidon.

Tabell 1. Oversikt over legemiddelinteraksjoner med amiodaron beskrevet i preparatets SPC, Statens legemiddelverk 2011.

Legemiddel eller legemiddelklasser	Mulig konsekvens
Warfarin	Økt konsentrasjon av warfarin
Digitoxin	Økt konsentrasjon av digitoxin
Simvastatin	Øker konsentrasjon av simvastatin med fare for myopati og rabdomylose
Betablokkere og kalsiumantagonister som reduserer hjertefrekvens	Påvirker automatisme og kan føre til lednings-forstyrrelser (uttalt bradykardi)
Antiarytmika (klasses IA, sotalol)	Torsades de pointes
Erytromycin i.v., cisaprid og pentamidin	Øker risikoen for potensielt letal torsades de pointes.
Nevroleptika og antidepressiva inkludert aloperidol, tioridazin, sertindol og klorpromazin	QT forlengelse og mulig torsades de pointes.
Fluorokinoloner	QT-forlengelse og mulig torsades de point
Legemidler som kan gi hypokalemi, eks diuretika	Økt følsomhet for amiodaron, hjertets ledningssystem
Fenytoin	Økt plasmakonsentrasjon av fenytoin
Legemidler som metaboliseres via CYP3A4; ciclosporin, fentanyl, lidokain, midazolam	Økte serumkonsentrasjoner

#### 1.4 Klinisk farmasi

Definisjon på klinisk farmasi er «Bruk av farmasøytisk kompetanse, kliniske data og annen relevant informasjon for å bidra til riktig legemiddelbruk for den enkelte pasient» (57). Studier viser positiv effekt av klinisk farmasøyt i et tverrfaglig sykehusteam (58-61). En rasjonell legemiddelbruk i form av færre bivirkninger, færre feil, bedret compliance, færre sykehusreinnleggelser, kortere sykehusopphold, bedret legemiddeløkonomi er noen av effektene som er beskrevet (62-64). Den kliniske farmasøyten skal være en støtte til behandlende lege ved å ha fokus på den enkelte pasients legemiddelbruk ved å gjennomgå legemiddelhistorikk, legemiddelregime og kliniske laboratoriedata for å identifisere aktuelle og potensielle legemiddelrelaterte problemer (LRP) (65).



### *1. 5 Hensikt med oppgaven*

Hensikten med dette prosjektet var å identifisere og fremme forslag til håndtering av interaksjonsproblematikk hos pasienter innlagt ved en medisinsk sykehusavdeling som ble behandlet med legemidlet amiodaron. Man ønsket å benytte dette preparatet for å sette fokus på legemiddelinteraksjoner som kan oppstå, spesielt interaksjoner hvor de farmakokinetiske prosessene ble påvirket.

Tidlig i prosjektet viste det seg at man i liten grad tok hensyn til den lange halveringstiden til amiodaron og eventuelle interaksjoner som kunne oppstå når preparatet ble gitt som intravenøs støtdose og videre som korttids i.v. vedlikeholdsdose. Hensikten var derfor å synliggjøre at legemiddelinteraksjoner oppstår etter korttidsbehandling med amiodaron når dette gis som engangsdose i.v.

Ut fra det praktiske arbeidet på sykehusavdelingen og med støtte i litteratur var hensikten å utarbeide forslag til standard behandlingsråd som skulle redusere negative effekter av eventuelle legemiddelinteraksjoner når amiodaron ble kombinert med andre legemidler.

Ulike interaksjonsdatabaser skulle sammenlignes med tanke på omfang av interaksjoner og klinisk relevans.

## 2. Metode

Prosjektet ble vurdert av Regional legemiddelkomite (REK) til å være et kvalitetsprosjekt. Behandling av pasientdata ble deretter godkjent av Norsk samfunnsvitenskapelige datatjeneste, personvernombudet (Appendiks XXVII og XXVIII). I prosjektperioden ble det søkt om prosjektendring hos personvernombudet da det ganske tidlig viste det seg at det ville være oppklarende å følge konsekvensen av interaksjoner for enkelte preparater ved å ha tilgang på laboratorieverdier målt hos fastlegen etter utskrivning fra sykehuset. Behandlingstiden hos personvernombudet medførte ingen mulighet for å klare dette innen prosjekttiden. På grunn av pasientenes alvorlige sykdomstilstand, ble de planlagte legemiddelsamtalene med inkluderte pasienter ikke gjennomført i henhold til prosjektplan (Appendiks XXVII).



Prosjektet hadde en deskriptiv design hvor farmasøyt benyttet både kvantitativ og kvalitativ metode for å beskrive og tallfeste potensielle legemiddelinteraksjoner samt å vurdere disse i samhandling med lege. Amiodaron skulle benyttes for å sette fokus på spesielt farmakokinetiske interaksjoner ved å identifisere og fremme forslag til håndtering av interaksjonsproblematikk hos pasienter ved en medisinsk sykehusavdeling. De kvalitative metodevalgene for å oppnå dette var undervisning, innspill og begrunnelser om legemiddelinteraksjoner på previsitt samt oppfølging av enkeltpasienter under sykehusoppholdet der man ønsket å fange opp og gå i dybden på problemstillinger som fremkom underveis i prosjektet. Den kvantitative metoden besto av såkalt strukturert observasjon ved hjelp av et utarbeidet registreringsskjema der aktuelle interaksjoner, innspill fra farmasøyt og utfallet av disse ble registrert (Appendiks XXVI). For å begrense oppgaven ble kun interaksjoner mellom amiodaron og de mest brukte legemidlene og legemidler hvor konsekvens av interaksjonen var stor, studert.

Pasientene ble inkludert fortløpende i ukene 36-43, 2011. Farmasøyt gjennomgikk aktuelle legemiddelkurver for å finne pasienter som brukte eller som det siste døgnet var blitt behandlet med legemidlet amiodaron og ett av følgende inklusjonskriteria skulle oppfylles:

1. Pasienten skulle bruke amiodaron som fast peroral behandling ved innleggelse
2. Pasienten hadde brukt amiodaron rett før innleggelse
3. Pasienten startet opp med preparatet under sykehusoppholdet
4. Legemidlet ble gitt som en engangsdose
5. Legemiddelet ble seponert under sykehusoppholdet

Legemiddelgjennomgang ble deretter foretatt og basert på legemiddelkurve, pasientjournal og kliniske laboratorieverdier for alle inkluderte pasienter. Ved deltagelse på previsitt eller samtale med lege i forkant, ble det gitt innspill når databasene oppgav interaksjoner med amiodaron og der det ble vurderte at disse kunne være av klinisk betydning eller en generelt ønsket å opplyse om interaksjonsproblematikken. Aktuelle interaksjoner, innspill fra farmasøyt og utfallet av disse ble registrert på utarbeidet skjema (Appendiks XXVI). Der oppfølging av interaksjoner eller konsekvensen av disse var målbare, eks. ved måling av INR, ble pasientbehandlingen fulgt under sykehusforløpet for å belyse konsekvensen av interaksjonen. Enkeltkasuistikker ble brukt for å synliggjøre aktuelle legemiddelinteraksjoner og utfallet av disse. Det ble også gitt innspill til lege om interaksjoner mellom andre legemidler som pasientene brukte, men for å begrense prosjektet til kun å omhandle amiodaron, ble ikke innspill som ikke omhandlet dette legemidlet registrert. Andre typer legemiddelrelaterte problemer som overføringsfeil i kurve, ble også tatt opp på previsitt, men ikke registrert.

Ved prosjektstart ble det avholdt fellesundervisning for leger ved medisinsk klinikk. Foredraget omhandlet legemiddelinteraksjoner generelt, og det ble lagt spesielt vekt på hjerte-kar medikamenter. I siste halvdel av implementeringstiden ble det gitt innspill på morgenmøte hvor aktuelle problemstillinger som var observert ble tatt opp.

Tre ulike databaser; Drug Information Database (DRUID), Lexi-Interact og Drug Interaction Checker Results (drugs.com) ble benyttet ved legemiddelgjennomgangene (66-68). Fra DRUID ble interaksjoner klassifisert  «Bør ikke kombineres» og  «Kan kombineres, ta forholdsregler» inkludert. For interaksjoner oppgitt i databasen Lexi-Interact ble interaksjoner med risikogradering C (monitor therapy), D (consider therapy modification) og X (avoid combination) registrert. Fra drugs.com ble interaksjoner klassifisert som **Major** og **Moderat** tatt med i vurderingen. I klassifiseringen Major var inndelingen videre «Generally Avoid», «Monitor Closely» og «Adjust Dose». Nærmere utdyping av de ulike databasenes klassifikasjoner er beskrevet i appendiks XXIX.

### 3. Resultater

Totalt ble 25 pasienter inkludert i prosjektet hvorav 14 var kvinner og 11 var menn (Tabell 2). Gjennomsnittsalder på pasientene var 74,7 år og de brukte i gjennomsnitt 9,2 legemidler hver - med en variasjon fra 3 til 14 legemidler. To pasienter døde under sykehusoppholdet. Det var 13 pasienter som ved innleggelse ble behandlet med amiodaron. Syv av disse hadde startet med intravenøs behandling med amiodaron og ble videre behandlet med peroral amiodaron ved annet sykehus få dager før implementering i prosjektet. De resterende 12 pasientene ble alle behandlet med amiodaron i.v. på Haugesund sjukehus (Tabell 2).

Tabell 2. Demografiske data

<b>Pasienter og legemidler</b>	<b>Antall</b>
Inkluderte pasienter (gjennomsnittsalder, år)	25 (74,7)
Kvinner (gjennomsnittsalder, år)	14 (77,2)
Menn (gjennomsnittsalder, år)	11 (71)
Gjennomsnitt antall perorale eller parenterale legemidler (variasjon )	9,2 ( 3-14)
Pasienter med pågående peroral behandling med amiodaron.	13
Pasienter med i.v. behandling med amiodaron	12
Pasienter hvor amiodaron ble påbegynt i forbindelse med aktuell innleggelse	19
Pasienter med oppstart av amiodaron ved annet sykehus	7
Pasienter utskrevet fra sykehuset	23

#### 3.1 Legemiddelinteraksjoner med amiodaron

For de inkluderte pasientene ble det gitt 54 innspill til behandlende lege vedrørende mulige legemiddelrelaterte problemer (LRP) forårsaket av interaksjoner med amiodaron. Av disse ble 41 (76 %) tatt til følge/tatt til etterretning og tiltak medførte dosereduksjon, monitorering av blodverdier eller vurdering av nødvendighet for et bytte eller seponering av et legemiddel (Tabell 3). Flest innspill (50 %) var forslag til reduksjon av dose og gjaldt spesielt preparatene warfarin, digitoxin, statiner eller metoprolol. Behov for eller manglende monitorering utgjorde 20 % av innspillene og omfattet hovedsakelig legemidlene warfarin og digitoxin. For pasienter som hadde brukt amiodaron over en periode var det forholdsvis flest innspill som omfattet monitorering. Av

totalt 10 innspill vedrørende eventuelt bytte av preparat grunnet interaksjon med amiodaron, ble 8 tatt til følge eller tatt til etterretning (Tabell 3). Appendiks I-XXV viser, for alle de implementerte pasientene, potensielle interaksjoner, mulig konsekvens av disse og innspill som ble oppgitt.

Tabell 3. Oversikt over aktivitet og innspill

Aktivitet/innspill	Antall
Møter hvor farmasøyt deltok med forelesning eller innlegg på fellesmøter	2
Innspill om interaksjoner i forbindelse med previsitt (tatt til følge/tatt til etterretning)	54 (41)
Innspill om dosereduksjon grunnet interaksjon (tatt til følge/tatt til etterretning)	27 (20)
Innspill om behov for monitorering grunnet interaksjon (tatt til følge/tatt til etterretning)	11 (9)
Innspill om bytte av preparat grunnet interaksjon (tatt til følge/tatt til etterretning)	10 (8)
Innspill annet (tatt til følge/tatt til etterretning)	6 (4)
Epikriser eller journalnotat hvor amiodaron interaksjon ble nevnt	9

To tredjedeler (36) av innspillene som ble gitt omhandlet de 4 legemidlene som flest av pasientene ble behandlet med. Dette gjaldt warfarin, digitoxin, statiner og metoprolol (Tabell 5). Det var 8 av pasientene som brukte to eller tre av disse legemidlene, mens 2 pasienter brukte alle 4 i tillegg til amiodaron (Tabell 4).

Tabell 4. Kombinasjoner av de mest brukte legemidlene

Legemiddelkombinasjon i tillegg til amiodaron	Antall pasienter	Pasient nr.
warfarin, digitoxin, metoprolol, simvastatin	2	6, 23
warfarin, digitoxin, metoprolol	2	8,10
warfarin, digitoxin, simvastatin	1	1
warfarin, digitoxin	1	25
simvastatin, metoprolol	3	2,14,15
digitoxin, metoprolol	1	24

Det ble gitt innspill for 8 av 9 pasienter som ble behandlet med kombinasjonen amiodaron og warfarin. Innspillene ble gitt på bakgrunn av INR-verdi eller en sannsynlighet for at interaksjon med amiodaron ville oppstå (Tabell 5). Av totalt 9 innspill vedrørende reduksjon av dose (6 innspill) eller monitorering av INR (3 innspill) ble 8 tatt til følge. Syv pasienter ble behandlet

med kombinasjonen amiodaron og digitoxin og det ble gitt innspill på reduksjon av dose for 3 pasienter og måling av s-digitoxin for 5 pasienter. Alle dosejusteringer tatt til følge, mens 3 av innspillene om monitorering av s-digitoxin ikke ble fulgt opp av lege (Tabell 5). Totalt 15 pasienter brukte et statin, henholdsvis simvastatin (9 personer), atorvastatin (6 personer) og fluvastatin (1 person). Simvastatindose ble vurdert til å være tilfredsstillende for 2 pasienter, mens innspill om dosereduksjon eller skifte av preparat ble gitt for 7 av pasientene. For 3 av 6 pasienter som brukte atorvastatin ble dosene redusert. Innspill om doseendring av fluvastatin ble ikke tatt til følge (Tabell 5). Legemiddelgruppen som flest pasienter ble behandlet med var betablokkere, spesielt metoprolol (13 pasienter). Det ble gitt innspill på dosereduksjon for 6 av pasientene hvor halvparten ble tatt til følge (Tabell 5).

Tabell 5. Oversikt over innspill og for de 4 mest brukte legemidlene

Legemiddel	Antall pasienter	Type innspill	Antall innspill	TTF *	ITTF *	Pasient nr.
<b>Statiner</b>	15	Skifte preparat	3	2	1	<u>Simvastatin:</u> 1-2-3-6-8-10-14-15-23 <u>Atorvastatin:</u> 7-13-16-17-18-20 <u>Fluvastatin:</u> 25
		Reduksjon av dose	7	6	2	
<b>Metoprolol</b>	13	Reduksjon av dose	6	3	3	2-5-6-7-8-10-14-15-16-17-19-22-23
		Skifte av preparat	1	1		
<b>Warfarin</b>	9	Reduksjon av dose	6	5	1	1-4-6-8-10-18
		Monitorere INR	3	3		
		Annet	1	1		
<b>Digitoxin</b>	7	Reduksjon av dose	3	3	3	1-6-11-12-22-23-25
		Monitorere s-digitoxin	5	2		

\* TTF: tatt til følge. ITTF: ikke tatt til følge

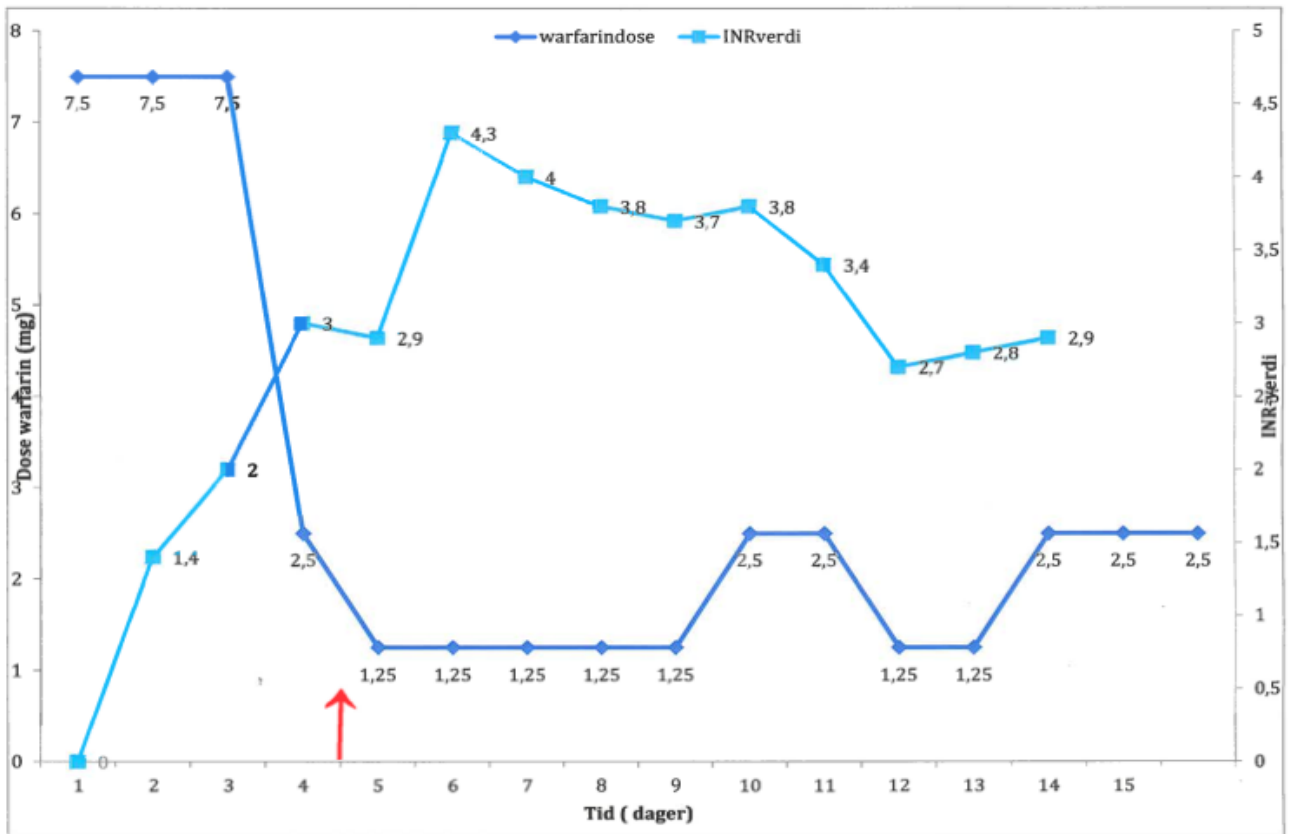
### 3.2 Interaksjoner etter intravenøs behandling med amiodaron – Enkeltskjuistikker

Totalt 12 pasienter ble behandlet med i.v. støtdose og eventuell vedlikeholdsdose av amiodaron. Der det var mulig, med hensyn til innleggelsestid på avdeling og bruk av indikatorer for vurdering av effekt, ble disse fulgt videre for å se om interaksjoner oppsto og konsekvensen av disse.

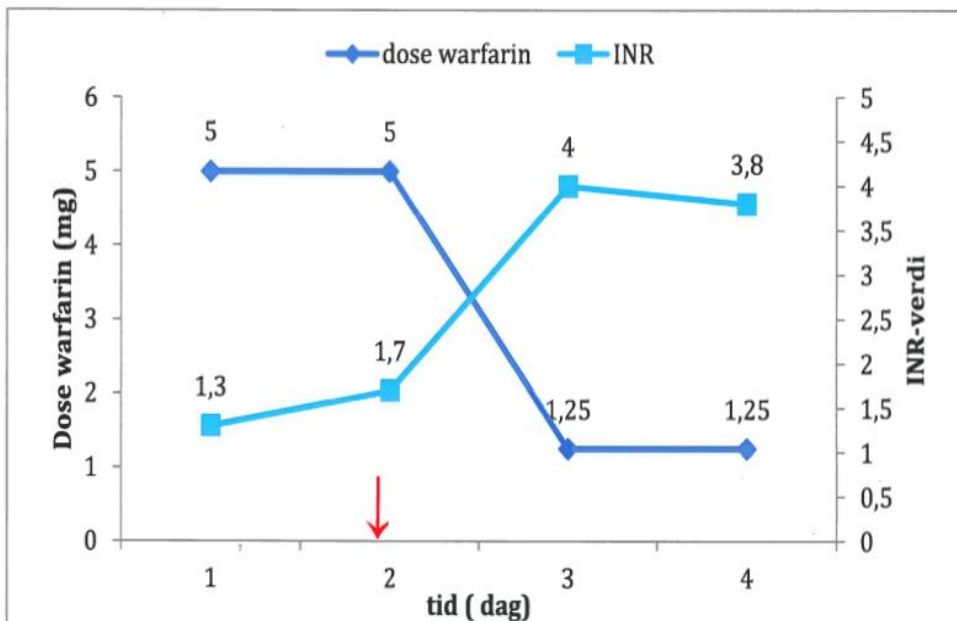
#### Interaksjon mellom amiodaron og WARFARIN

Ved å følge INR-verdi var det mulig å synliggjøre effekt av interaksjonen med warfarin. Det var 4 pasienter som ble behandlet med warfarin under eller etter at støtdose med amiodaron var gitt.

- *Pasient 4 (Appendiks IV).* Kvinne f. 1945 innlagt grunnet økende hjertesviktproblematikk. Ut fra vurdering ble det startet behandling med warfarin etter normal prosedyre 7,5 mg dag 2, 3 og 4. Støtdose amiodaron 150 mg ble gitt mellom dag 4 og 5 grunnet atrieflimmer. INR var da 2,9 og warfarindose ble redusert. Pasienten brukte bl.a. colestyramin pulver 1-2 ganger daglig. To av databasene oppgav dette preparatet til å kunne nedsette absorpsjon av warfarin. Warfarindosen måtte likevel reduseres ytterligere grunnet høy INR (Figur 3). Etter to uker ble pasienten utskrevet fra sykehuset med INR på 2,9 og dose warfarin på 2,5 mg daglig.
- *Pasient 6 (Appendiks VI).* Kvinne f. 1932 innlagt for postoperativ oppfølging. Atrieflimmer var på annet sykehus blitt behandlet med amiodaron støtdose og peroral vedlikeholdsdose. Behandling med warfarin var i oppstartsfase samtidig som amiodaron ble seponert. Dose warfarin måtte reduseres grunnet kraftig stigning av INR (Figur 4). I epikrisen ble det skrevet: *«En gjør oppmerksom på at det er interaksjon mellom Marevan og amidaron slik at en kan forvente økt effekt av Marevan i forbindelse med amiodaronbehandling. Amiodaron er seponert, men pga. lang halveringstid vil en ha økt Marevan effekt en stund videre. anbefaler derfor hyppig INR kontroll i starten. Ber også om at fastlege kontrollerer puls, BT samt s-digitoxin ».*
- *Pasient 24 (Appendiks XXIV).* Kvinne f. 1919 innlagt grunnet dyp venetrombose, DVT, etter en hofteoperasjon. To støtdoser med amiodaron ble gitt med et par dagers mellomrom ble gitt grunnet atrieflimmer. Figur 5 viser hvordan INR steg etter at amiodaron var gitt selv om warfarin ble midlertidig seponert.
- *Pasient 8 (Appendiks 8)* ble overflyttet til annen avdeling og deretter raskt utskrevet. INR under sykehusoppholdet ble derfor ikke fulgt opp. I epikrise sto det at fastlege måtte følge opp Marevanbehandlingen.

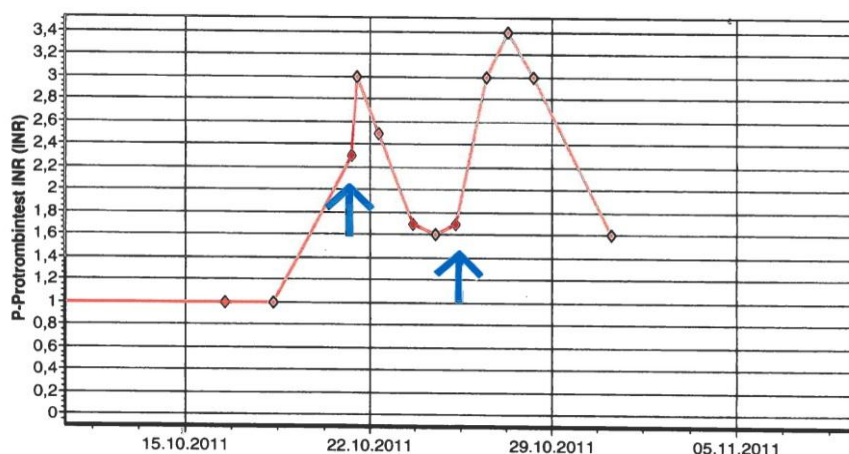


Figur 3. Illustrasjon av endringer i INR og warfarindose etter behandling av pasient 4 med amiodaron. Tidspunkt amiodaron ble gitt er merket med rød pil.



Figur 4. Illustrasjon av endring i INR og warfarindose etter seponering av amiodaron for pasient 6. Tidspunkt Amiodaron ble seponert er merket med rød pil.





Figur 5. INR som funksjon av tid etter at to støtdoser ble gitt til pasient 24. Kurve hentet fra elektronisk pasientjournal ( DIPS). Blå piler illustrerer når støtdose amiodaron ble gitt

### Interaksjon mellom amiodaron og RISPERIDON

*Pasient 9 (Appendiks IX).* Kvinne f. 1934 innlagt grunnet delirium, angst og utredning av demens. Etter langvarig manglende matinntak ble hun betegnet som svak, aggressiv, urolig og «lite samarbeidsvillig». Geriatrisk tilsyn ordinerte risperidon og eventuelt haloperidol for å muliggjøre undersøkelse av kvinnen. Hun utviklet atrieflimmer og støtdose med amiodaron ble gitt. Ved previsitt noen dager etter ble det opplyst at pasienten var vanskelig kontaktbar og informasjon om mulig interaksjon mellom risperidon og amiodaron og en konsekvens av denne ble gitt. Risperidon ble seponert øyeblikkelig med påfølgende notat i journalen: «Pasienten har under oppholdet fått Cordarone som har en halveringstid på 30-40 dager. Hun har dessuten fått maksimal dose Risperdal som interagerer med Cordarone og kan gi opptil 30 ganger forhøyet konsentrasjon i CNS. Således tolker jeg det hele som en overdosering av Risperdal etterfulgt av Cordarone injeksjon. Risperdal seponeres.» Journalnotat 2 dager senere: «Pasienten har klarnet opp og har tydelig metabolisert risperidon. Begynner å kommunisere og vi kan gjøre en vurdering av pasienten».

### *3.3 Videre håndtering av interaksjonsproblematikk med amiodaron*

Det ble gjennomført to fellesmøter for legene ved medisinsk klinikk. Tidlig i arbeidet på avdelingen viste det seg at man i liten grad tok hensyn til den lange halveringstiden til amiodaron og eventuelle interaksjoner som kunne oppstå når preparatet ble gitt som intravenøs støtdose og videre som intravenøs vedlikeholdsdose. Denne problematikken ble fulgt opp på felles

morgenmøte. På grunnlag av litteratursøk og erfaring fra klinikken ble det foreslått generell anbefaling/forslag til tiltak for hvordan behandlende lege kunne unngå mindre bivirkninger som følge av interaksjoner. Forslag til bedre oppfølging av pasienten etter utskrivning var en del av dette (Ramme 1). Kommentar fra fagansvarlig overlege ved informasjonsmøtet: « Dette var et godt og viktig innlegg – som jeg fullt ut støtter».

Ramme 1: Råd for å unngå legemiddelrelaterte problemer ved behandling med amiodaron

#### **Amidaron i kombinasjon med**

- Digitoxin Halvere dose. Følg opp digitoxinspeil
- Warfarin Redusere / halvere dose ved oppstart / følg INR
- Simvastatin Ikke doser over 20 mg. Bytte til annet statin?
- Atorvastatin Obs dose! ingen sikker anbefaling - maksimum 40 mg
- Risperidon Redusere dose. Vurdere indikasjon for videre behandling med preparatet
- Metoprolol Bradykardi? Eventuelt justere dose
- Epikriser Fastlege må følge opp INR, s-digitoxin, puls, eventuelt CK verdi. Begrunne hvorfor
- Fra andre sykehus Notere i legemiddelkurve ved nylig behandling med amiodaron

For 9 (39 %) av pasientene som ble utskrevet ble aktuelle interaksjoner beskrevet i epikriser (4) eller i journalnotat (5). Epikrisene inneholdt til dels både forklaring av interaksjonen og nødvendigheten av oppfølging hos fastlege (Appendiks XXX).

### *3.4 Interaksjonsdatabaser*

Samtlige implementerte pasienter brukte legemidler hvor databasene oppgav en eller flere potensielle interaksjoner med legemidlet amiodaron (Appendiks I-XXV). Databasen www.drugs.com som oppgav flest legemiddelinteraksjoner (290) for de inkluderte pasientene mens databasen DRUID oppgav færrest interaksjonsmuligheter (103) (Tabell 6). Databasen DRUID oppgav 49 potensielle interaksjoner med amiodaron for legemidlene de 25 pasientene brukte mens LEXI-INTERACT oppgav 91 interaksjoner. I gjennomsnitt varierte oppgitte interaksjoner med amiodaron fra de tre databasene fra 2 til 3,6 pr pasient. Totalt ble det oppgitt potensiell interaksjonsproblematikk for 36 av legemidlene pasientene brukte, (Appendiks XXXI). For 7 av disse legemidlene (metoprolol, warfarin, simvastatin, digitoxin, bisoprolol,

carvedilol og haloperidol) ble interaksjon med amiodaron oppgitt i alle databasene mens det for 9 legemidler (atorvastatin, risperidon, colestyramin, montelukast, metronidazol, eplerenon, losartan, levopromazin og kodein) var det to databaser som oppgav interaksjon med preparatet (Tabell 7). For de 4 mest brukte legemidlene oppgav alle de tre databasene interaksjon med amiodaron.

Tabell 6. Legemiddelinteraksjoner oppgitt i interaksjonsdatabaser

Legemiddelinteraksjoner oppgitt fra databasene	Antall fra DRUID	Antall fra LEXI-INTERACT	Antall fra Drugs.com
Interaksjoner med amiodaron for 25 pasienter	49	91	80
Interaksjoner med amiodaron oppgitt i gjennomsnitt pr pasient	2	3,6	3,2
Legemiddelbehandling til de 25 pasientene	103	235	290
Gjennomsnitt totalt pr pasient	4,1	9,4	11,6

Tabell 7. Legemidler hvor flere av databasene oppgav interaksjon med amiodaron og antall pasienter som brukte disse.

Interaksjon <b>tre</b> databaser	Antall pasienter
<b>metoprolol</b>	<b>13</b>
<b>warfarin</b>	<b>9</b>
<b>simvastatin</b>	<b>9</b>
<b>digitoxin</b>	<b>7</b>
bisoprolol	5
carvedilol	1
haloperidol	1

Interaksjon <b>to</b> databaser	Antall pasienter
atorvastatin	6
risperidon	3
colestyramin	1
montelukast	1
metronidazol	1
eplerenone	1
losartan	1
levopromazin	1
kodein	1

## 4. Diskusjon

### 4.1 Legemiddelinteraksjoner med amiodaron

Flertallet av de inkluderte pasientene i prosjektet var eldre, multimorbide og brukte flere legemidler. Ved søk i de ulike interaksjonsdatabasene ble et betydelig antall potensielle interaksjoner for hver pasient oppgitt og samtlige pasienter brukte legemidler hvor det var mulighet for at en interaksjon kunne påvirke videre behandling. I gjennomsnitt ble det gitt 2 innspill pr pasient vedrørende legemiddelinteraksjoner med amiodaron. Dette er et generelt høyere antall innspill på *interaksjoner* enn vist i andre studier der farmasøyt oppdager og gir innspill på alle legemiddelrelaterte problemer (69, 70). En forklaring kan være at man i dette prosjektet spesielt fokuserte på et legemiddel med kjent potensiale for å skape interaksjoner med andre legemidler (71). Hovedgrupper av innspill som ble gitt var forslag til dosereduksjon (50 %), monitorering av effekt / konsekvens av legemiddelinteraksjonen (20 %) eller forslag om å vurdere preparat / skifte av preparat (18 %). Prosjektet viste en høy legeaksept på innspillene (76 %) og innspill som ble tatt til følge eller tatt til etterretning medførte endringer i legemiddelbehandlingen eller tettere oppfølging av denne. Tilbakemeldinger fra behandlende leger var at dette var nyttige innspill og de resulterte også i beskrivelser av interaksjoner med amiodaron og behov for oppfølging i epikriser og journalnotat. Erfaringen fra andre studier er at endringer i legemiddelregimet på bakgrunn av innspill fra farmasøyt kan øke pasientsikkerheten i tillegg til økonomisk gevinst (61-64). Det kan synes som farmasøyten utfyller legens hovedfokus ved å vurdere konsekvens av legemiddelbehandlingen og tiltak som kan gjøres for å unngå bivirkninger og skader. Spesielle legemidler som skaper «støy» i legemiddelbehandlingen (for eksempel amiodaron) eller polyfarmasi kan være indikatorer for farmasøyt oppfølging (8, 11).

Pasientkasuistikker synliggjorde at kombinasjonen **warfarin** og amiodaron nødvendiggjorde reduksjon av warfarindosen. Det var 9 pasienter som brukte denne legemiddelkombinasjonen og det ble gitt 6 innspill som omhandlet dosereduksjon. Prosjektet viste at interaksjon mellom warfarin og amiodaron kunne oppstå etter bare en i.v. dose amiodaron og at effekten av interaksjon mellom preparatene kunne medføre lengre sykehusopphold enn normalt. Det er vist at både amiodaron og aktiv metabolitt har lang halveringstid ved peroral og i.v. behandling og en må derfor forvente ustabile INR-verdier over en lengre periode ved kombinasjon av disse to preparatene (35). I prosjektperioden ble det derfor påpekt at oppfølging av interaksjonen mellom warfarin og amiodaron var nødvendig også etter utskrivning. Lu et al. bekrefter dette ved å vise at en ved oppstart av kombinasjon med disse preparatene ikke ser en stabil INR før etter 12 uker

(31). Mutasjoner i CYP2C9 eller VKORC1 kan også være medvirkende til økte INR-verdier, spesielt ved oppstart av warfarinbehandling (72). Følgelig bør en generell dosereduksjon av warfarin og hyppig monitorering av INR foretas for å redusere faren for blødninger ved samtidig anvendelse av amiodaron.

For 3 av de 7 pasientene som ble behandlet med kombinasjonen **digitoxin** og amiodaron ble det gitt anbefaling om dosereduksjon, mens det ble gitt 5 innspill om monitorering av s-digitoxin. På grunn av kort liggetid på sykehuset og liten grad av monitorering, var det ikke mulig å studere en eventuell effekt av amiodaron på digitoxin-konsentrasjonen. En eventuell interaksjon kan oppstå etter 8-10 timer og måling av s-digitoxin vil være en nyttig indikator for å vurdere effekt av denne (51). Det er rapportert at inntak av amiodaron vil kunne medføre digitalisforgiftning med bl.a. påfølgende arytmier (4, 73). Det ble derfor anbefalt å halvere dosen digitoxin der kombinasjonen var under oppstart. Man skal også i klinisk praksis være oppmerksom på at serumkonsentrasjon ikke nødvendigvis korrelerer med konsentrasjon av digitoxin i annet vev (26). Det er imidlertid nødvendig med økt forskning *in vivo*, for i større grad å kunne forutsi en eventuell betydning av hemming av P-gp i hjernen for toksisitet av digitoxin.

Av de 16 pasientene som brukte et **statin** ble dosen redusert hos 50 %, mens tre pasienter skiftet statinpreparat. Flest endringer i behandlingen ble gjort i forbindelse med oppstart av amiodaronbehandling eller etter en enkelt i.v. dose. Prosjektet synliggjorde at interaksjon mellom amiodaron og simvastatin/atorvastatin var lite påaktet blant legene ved alle sykehusene som var involvert i behandlingen av de implementerte pasientene. Ingen endringer ble gjort med statinbehandlingen verken på prosjektsykehus eller andre sykehus, tross nyoppstartet behandling med amiodaron som hemmer av CYP3A4. Andre studier har tilsvarende vist at leger i liten grad følger opp statinbehandling når pasienter settes på nye legemidler (74-77). Da nesten halvparten av pasientene som får foreskrevet amiodaron også bruker et statin, bør man være oppmerksom på denne interaksjonen og redusere dosen av statin for å unngå bivirkninger av behandlingen (78). Symptomene på interaksjonen mellom amiodaron og simvastatin kan begynne fra 2-12 uker og vil derfor ikke kunne oppdages på et sykehus ved oppstart av behandling og må derfor følges opp av fastlege. Ved mistanke om utvikling av myopati er det anbefalt å måle kreatinkinase (CK). Denne prøven tas ikke lenger i «hjerterpakken» ved innleggelse på sykehuset grunnet gode målinger av troponin som synliggjør hjerteinfarkt. En utvikling av myopati ved kontinuerlig peroral behandling med statin fanges derfor ikke opp ved innleggelse på sykehus.

Det var 13 pasienter som brukte **metoprolol** og for 6 av disse ble dosen redusert ved kombinasjon med amiodaron. På grunn av metoprolols korte halveringstid (ca. 3,5 timer) vil konsekvensen av interaksjon mellom amiodaron og metoprolol være enklere å håndtere enn interaksjoner med amiodaron og warfarin eller digitoxin, preparater med lengre halveringstid og smal terapeutisk bredde. Legene mente å ha kontroll på behandling og håndtering av denne interaksjonen med amiodaron og betablokkere generelt.

Tre pasienter ble behandlet med kombinasjonen amiodaron og **risperidon**. For en av disse oppsto en situasjon der pasienten ikke var kontaktbar etter behandling med amiodaron og risperidon, en mulig konsekvens av interaksjon mellom preparatene. En tilnærmet lik kasuistikk er publisert, der en pasient ble behandlet med risperidon og ritonavir som er beskrevet å være en sterk hemmer av CYP3A4 (55). Risperidon er både substrat av CYP3A4 og CYP2D6 samtidig som det også transporteres via P-gp. I preparatomtalen til risperidon beskrives ulike legemiddelinteraksjoner, men det fokuseres der kun på interaksjoner der preparater induserer aktuelle CYP-enzymene og P-gp og med det en uteblivelse av effekt (30). Interaksjon mellom risperidon og amiodaron som skyldes hemming av CYP-enzymene og P-gp er ikke beskrevet i DRUID, som er den interaksjonsdatabasen som er mest brukt blant leger og apotekpersonell i Norge. Interaksjonen var heller ikke godt kjent blant legene og kasuistikken bidro i stor grad i opplæringen om farmakokinetiske prosesser.

#### *4.2 Interaksjoner etter intravenøs behandling med amiodaron*

I prosjektperioden framkom at man i liten grad tok hensyn til den lange halveringstiden og muligheten for potensielle interaksjoner med amiodaron når preparatet ble gitt som i.v. støtdose. Kasuistikkene i prosjektet viste at INR steg ved behandling med amiodaron gitt som enkle i.v. doser selv om warfarindosen ble redusert eller seponert (Figur 3, 4 og 5). Det har vært beskrevet lite om en eventuell forskjell i vurdering av interaksjoner når amiodaron gis peroralt eller i.v. En studie utført av Holt et al viser (29) en halveringstid med amiodaron på 20-47 dager etter at en støtdose på 150 mg amiodaron ble gitt til friske personer. Med bakgrunn i enkeltkasuistikkene fra dette prosjektet i tillegg til studier beskrevet i litteraturen, kan man derfor fastslå at lang halveringstid må tas i betraktning også etter korttids behandling med av amiodaron gitt som en støtdose, og at dosereduksjon bør foretas for legemidler med eventuell interaksjon med preparatet for å unngå bivirkninger av behandlingen (34, 50, 51). Det er grunn til å anta at halveringstiden for amiodaron vil være lengre hos eldre pasienter med en svekket eller hemmet

P-gp (28). Effekten av interaksjonen kan oppstå i løpet av eller i tiden etter behandling med preparatet og kan være aktuell helt opp til 3 mnd.

### *4.3 Videre håndtering av interaksjonsproblematikk med amiodaron*

Det var 36 legemidler som ble identifisert til å kunne skape interaksjoner med amiodaron i dette prosjektet (Appendiks XXXI). Imidlertid omhandlet 66 % av innspillene interaksjoner mellom amiodaron og 4 av de mest benyttede legemidlene i prosjektet, warfarin, digitoxin, statiner og metoprolol (Tabell 5). Av de 25 pasientene var det 10 som brukte en kombinasjon av to eller flere av disse legemidlene, noe som utgjorde et komplekst utgangspunkt for vurdering av legemiddelinteraksjonene som kunne oppstå (Tabell 4). I tillegg har flere studier påpekt økt risiko for arytmier når digitoxin, betablokker og amiodaron kombineres (79, 80). Man kan anta at dersom behandlende lege har god kunnskap om håndtering av interaksjoner for de mest benyttede legemidlene, vil dette resultere i færre bivirkninger og mulig redusere antall liggedøgn ved sykehuset. De to fellesmøtene om legemiddelinteraksjoner for legene på medisinsk klinikk var derfor viktige for å oppnå bevissthet omkring håndteringen. Siden det tidlig i arbeidet viste seg at man i liten grad tok hensyn til den lange halveringstiden til amiodaron og eventuelle interaksjoner som kunne oppstå, var morgenmøtet hvor dette ble belyst og rådene som ble gitt av stor betydning for å få gjennomslag hos legene. I løpet av prosjektperioden ble aktuell interaksjonsproblematikk i økende grad beskrevet i epikriser og journaler.

Økt QT-tid og potensiell økt fare for torsades des points ble oppgitt som en konsekvens av interaksjoner med amiodaron og flere legemidler (Appendiks I-XXV). Utsagn fra lege: «I en akuttsituasjon tar man ikke i betraktning preparater med lang QT-tid. Pasienten ligger på telemetri og vi har kontroll. I ettertid kan man selvfølgelig være forsiktig med videre bruk». Forekomst av legemiddelutløst tachykardier er lav, mindre enn 0,5 %, men flere faktorer potenserer risikoen bl.a. kombinasjon av legemidler som hver for seg øker QT-tid, hjertesykdom (bradykardi og hjertesvikt) og kjønn (16). Innspill til lege i klinikken kan derfor være å gjøre oppmerksom på uheldige kombinasjoner.

### *4.4 Databasene*

I dette prosjektet ble det benyttet 3 ulike interaksjonsdatabaser for å foreta en vurdering av legemiddelinteraksjoner og håndtering av disse. Søket i databasene resulterte i et ulikt antall interaksjoner oppgitt pr pasient og også variasjon mellom type legemidler som kunne forårsake

interaksjon med amiodaron. For bare 7 av 36 legemidler oppga alle de tre databasene samme interaksjon, og det var 4 av disse som forårsaket flest interaksjoner og var involvert i 50 % av innspillene om endringer som ble gitt. Interaksjonene fra DRUID synes få i forhold til de to andre databasene, men hadde høy grad av relevans for pasientbehandlingen og det var få innspill farmasøyten hadde som ikke var i oppgitt i denne databasen (Appendiks I-XXV). Imidlertid var en av de alvorligste hendelsene i prosjektperioden en konsekvens av en interaksjon som ikke ble nevnt i DRUID og dette synliggjør behov for å bruke flere informasjonskilder. Det var også ulikheter i forhold til hvordan databasene klassifiserte interaksjonene og hvordan interaksjonen ble dokumentert. Et eksempel er interaksjon mellom amiodaron og bumetanid som to databaser oppgav. En av disse (Drugs.com) klassifiserte interaksjonen i kategorien «avoid combination» grunnet fare for hypokalemi og forlenget QT-tid. Legene var helt klare på at kalium automatisk ble vurdert og at interaksjonen var lite klinisk relevant. En forutsetning for godt utbytte og riktig håndtering av databasene er derfor farmakologisk og terapeutisk kunnskap i tillegg til situasjonsforståelse. Samhandling med lege og forståelse av behandling og legens vurderinger er av betydning for å gi gode og relevante innspill. Innspillene må oppfattes å ha praktisk betydning og ikke bare ha teoretisk interesse, og det er derfor viktig å vurdere hva interaksjonsdatabasene oppgir opp mot praktisk klinikkarbeid. I en artikkel i NFT ble det konkludert med at preparatomtaler i Felleskatalogen er mangelfull vedrørende håndteringsanbefalinger av legemiddelinteraksjoner og at andre informasjonskilder bør foretrekkes (81).

#### *4.5 Metode*

For å få et bedre innblikk i videre utvikling av de enkelte interaksjonene etter at pasientene ble skrevet ut fra sykehuset ville oppfølging av spesielt INR og s-digitoxin vært avklarende. Det ble søkt om prosjektendring hos personvernombudet, men behandlingstiden der medførte, til tross for puring, at man ikke fikk svar før etter at prosjektet var ferdig. Videre studier bør foretas for å kunne gi en indikasjon om når en kan forvente stabile verdier av INR og digitoxin etter seponering av amiodaron.

Prosjektet ble begrenset til kun å gjelde interaksjoner med amiodaron og antall registrerte innspill gir derfor ikke et helt realistisk bilde på det totale antall innspill som ble gitt. Det kan også påpekes at valg av metode kunne medføre endret forskrivning og en større etterlevelse av innspill da det var samme person som vurderte behandlingen og gav forslag til endringer. Ved arbeid i klinikken er denne arbeidsmetoden vanlig for en klinisk farmasøyt og eventuell



endret forskrivning og praksis må kunne ses på som en positiv effekt av å ha farmasøyt tilstede.

## **5. Konklusjon**

På bakgrunn i praktisk arbeid på klinikken og støtte av litteratur ble det i prosjektperioden for 25 pasienter identifisert og foreslått 54 endringer grunnet interaksjonsproblematikk med legemidlet amiodaron, hvorav 76 % ble tatt til følge. Praktiske råd om standard håndtering og doseringsforslag når amiodaron ble kombinert med andre legemidler ble foreslått og bifalt. Prosjektet har synliggjort at lang halveringstid må tas hensyn til både ved peroral behandling og i.v. behandling med amiodaron, også etter at preparatet er seponert. Ulike interaksjonsdatabaser som ble brukt viste stor ulikhet mellom antall interaksjoner som ble omtalt. En forutsetning for godt utbytte og riktig håndtering av databasene er farmakologisk og terapeutisk kunnskap, situasjonsforståelse og samhandling med behandlende lege.

## Referanser

1. Skov J, Bladbjerg EM, Sidelmann J, Vamosi M, Jespersen J. Plenty of pills: polypharmacy prevails in patients of a Danish anticoagulant clinic. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 May 12.
2. Moura CS, Acurcio FA, Belo NO. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharm Sci*. 2009;12(3):266-72.
3. [www.Felleskatalogen.no](http://www.Felleskatalogen.no). 2012.
4. Digoxin: serious drug interactions. *Prescrire Int*. 2010 Apr;19(106):68-70.
5. Roughead EE, Kalisch LM, Barratt JD, Gilbert AL. Prevalence of potentially hazardous drug interactions amongst Australian veterans. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Aug;70(2):252-7.
6. O S. [www.legemiddelhandboka.no](http://www.legemiddelhandboka.no) 2010.
7. Koh Y, Kutty FB, Li SC. Drug-related problems in hospitalized patients on polypharmacy: the influence of age and gender. *Ther Clin Risk Manag*. 2005 Mar;1(1):39-48.
8. Radosevic N, Gantumur M, Vlahovic-Palcevski V. Potentially inappropriate prescribing to hospitalised patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Jul;17(7):733-7.
9. Viktil KK, Blix HS, Reikvam A, Moger TA, Hjemaas BJ, Walseth EK, et al. Comparison of drug-related problems in different patient groups. *Ann Pharmacother*. 2004 Jun;38(6):942-8.
10. Blix H. S VKRA. Legemiddelinteraksjoner hos sykehuspasienter - forekomst og klinisk betydning. *Norsk Epidemiologi*. 2008;18:179-84.
11. Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Clin Drug Investig*. 2011;31(5):309-16.
12. Fanikos J, Stapinski C, Koo S, Kucher N, Tsilimingras K, Goldhaber SZ. Medication errors associated with anticoagulant therapy in the hospital. *Am J Cardiol*. 2004 Aug 15;94(4):532-5.
13. Ueno K, Sato H. Sex-related differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-hypertensive drugs. *Hypertens Res*. 2011 Nov 17.
14. Trifiro G, Spina E. Age-related Changes in Pharmacodynamics: Focus on Drugs Acting on Central Nervous and Cardiovascular Systems. *Curr Drug Metab*. 2011 Apr 18.
15. O S. Cytochrom P-450-systemet. *Tidsskrift Nor Lægeforen*. 2001;121:3296-8.
16. Bathen J, Spigset O. [Long QT interval as adverse effect--risk of fatal arrhythmias]. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2000 Nov 20;120(28):3432-4.
17. Ogu CC, Maxa JL. Drug interactions due to cytochrome P450. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2000 Oct;13(4):421-3.
18. Nelson DR. The cytochrome p450 homepage. *Hum Genomics*. 2009 Oct;4(1):59-65.
19. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem*. 2008 Nov;392(6):1093-108.
20. Ingelman-Sundberg M SS, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacology and Therapeutics*. 2007;116:496-526.
21. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*. 2007 Aug 1;76(3):391-6.

22. Kropp S, Lichtinghagen R, Winterstein K, Schlimme J, Schneider U. Cytochrome P-450 2D6 and 2C19 polymorphisms and length of hospitalization in psychiatry. *Clin Lab*. 2006;52(5-6):237-40.
23. Molden E. P-glycoprotein-en pompe av betydning. *Tidsskrift Nor Lægeforen*. 2004;124:2921-3.
24. Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol*. 2009 Oct;158(3):693-705.
25. Eberl S, Renner B, Neubert A, Reisig M, Bachmakov I, König J, et al. Role of p-glycoprotein inhibition for drug interactions: evidence from in vitro and pharmacoepidemiological studies. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(12):1039-49.
26. Thuerauf N, Fromm MF. The role of the transporter P-glycoprotein for disposition and effects of centrally acting drugs and for the pathogenesis of CNS diseases. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Aug;256(5):281-6.
27. Grauer MT, Uhr M. P-glycoprotein reduces the ability of amitriptyline metabolites to cross the blood brain barrier in mice after a 10-day administration of amitriptyline. *J Psychopharmacol*. 2004 Mar;18(1):66-74.
28. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Jan;75(1):13-33.
29. Holt DW TG, Jackson PR, Storey GC. Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J*. 1983;106:840-7.
30. [www.legemiddelverket.no/custom/Preparasok](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparasok) [database on the Internet]2011 [cited desember 2011].
31. Lu Y, Won KA, Nelson BJ, Qi D, Rausch DJ, Asinger RW. Characteristics of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up. *Am J Health Syst Pharm*. 2008 May 15;65(10):947-52.
32. Andreasen F, Agerbaek H, Bjerregaard P, Gotzsche H. Pharmacokinetics of amiodarone after intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981 Mar;19(4):293-9.
33. Ohyama K, Nakajima M, Suzuki M, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T. Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: prediction of in vivo drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Mar;49(3):244-53.
34. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, McKenna WJ. Amiodarone pharmacokinetics. *Br J Clin Pract Suppl*. 1986 Apr;44:109-14.
35. Riva E, Aarons L, Latini R, Neyroz P, Urso R. Amiodarone kinetics after single i.v. bolus and multiple dosing in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;27(4):491-4.
36. Amiodaron SPC [database on the Internet] [cited desember 2011].
37. Linnet K ET. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *European Neuropsychopharmacology* 2008;18:157-69.
38. Testa A, Ojetti V, Migneco A, Serra M, Ancona C, De Lorenzo A, et al. Use of amiodarone in emergency. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2005 May-Jun;9(3):183-90.
39. Marot A, Morelle J, Chouinard VA, Jadoul M, Lambert M, Demoulin N. Concomitant use of simvastatin and amiodarone resulting in severe rhabdomyolysis: a case report and review of the literature. *Acta Clin Belg*. 2011 Mar-Apr;66(2):134-6.
40. Lane S, Al-Zubiedi S, Hatch E, Matthews I, Jorgensen AL, Deloukas P, et al. The Population Pharmacokinetics of R and S-Warfarin: Effect of Genetic and Clinical Factors. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Jun 22.

41. Hauta-Aho M, Tirkkonen T, Vahlberg T, Laine K. The effect of drug interactions on bleeding risk associated with warfarin therapy in hospitalized patients. *Ann Med.* 2009;41(8):619-28.
42. Gasse C, Hollowell J, Meier CR, Haefeli WE. Drug interactions and risk of acute bleeding leading to hospitalisation or death in patients with chronic atrial fibrillation treated with warfarin. *Thromb Haemost.* 2005 Sep;94(3):537-43.
43. Hirmerova J, Suchy D, Madr T. [Long-term drug interaction of warfarin with amiodarone]. *Cas Lek Cesk.* 2003 Jan 20;142(1):39-42.
44. Edwin SB, Jennings DL, Kalus JS. An evaluation of the early pharmacodynamic response after simultaneous initiation of warfarin and amiodarone. *J Clin Pharmacol.* 2010 Jun;50(6):693-8.
45. Chouhan UM, Chakrabarti S, Millward LJ. Simvastatin interaction with clarithromycin and amiodarone causing myositis. *Ann Pharmacother.* 2005 Oct;39(10):1760-1.
46. Nagele H, Behrens S, Hashagen S, Azizi M. Rhabdomyolysis after addition of digitoxin to chronic simvastatin and amiodarone therapy. *Drug Metabol Drug Interact.* 2007;22(2-3):195-200.
47. Hansten PD. Possible risks to patients receiving statins combined with other medications. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Feb 5;41(3):519-20.
48. Werner D, Wuttke H, Fromm MF, Schaefer S, Eschenhagen T, Brune K, et al. Effect of amiodarone on the plasma levels of metoprolol. *Am J Cardiol.* 2004 Nov 15;94(10):1319-21.
49. Fukumoto K, Kobayashi T, Tachibana K, Kato R, Tanaka K, Komamura K, et al. Effect of amiodarone on the serum concentration/dose ratio of metoprolol in patients with cardiac arrhythmia. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2006 Dec;21(6):501-5.
50. DeVore KJ, Hobbs RA. Plasma digoxin concentration fluctuations associated with timing of plasma sampling and amiodarone administration. *Pharmacotherapy.* 2007 Mar;27(3):472-5.
51. Laer S, Scholz H, Buschmann I, Thoenes M, Meinertz T. Digitoxin intoxication during concomitant use of amiodarone. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998 Mar;54(1):95-6.
52. Miller DS. Regulation of P-glycoprotein and other ABC drug transporters at the blood-brain barrier. *Trends Pharmacol Sci.* 2010 Jun;31(6):246-54.
53. Doran A, Obach RS, Smith BJ, Hosea NA, Becker S, Callegari E, et al. The impact of P-glycoprotein on the disposition of drugs targeted for indications of the central nervous system: evaluation using the MDR1A/1B knockout mouse model. *Drug Metab Dispos.* 2005 Jan;33(1):165-74.
54. Ejsing TB, Pedersen AD, Linnet K. P-glycoprotein interaction with risperidone and 9-OH-risperidone studied in vitro, in knock-out mice and in drug-drug interaction experiments. *Hum Psychopharmacol.* 2005 Oct;20(7):493-500.
55. Jover F, Cuadrado JM, Andreu L, Merino J. Reversible coma caused by risperidone-ritonavir interaction. *Clin Neuropharmacol.* 2002 Sep-Oct;25(5):251-3.
56. Wang JS, Ruan Y, Taylor RM, Donovan JL, Markowitz JS, DeVane CL. The brain entry of risperidone and 9-hydroxyrisperidone is greatly limited by P-glycoprotein. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004 Dec;7(4):415-9.
57. Kjeldby C, Bjerre A, Refsum N. [Clinical pharmacist in a multidisciplinary team in a paediatric department]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2009 Sep 10;129(17):1746-9.
58. Eggink RN, Lenderink AW, Widdershoven JW, van den Bemt PM. The effect of a clinical pharmacist discharge service on medication discrepancies in patients with heart failure. *Pharm World Sci.* 2010 Dec;32(6):759-66.

59. Evans CD, Watson E, Eurich DT, Taylor JG, Yakiwchuk EM, Shevchuk YM, et al. Diabetes and cardiovascular disease interventions by community pharmacists: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2011 May;45(5):615-28.
60. Saokaew S, Permsuwan U, Chaiyakunapruk N, Nathisuwan S, Sukonthasarn A. Effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010 Nov;8(11):2418-27.
61. Lapane KL, Hughes CM, Daiello LA, Cameron KA, Feinberg J. Effect of a pharmacist-led multicomponent intervention focusing on the medication monitoring phase to prevent potential adverse drug events in nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Jul;59(7):1238-45.
62. Chisholm-Burns MA, Graff Zivin JS, Lee JK, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, et al. Economic effects of pharmacists on health outcomes in the United States: A systematic review. *Am J Health Syst Pharm.* 2010 Oct 1;67(19):1624-34.
63. Weant KA, Armitstead JA, Ladha AM, Sasaki-Adams D, Hadar EJ, Ewend MG. Cost effectiveness of a clinical pharmacist on a neurosurgical team. *Neurosurgery.* 2009 Nov;65(5):946-50; discussion 50-1.
64. Karapinar-Carkit F, Borgsteede SD, Zoer J, Smit HJ, Egberts AC, van den Bemt PM. Effect of medication reconciliation with and without patient counseling on the number of pharmaceutical interventions among patients discharged from the hospital. *Ann Pharmacother.* 2009 Jun;43(6):1001-10.
65. Ruths S, Viktil KK, Blix HS. [Classification of drug-related problems]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2007 Nov 29;127(23):3073-6.
66. [www.drugs.com/interactions](http://www.drugs.com/interactions) [database on the Internet]2011 [cited okt-des ].
67. [www.interaksjoner.no](http://www.interaksjoner.no) [database on the Internet]2011 [cited okt-des ].
68. [online.lexicomp.com](http://online.lexicomp.com) [database on the Internet]2011 [cited okt-des].
69. Blix HS, Viktil KK, Reikvam A, Moger TA, Hjemaas BJ, Pretsch P, et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 Nov;60(9):651-8.
70. Bergkvist Christensen A, Holmbjer L, Midlov P, Hoglund P, Larsson L, Bondesson A, et al. The process of identifying, solving and preventing drug related problems in the L IMM-study. *Int J Clin Pharm.* 2011 Dec;33(6):1010-8.
71. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, Visser LE, Leufkens HG, Stricker BH. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Jun;16(6):641-51.
72. Siguret V, Pautas E, Gouin-Thibault I. Warfarin therapy: influence of pharmacogenetic and environmental factors on the anticoagulant response to warfarin. *Vitam Horm.* 2008;78:247-64.
73. Grimm W. Bidirectional ventricular tachycardia due to digitalis intoxication. *Z Kardiol.* 2005;94:79-80.
74. Devold HM, Molden E, Skurtveit S, Furu K. Co-medication of statins and CYP3A4 inhibitors before and after introduction of new reimbursement policy. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Feb;67(2):234-41.
75. Karimi S, Hough A, Beckey C, Parra D. Results of a safety initiative for patients on concomitant amiodarone and simvastatin therapy in a Veterans Affairs medical center. *J Manag Care Pharm.* 2010 Sep;16(7):472-81.
76. Rowan C, Brinker AD, Nourjah P, Chang J, Mosholder A, Barrett JS, et al. Rhabdomyolysis reports show interaction between simvastatin and CYP3A4 inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Apr;18(4):301-9.
77. Molden E. Risk management of simvastatin or atorvastatin interactions with CYP3A4 inhibitors. *Drug Saf.* 2008;31:287-96.

78. Borders-Hemphill V. Concurrent use of statins and amiodarone. *Consult Pharm.* 2009 May;24(5):372-9.
79. Schrickel JW, Schwab JO, Yang A, Bielik H, Bitzen A, Luderitz B, et al. Pro-arrhythmic effects of amiodarone and concomitant rate-control medication. *Europace.* 2006 Jun;8(6):403-7.
80. Schrickel JW, Schwab JO, Yang A, Bitzen A, Luderitz B, Lewalter T. "Torsade de pointes" in patients with structural heart disease and atrial fibrillation treated with amiodarone, beta-blockers, and digitalis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006 Apr;29(4):363-6.
81. Reppe LA SH, Spigset O, Schjøtt J. Hvordan er kvaliteten på omtalen av interaksjoner i Felleskatalogen? *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift.* 2011;10:20-4.

## **Appendiks**

- I-XXV Oversikt legemidler, aktuelle interaksjoner og innspill med utfall for Pasient 1-25
- XXVI Utarbeidet registreringsskjema
- XXVII Uttalelse fra Regional legemiddelkomite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk m/ prosjektsøknad
- XXVIII Tilråding fra Personvernombudet for forskning
- XXIX Klassifikasjon interaksjoner databaser
- XXX Beskrivelser i epikriser og journalnotat
- XXXI Oversikt over legemidler i prosjektet med oppgitt interaksjon med amiodaron pr. pasient

## Appendiks I

### Pasient 1

Mann født 1937

Innlagt grunnet: Hjertesvikt

### Legemidler:

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Marevan	etter skjema	
→	Cordarone	200mg x 1	150 mg x1
→	Digitoxin	50µg x 5 i uken	seponert
→	Burinex	2 mgx 1	
→	Aldactone	25mg x1	50mg x1
→	Triatec	1,25mg x2	
→	Simvastin	20mg vesp	
→	Durofferon dur	1tabl x1	
→	Risperdal	0,5mg x2	
→	Phenergan	50 mg vesp	
→	Flunipam	2mg x1	
→	Venlafaxin	150mg x1	
→	Remeron	30 mg	15 mg x2

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi-Inter.	Mekanisme Mulig konsekvens
amiodaron - warfarin	x	x	x	økt kons warfarin 20-50% gr hemming CYP2C9 → økt INR
amiodaron - digitoxin	x	x	x	P-gp substrat: økt kons i plasma og CNS (70 – 100%). Forsinket og uforutsigbar effekt
amiodaron - bumetanid		x	x	fare for hypokalemi → økt QT tid
amiodaron simvastatin	x	x	x	økt kons simva 70 – 80 % gr hemming av CYP3A4
amiodaron – risperidon		x	x	CYP3A4, CYP2D6 og P-gp substrat: økt kons i plasma og CNS
amiodaron – phenergan		x	x	Hemmes av CYP2D6 og CYP3A4
amiodaron – mirtazepin			x	Økt AUC mirtazepin gr hemming CYP2D6
amiodaron - venlafaxin			x	Venlafaxin CYP3A4 substrat

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
Vurdere statin dose/preparat			x
Se digitoxinspeil	x		
vurdere seponering risperidon	x		
vurdere behov Phenergan	x		
vurdere andre psykofarmaka		x	
Dose Marevan	x		

### Aktuelle verdier/ Andre opplysninger



Appendiks II

**Pasient nr 2**

Kvinne født 1925

Innlagt grunnet: ventricular tachycardi

**Legemidler:**

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	enalapril (?)	2,5 mg x1	
→	SeloZok	50 mg x1	reduisert
→	Cipralext	10 mg x1	seponert?
→	Simvastatin	20 mg vesp	
→	Albyl - E	75 mg x1	
→	Sobril	5 mg x3	seponert?
ny	Cordarone støt	300mg + vedlikehold	
ny	Seloken		seponert
ny	morfin		seponert

Ingen epikrise tilgjengelig!

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi-Inter	Mekanisme – Mulig konsekvens
amiodaron – cetirizin			x	P-gp substrat
amiodaron – ecitalopram			x	Økt QT tid. Noe metabolismering via CYP3A4 og CYP2D6
amiodaron – metoprolol	x	x	x	økt AUC metoprolol gr hemming CYP2D6 → bradykardi
amiodaron - simvastatin	x	x	x	økt kons simva 70 – 80 % gr hemming av CYP3A4

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
Obs dose metoprolol	x		

**Aktuelle verdier/ Andre opplysninger**

Epikrise er ikke tilgjengelig på elektronisk journal. Det har derfor ikke vært mulig å følge utfallet av pasientens legemiddelbehandling gr lang liggetid på sykehus og i flere avdelinger.

Appendiks III

**Pasient nr 3**

Mann født 1947

Innlagt grunnet : postoperativ fra HUS; aortaklaffprotese

**Legemidler:**

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Albyl E	75 mg x1	
→	simvastatin	40 mg	
→	furosemid	40 mg	seponert under oppholdet
→	Cordarone	200 mg x3	200 mg x2. oppstart HUS som støtdose
→ ev	Paracetamol		
→ ev	zopiclone		

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi-Interact	Mekanisme – Mulig konsekvens
amiodaron - simvastatin	x	x	x	økt kons simva 70 – 80 % gr hemming av CYP3A4
amiodarone - furosemid		x	x	→hypokalemi og økt QTtid

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
simvastatin dose / bytte statin	x		

**Aktuelle verdier/ Andre opplysninger**

## Appendiks IV

### Pasient nr 4

Kvinne født 1945

Innlagt grunnet: hjertesvikt

### Legemidler:

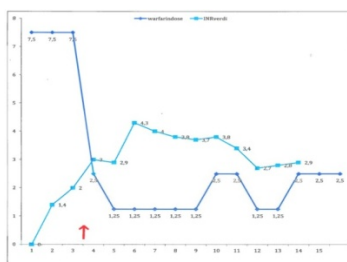
	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Questran	4 g x1-2	
→	Burinex	1mg +0,5mg	
→	Levaxin	100µg x6	
ny	Marevan	2,5 mg x1	
ny	Cordarone	300 mg 2 dgr	seponert
ny	Cetirizin	10 mg x1	
ny	spirix	50 mg x1	
ny	Somac	20 mg x1	
ny	Emconcor	5 mg	

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi-interact	Mekanisme – Mulig konsekvens
amiodaron - warfarin	x	x	x	økt kons warfarin 20-50% gr hemming CYP2C9 → økt INR
amiodaron - colestyramin	x		x	nedsatt absorpsjon av amiodaron
amiodaron - cetirizin			x	P-gp substrat
amiodaron - bumetanid		x		→ hypokalemi gir økt QT tid
amiodaron - bisoprolol	x	x	x	Økt QT tid

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
Obs dose Marevan – redusere til tross for eventuell nedsatt absorpsjon grunnet colestyramin. Måle INR	x		
Obs økende leververdier		x	

### Aktuelle verdier/ Andre opplysninger

Grunnet atrieflimmer ble støtdose amiodaron 150 mg gitt mellom dag 4 og 5 dag. INR var 2,9 og dose Marevan ble redusert 2,5 mg. Pasienten brukte i tillegg colestyramin pulver 1-2 ganger daglig. Dette preparatet kan nedsette absorpsjon av warfarin. Kurven viser at warfarindose likevel måtte reduseres grunnet høy INR. Pasienten ble skrevet ut fra sykehuset med INR 2,9 og Marevandose 2,5 mg daglig. Med halveringstid på amiodaron på 20-47 dager kan kvinnen være under påvirkning av preparatet en god tid etter utskriving sykehus.



Appendiks V

**Pasient nr 5**

Mann født 1922

Innlagt grunnet: KOLS, pneumoni

**Legemidler:**

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Atacand	8mg x2	
→	Burinex	2 mg x2	
→	Ismo	20 mg x1	
→	Probecid	500 mg x2	
→	Selo Zok	25 mg x1	
→	Albyl - E	75 mg	
→	Penicillin	2 mill x4	
→	Plavix	75 mg	
→	Klexane	40 mg	
	Cordarone støtdose	300mg + 1000mg	

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi-inter.	Mekanisme – Mulig konsekvens
amiodaron - metoprolol	x	x	x	økt AUC metoprolol gr hemming CYP2D6→bradykardi
amiodaron - bumetanid		x		→hypokalemi kan gi økt QT tid
amiodaron - clopidogrel			x	nedsatt effekt gr mindre metabolisme pro-drug
amiodaron - isosorbide			x	hypotensjon

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
interaksjon med isosorbid noe av årsak til BT fall		x	
amiodaron – metoprolol årsak til bradycardi – sepon ?			x

**Aktuelle verdier/ Andre opplysninger**

GFR 24

## Appendiks VI

### Pasient nr 6

Kvinne født 1932

Innlagt grunnet postoperativ oppfølging

### Legemidler:

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Albyl – E	75 mg x 1	
→	Simvastatin	40 mg vesp	endret dose til
→	Lodoz		seponert
→	Selozok	50 mg x 1	dose økt til 50 mg deretter 75 mg
→	Cordarone	200mg x3	seponert under oppholdet sep7.9
ny 7.9	Digitoxin	0,03mg x3	ut 50µg x5 i uken
ny 5.9	Marevan	5 mg	Redusert dose gr cordarone

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi-inter.	Mekanisme – Mulig konsekvens
amiodaron . warfarin	x	x	x	økt kons warfarin 20-50% gr hemming CYP2C9 → økt INR
amiodaron - simvastatin	x	x	x	økt konsentr. simvastatin opptil 80%
amiodaron - digitoxin	x	x	x	P-gp substrat: økt kons i plasma og CNS (70 – 100%). Forsinket og uforutsigbar effekt
amiodaron- metoprolol	x	x	x	økt AUC metoprolol gr hemming CYP2D6 → bradykardi
amiodaron – bisoprol/hydrochlortiazid		x	x	→hypokalemi og β blokker kan føre til økt QT tid

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
Redusere dose simvastatin/ skifte statin	x *		
Obs dose Marevan ved oppstart	x		
Obs interaksjon med amiodaron Digitoxinspeil? Redusere dose ved oppstart	x	x	

\*Tilbake til 40 mg ved utreise

### Aktuelle verdier/ Andre opplysninger

Oppstart Marevan 5.8: 5 mg

6.9 INR 1,3 dose warfarin 5 mg

7.9. INR 1,7 « , amiodaron seponeres.

8.9 INR 4 dose warfarin 1,25 mg

9.9 INR 3,8 dose warfarin 1,25 videre

Digitoxin startet opp 7.9 – utskrives 9.9. s- digitoxin 12.10: 15

### Epikrise:

«En gjør oppmerksom på interaksjon mellom Marevan og amidaron slik at en kan forvente økt effekt av Marevan i forbindelse med amiodaronbehandling. Amiodaron er seponert, men pga lang halveringstid vil en ha økt Marevaneffekt en stund videre. Anbefaler derfor hyppig INR kontroll i starten.»

Ber om at fastlege kontrollerer puls, blodtrykk samt s-digitoxin

Appendiks VII

**Pasient nr 7,**

Mann født 1958

Innlagt grunnet: postoperativ etter ACB operasjon Haukeland

**Legemidler:**

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Albyl – E	75 mg x1	
→	Plavix	75 mgx1	
→	Somac	40 mg x1	
→	Lipitor	80 mg x1	
→	Selo Zok	25 mg x2	
→	Klexane	40 mg	seponert
→	Kaleorid	750 mg x2	seponert
→	Cordarone	200 mg x3	nedtrapping etter i.v.
→	Lactulose	15 ml x2	

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi-intera.	Mekanisme – Mulig konsekvens
Amiodaron - atorvastatin		x	x	Økt AUC atorvastatin
amiodaron - metoprolol	x	x	x	økt AUC metoprolol gr hemming CYP2D6→ bradykardi
amiodaron - clopidogrel			x	redusert effekt clopidogrel

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
Redusere dose atorvastatin	x		

**Aktuelle verdier/ Andre opplysninger**

Ingen innspill metoprolol – puls ok

Ved utskriving tilbake til 80 mg atorvastatin igjen. Feil?

Appendiks VIII

**Pasient nr 8,**

Kvinne født1932

Innlagt grunnet: hjerneslag - atrieflimmer

**Legemidler:**

	preparat	dose **	ev endringer ved utskriving
→	Cozaar	150 mg	usikkert; 100 eller 50 mg – står ulikt i epikrise
→	Albyl E	75 mg	
→	SeloZok	75 mg	100 mg ved utreise
→	Nexium	40 mg	
ny	Cordarone	300 mg + 1000mg	seponert
ny	Marevan		
ny	simvastatin	40 mg	
ny	amlodipin		ved utreise *

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi-intera.	Mekanisme - Mulig konsekvens
amiodaron – Cozaar	x		x	nedsatt effekt Cozaar ( CYP2C9 substrat)
amiodaron - metoprolol	x	x	x	økt AUC metoprolol gr hemming CYP2D6→ bradykardi
amiodaron - warfarin	x	x	x	økt kons warfarin 20-50% gr hemming CYP2C9 → økt INR
amiodaron - simvastatin	x	x	x	økt kons simva 70 – 80 % gr hemming av CYP3A4
amiodaron - labetalol		x	x	β –blokker; økt QT tid

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
Vær obs ved oppstart Marevan – lave doser			x
dose simvastatin – 20 mg			x

**Aktuelle verdier/ Andre opplysninger**

\*\*Legemidler p.o nullet ut ved innleggelse.

\* Pasienten flyttet til medisinsk sengepost – fikk der ikke fulgt opp på previsitt

## Appendiks IX

### Pasient nr 9

Kvinne født 1934

Innlagt grunnet : Delir – angst - demens

### Legemidler:

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	diazepam	5mg x4	seponert under oppholdet
→	thiamin		
→	afi b total		
→	folsyre		
ny	Risperdal	1mg x2	
ny	Haldol		
ny	Heminevrin		
ny	Anexate		
ny	Cordarone	støtdose	
ny	Cefotaxim		
ny	Klexane		
ny	metronidazol		seponert
ny	escitalopram	10 mg	startet etter sep cordarone

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.c om	Lexi- intera.	Mekanisme – Mulig konsekvens
amiodaron – risperidon		x	x	økt konsentrasjon i plasma og CNS økt QT tid *
amiodaron – haloperidol	x	x	x	økt QT tid *
amiodaron – metronidazol		x	x	Metronid en moderat 3A4 hemmer
amiodaron - escitalopram			x	Økt QT tid. Noe metabolisering via CYP3A4 og CYP2D6

- Pasienten hadde hypokalemi under hele sykdomsforløpet som påvirker interaksjonen forlengelse av QT tid! Kvinner har opptil 3 ganger større risiko for forlenget QT tid .

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
Redusere bruk av Risperdal	x	x	
Redusere bruk av Haldol	x	x	

### Aktuelle verdier/ Andre opplysninger

Inn 12.9: puls 104 BT 114/76 Hypokalemi. Det gis infusjon av Mg og K

13.9 Nevropsykiatrisk tilsyn: demensutløst delir. Oppstart Stesolid – Haldol og Risperdal: tvangsmedisinering.

14.9 Tilsyn geriater: anbefaler økt sedering

15.9 overføres til HO: aspirasjonspneumoni

16.9 Cordarone

17.9 Cordarone seponeres etter 13 timers behandling

20.9 Overføres til Lunge 2

21.9 Risperdaldose reduseres noe

22.9 Risperdal seponeres

22.9 Oppstart Nutriflex

25.9 All diazepam er også seponert

27.9 Død



Etter overføring til geriatrik sengpost ble det opplyst ved previsitt at pasienten var vanskelig kontaktbar . Etter at det ble opplyst om mulig interaksjon med risperidon og amiodaron, med en eventuell konsekvens av denne ble risperidon seponeret øyeblikkelig. I journalnotatet skrives: «Pasienten har under oppholdet fått Cordarone som har en halveringstid på 30-40 dager. Har dessuten fått max dose Risperdal som interagerer med Cordarone og kan gi opptil 30 ganger forhøyet konsentrasjon i CNS. Således tolker jeg det hele som en overdosering av Risperdal etterfulgt av Cordarone injeksjon. Risperdal seponeres.»

Journalnotat 2 dager senere.

«Pasienten har klarnet opp og har tydelig metabolisert risperdalen. Begynner å kommunisere og vi kan gjøre en vurdering av pasienten.»

## Appendiks X

### Pasient nr 10

Mann født 1940

Innlagt grunnet: vurdering vasulær demens

### Legemidler:

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Cordarone	200 mgx1	seponert
→	Diural	40 mg x1	
→	TrioB	1 daglig	
→	Simvastatin	40 mg vesp	skiftet til Liptor 20 mg
→	Duroferron dretter	1 daglig	
→	Selo Zok	100 mg x1	
→	Marevan	etter skjema	
→	Amlodipin	5 mg x2	
ny	Cipralex	5mg x1	

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs com	Lexi-intera.	Mekanisme – Mulig konsekvens
amiodaron - simvastatin	x	x	x	økt kons simva 70 – 80 % gr hemming av CYP3A4
amiodaron - escitalopram			x	Økt QT tid. Noe metabolisering via CYP3A4 og CYP2D6
amiodarone - warfarin	x	x	x	økt kons warfarin 20-50% gr hemming CYP2C9 → økt INR
amiodaron – metoprolol	x	x	x	økt AUC metoprolol gr hemming CYP2D6→ bradykardi
amiodaron - furosemid		x		→hypokalemi og økt QT tid

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
Redusere dose simvastatin, skifte til atorvastatin	x		
obs amiodaron, warfarin og SSRI			x
warfarin – amiodarone INR		x	

### Aktuelle verdier/ Andre opplysninger

GFR 23

### Epikrise / journal

fra journal etter utredning ved kardiologisk avd:

Cordarone seponeres. Det er mulig dette vil påvirke Marevanbehovet. Det er også mulig at han etter noen uker vil få økende frekvens slik at en må vurdere mulighet for å digitalisere ev. auke betablokkerdosen.

fra journal: ved seponering av cordarone – vær obs på lang halveringstid→60 dager. Denne tida må også vurderes med tanke på interaksjoner

Appendiks XI

**Pasient nr 11**

Mann født 1940

Innlagt grunnet atrieflimmer

**Legemidler:**

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Digitoxin	0,05 mg x1	seponeret på sykehus
→	Bisoprolol	7,5 mg	
NY	Cordarone støt	300 mg	seponert

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi-intera.	Mekanisme - Mulig konsekvens
amiodaron - digitoxin	x	x	x	P-gp substrat: økt kons i plasma og CNS (70 – 100%). Forsinket og uforutsigbar effekt
amiodaron - bisoprolol	x	x	x	β blokker; økt QT tid

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
ingen, da s- digitoxin var tatt.			

**Aktuelle verdier/ Andre opplysninger**

Digitoxinspeil ved innkomst: 15

Appendiks XII

**Pasient nr 12**

Mann født 1944

Innlagt grunnet: økende hjertsvikt

**Legemidler:**

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Albyl - E	75mg x1	
→	Akineton	25 mg x2	
→	Digitoxin	0,1	seponeres dag 7
→	Enalapril	2,5mg + 1,25 mg	
→	Furix	20 mg	
→	Imdur	30 mg	seponeres ved innleggelse
→	Nozinan	25 mg x25mg +100mg	
→	Omnicep.	0,4 mg	
→	Rivotril	0,5mg x 2	
→	Cisordinol	25mg+25mg+75mg	
→	Pinex	500mg x2	
Ny	Burinex	i.v.	1mg +1mg ved utreise
Ny	Selo-Zok	25 mg dag 2	økes til 100mg x1 ved utreise
Ny	Cordarone	300 mg dag 3,4	tabletter 200mg x1 ved utreise
Ny	Lipitor	20 mg	

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi-intera.	Mekanisme – Mulig konsekvens
amiodaron - digitoxin	x	x	x	
amiodaron - metoprolol	x	x	x	økt AUC metoprolol gr hemming CYP2D6 → bradykardi
amiodaron - risperidon		x	x	økt konsentrasjon i plasma og CNS økt QT tid *
amiodaron – levopromazin			x	økt QT tid
amiodaron cisordinol			x	økt QT tid
amiodaron – furosemid		x		→hypokalemi og økt QT tid
amiodaron – kodein		x	x	kodein ( pro-drug) et CYP2D6 substrat; nedsatt effekt
amiodaron – tamosulasin		x		økt Qt tid

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Følgje tatt til følge
Obs digitoxinspeil ette cordarone			x
Redusere dose digitoxin gr speil 16 FØR cordarone	x		
Mange legemidler som til saman potenserer mot økt ØT tid			x *
Vurdere risperidon- pasienten trøtt og sløv			x *

\* Flere preparater som øker QT tid; «vil ikke røre legemidler mot schizofreni. Dosen risperidon er lav»

**Aktuelle verdier/ Andre opplysninger**

s-digitoxin 16 ved innleggelse

Appendiks XIII

**Pasient nr 13**

Kvinne født 1913

Innlagt grunnet: fremrevegsinfarkt, STEMI

**Legemidler:**

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Plavix	75 mg x1	
→	Klexane	20 mg x1	
→	Somac	40 mg x1	
→	Levaxine	75µg x1	
→	Cordarone	50 mg x1	
→	Lipitor	40 mg x1	
→	Inspra	50 mg x1	25mg x1
→	Ramipril	5mg x2	
→	Zopiclone	7,5 mg vesp	
ny	Atenolol		seponert
ny	Selozok		seponert
ny	Carvedilol	3,125 mg x2	seponert gr lang QT tid
ny	cetirizin	10mg x1	
ny	Burinex	1mg x1	

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi-intera.	Mekanisme – Mulig konsekvens
amiodaron - clopidogrel			x	mulig hemming av pro-drug
amiodaron - atorvastatin		x	x	et 3A4 substrat
amiodaron - eplerenon	x	x	x	et 3A4substrat. Hemmes →økt kons opptil x 2-3
amiodaron - carvedilol				β blokker; lang QT tid
amiodaron - oxycodon			x	CYP 3A4substrat
amiodaron - zopiclone				CYP3A4 substrat

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
lav TSH i mars 11, ny prøve ?	x		
Redusere dose Inspra gr hyponatremi	x		

**Aktuelle verdier/ Andre opplysninger**

Utskrives 21.10.11. Reinnleggelse 31.10: brystmerter. Ved reinnleggelse TSH 20 på vei opp.

Appendiks XIV

**Pasient nr 14**

Kvinne født 1941

Innlagt grunnet: postoperativ etter aortaklaff protese, HUS

**Legemidler:**

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Emconcor	2,5 mg x1	seponert
→	Klexane	40mg	seponert
→	Cordarone tabl	200mg x1	seponert
→	SeloZok	50mg x1	seponert
→	Diural	20-40 mg	
ny	Simvastatin	20mg	
ny	Carvedilol	12,5 mg x2	
ny	Plavix	75 mg	

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs .com	Lexi- intera.	Mekanisme – Mulig konsekvens
amiodaron - bisoprolol	x			β blokker; lang QT tid
amiodaron - metoprolol	x	x	x	økt AUC metoprolol gr hemming CYP2D6→ bradykardi
amiodaron – carvedilol	x		x	β blokker; lang QT tid
amiodaron - simvastatin	x	x	x	økt kons simva 70 – 80 % gr hemming av CYP3A4
amiodaron - furosemid		x		→hypokalemi; lang QT tid

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
to β-blokkere + amiodaron?	x		
statin?	x		
leverprøver ved oppstart Cordarone	x		

**Aktuelle verdier/ Andre opplysninger**

Appendiks XV

**Pasient nr 15**

Mann født 1928

Innlagt grunnet: postoperativt fra HUS

**Legemidler:**

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Prednison	6,25 mg x1	
→	Levaxin	125 µg x1	
→	SeloZok	50 mg x1	
→	Omeprazol	20 mg x1	
→	Albyl – E	75 mg x1	
→	Zocor	40 mg x1	
→	Furix	20 mg x1	
→	Cordarone	200 mg x2	
ny	Cefortaxim		

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi-intera.	Mekanisme – Mulig konsekvens
amiodaron - simvastatin	x	x	x	økt kons simva 70 – 80 % gr hemming av CYP3A4
amiodaron - metoprolol	x	x	x	økt AUC metoprolol gr hemming CYP2D6 → bradykardi
amiodaron - furosemid		x		sjanse for hypokalemi → økt QT tid

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
Redusere dose simvastatin eller skrive preparat	x *		

\*Dose redusert til 20 mg – men ved epikrise er den igjen 40 mg!

**Aktuelle verdier/ Andre opplysninger**

Pasienten reinnlegges grunnet fall etter en uke. Ved epikrise etter denne innleggelsen ser det ut til at statinet er seponert og at man har startet behandling med risperidon; i epikrise: «dosen kan økes etter seponering Cordarone»

Appendiks XVI

**Pasient nr 16**

Kvinne født 1956

Innlagt grunnet: angiografi annet sykehus etter. Hypertensiv krise

**Legemidler:**

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Albyl E	75 mgx1	
→	Plavix	75 mgx1	
→	Klexane	60mg +60mg	
→	Lipitor	80 mg x1	
→	SeloZok	100 mg x2	
→	Amlodipin	10mg x2	seponert
→	Enalapril	10mg x2	
→	Atacand	16mg x2	
→	Physiotens	0,6 x2	
→	Somac	40 mg x1	
→	Kajos	15 ml x3	
→	Apresolin	50mg x3	
ny	Burinex		
ny	Cordarone	støtdose	

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi-intera.	Mekanuikk – Mulig konsekvens
amiodaron - clopidogrel			x	mulig hemming av prodrug gr metabolisering via CYP 3A4 og
amiodaron - atorvastatin		x	x	CYP3A4 substrat
amiodaron - metoprolol	x	x	x	økt AUC metoprolol gr hemming CYP2D6→bradykardi
amiodaron - amlodipin			x	CYP3A4 substrat
amiodaron - bumetanid		x		→ hypokalemi; lang QT tid
amiodaron - hydralazin		x		neuropati

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
Redusere dose atorvastatin i ca. 2 mnd.	x		
Redusere dose metoprolol		x	

**Aktuelle verdier/ Andre opplysninger**

Etter støtdose cordarone ses stor bradycardi→dose metoprolol reduseres

Farmasøyt påpekte den generelle antihypertensive behandlingen: ligger på max dose flere legemidler. Man seponerer forsiktig etterhvert. Det skrives i journal at legemiddelgjennomgang har vært utført.



Appendiks XVII

**Pasient nr 17**

Mann født 1943

Innlagt grunnet: postoperativ HUS

**Legemidler:**

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Oxy Contin	20mg x2	
→	Albyl - E	75mg x1	
→	Lipitor	40 mg x1	
→	Cipralex	10mg x1	
	Omnice	0,4	
→	Diural	20mg x1	
→	Remeron	60 mg vesp	
→	SeloZok	50 mg x1	
→	Duphalac		
→ 28.9	Cordarone 400mg x3		200mg x2

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi-intera.	Mekanisme – Mulig konsekvens
amiodaron - oxycodon			x	CYP3A4 substrat
amiodaron - atrovastatin		x	x	CYP 3A4 substrat
amiodaron - tamosulsin		x		CYP3A4 substrat.Nb ved PM CYP2D6
amiodaron - metoprolol	x	x	x	økt AUC metoprolol gr hemming CYP2D6→bradykardi
amiodaron - escitalopram			x	Økt QT tid. Noe metabolisering via CYP3A4 og CYP2D6
amiodaron - mirtrazepin		x	x	CYP2D6 substrat
amiodaron - furosemid		x		→hypokalemi; lang QT tid

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
Dose SeloZok – lav puls/trykk. Også gr annen interaksjon			x
Dose OxyCodon vil auke gr interaksjon		x	
dose metoprolol reduseres?	x		
Dose Omnic reduseres?			x

**Aktuelle verdier/ Andre opplysninger**

Appendiks XVIII

**Pasient nr 18**

Mann født 1936 Innlagt grunnet: postoperativ etter ablasjon i utlandet

**Legemidler:**

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Crestor	10 mg x1	seponert
→	Plavix	75mg x1	seponert
→	Albyl -E	75 mg x1	
→	Imdur		seponert
→	Glipirimid		seponert
→	Cordarone		utfases
→	Teveten		
ny	Lipitor	80 mg	40mg
ny	Marevan		

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi-intera.	Mekanisme – Mulig konsekvens
amiodaron - atorvastatin		x	x	CYP3A4 substrat
amiodaron - warfarin	x	x	x	økt kons simva 70 – 80 % gr hemming av CYP3A4
amiodaron - glimepirid	x		x	CYP2C9 substrat
amiodaron - isosorbid			x	CYP3A4 substrat

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
Vurdere dose atorvastatin	x		
Obs høy dose Marevan. Følg INR	x		

**Aktuelle verdier/ Andre opplysninger**

Det ble bestemt at han skulle være innlagt på sykehuset ved oppstart Marevan grunnet interaksjonen med Marevan og Cordarone

Epikrise: «Kontroll INR hos fastlege. Det legges til at pasienten har stått på Cordarone over lengre tid og derfor kan få endringer i Marevanbehovet. Ber om at fastlege derfor følger nøye med på Marevandosering fremover. Planlagt behandlingstid 3 mnd.»

Appendiks XIX

**Pasient nr 19**

Kvinne født 1920 Innlagt grunnet : postoperativt AF

**Legemidler:**

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
ny	Tazocin	2g	seponert
ny	Cordarone	300 mg + 1000mg	seponert
ny	Seloken		seponert
ny	SeloZok	25 mg	seponert
→	Somac	20 mg	
ny	Meronem		seponert
→	Cozaar comp		*
→	Norvasc	10 mg	*
→	Albyl – E	160 mg	*

\* Alt nullt ut ved innleggelse. Farmasøyt var ikke på avdeling når preparatene igjen ble gitt.

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs com	Lexi- intera.	Mekanisme – Mulig konsekvens
amiodaron- metoprolol	x	x	x	økt AUC metoprolol gr hemming CYP2D6→ bradykardi

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
Startet i utgangspunktet med lav dose metoprolol		x	

**Aktuelle verdier/ Andre opplysninger**

## Appendiks XX

### Pasient nr 20

Kvinne født 1944

Innlagt grunnet: septisk sjokk, AF, Pneumoni og infarkt

Døde under oppholdet: hjertestans

### Legemidler:

	preparat	dose	ev endringer
→	Lipitor	80 mg x1	
→	Telfast	180 mg x1	
→	Atacand	16 mg x1	
→	Plavix	75 mg x1	
→	Singulair	10 mg x1	
→	Diural	40 mg x1	
→	Seretide	inhal	
→	Prednisolon	10 mg	30mg
ny	Cordarone i.v.		
ny	Penicillin i.v.		
ny	Gentamycin i.v.		
ny	Dalacin i.v.		

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi-intera.	Mekanisme – Mulig konsekvens
amiodaron- atorvastatin		x	x	CYP3A4 substrat
amiodaron- fexofenadin	x		x	Økt konsentrasjon av fexofenadin
amiodaron - montelukast		x	x	risiko for perifer nevropati
amiodaron - furosemid		x		→hypokalemi; økt QT tid
amiodaron - clopidogrel			x	mulig hemmning av prodrug gr metabolisering via CYP 3A4 og

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
Redusere dose atorvastatin	x		

### Aktuelle verdier/ Andre opplysninger

Appendiks XXI

**Pasient nr 21**

Kvinne født 1921

Innlagt grunnet: hjertesvikt

**Legemidler:**

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Bricanyl inhal		
→	Cordarone	200mg x1	
→	Levaxin	25 mg x2	
→	Symbicort inhal		
→	Burinex		
→	Prednisolon	30 mg	seponert

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi-intera.	Mekanisme – Mulig konsekvens
amiodaron - bumetanid		x		→hypokalemi;økt QT tid

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
Ta TSH – den var høy ved forrige innleggelse	x		

**Aktuelle verdier/ Andre opplysninger**

**Pasient nr 22**

Kvinne født 1922

Innlagt grunnet: KOLS forverring

**Legemidler:**

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Atrovent inhal		
→	Prednisolon	20 mg	trappes ned
→	Albyl - E	75mg x1	
→	Spiriva	18µg x1	
→	Paracet bruset.	1x3	
→	Calcigran forte		
→	Alendronat	70 mg x1 pr uke	
→	Hydrea	500mg x1 vesp	
→	Oxycontin	10mg+ 5 mg	
ny	Amoxicillin		seponert
ny	Digitoxin	0,4 x2 i.v.	seponert 2 dgr før amiodaron
ny	digitoxin	50µg x4 pr uke	oppstart 1 uke etter oppstart Cordarone
ny	Selozok	25 mg	50 mg
ny	Plavix	75 mg	1 mnd
ny	Cordarone	støt + p.o	200mg x2, deretter nedtrapping
ny	Burinex		1 mg +1/2mg
ny	Ramipril	1,25 mg x2	

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi-intera.	Mekanisme – Mulig konsekvens
amiodaron - digitoxin	x	x	x	P-gp substrat: økt kons i plasma og CNS (70 – 100%). Forsinket og uforutsigbar effekt
amiodaron - metoprolol	x	x	x	økt AUC metoprolol gr hemming CYP2D6 → bradykardi
amiodaron - clopidogrel			x	mulig hemming av prodrug gr metabolisering via CYP 3A4 og
amiodaron - oxycodon			x	CYP3A4 substrat
amiodaron - bumetanid		x		→hypokalemi; økt QT tid

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
amiodaron – digitoxin ; starte lav dose digitoxin		x	
amiodaron – oxycodon; pasienten «påvirket» av høy dose?			x

**Aktuelle verdier/ Andre opplysninger**

Digitoxin oppstart rett før utskriving. Ber fastlege ta s-digitoxin. Ved kontroll på sjukehus to uker senere er s-digitoxin 13

**Pasient nr 23**

Kvinne født 1932

Innlagt grunnet: lungeødem og infeksjon

**Legemidler:**

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Cordarone	200 mg x1	
→	Digitoxin	50µg x4 pr uke	
→	Burinex	1mg x2	
→	SeloZok	100mg x1	
→	Triatec	2,5 mg x1	
→	Zocor	20 mg x1	
→	Marevan	2,5 mg daglig	
→	Allopur	300 mg x1	
→	Remeron	30 mg, ½ vesp	
ny	ceftriaxon		seponert
ny	amoxicillin	500mg x2 i en uke	

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi – intera.	Mekanisme – Mulig konsekvens
amiodaron - warfarin	x	x	x	økt kons warfarin 20-50% gr hemming CYP2C9 → økt INR
amiodaron - digitoxin	x	x	x	P-gp substrat: økt kons i plasma og CNS
amiodaron - metoprolol	x	x	x	økt AUC metoprolol gr hemming CYP2D6 → bradykardi
amiodaron - simvastatin	x	x	x	økt kons simva 70 – 80 % gr hemming av CYP3A4
amiodaron - bumetanid		x		fare for hypokalemi → økt QT tid
amiodaron - mirtazapin			x	Økt AUC mirtazapin gr hemming CYP2D6

Pasienten syntes velregulert med tanke på interaksjoner: digitoxinspeil ok: 11

Lav dose Remeron – Simvastatin ( kreatininkinase ikke tatt) Puls 76 ved innleggelse

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
Bør TSH tas?	x		

**Aktuelle verdier/ Andre opplysninger**

Appendiks XXIV

**Pasient nr 24**

Kvinne født 1919

Innlagt grunnet: DVT og utvikling atrieflimmer

**Legemidler:**

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Marevan	etter liste	seponert
→	Burinex	½ tablett x1	0,5 mg x1
→	Emconcor	5 mg x1	
→	Albyl E	75 mg x1	
ny	Klexane		seponert
ny	Cordarone	300 mg støtdose	Gis 2 ganger med 4 dagers mellomrom
ny	Digitoxin	ladningsdose	50µg x1

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs com	Lexi- intera.	Mekanisme - Mulig konsekvens
amiodaron – warfarin	x	x	x	økt kons. warfarin 20-50% gr. hemming CYP2C9 → økt INR
amiodaron- bumetanid				fare for hypokalemi → økt QT tid
amiodaron – bisoprolol	x	x	x	β blokker; økt QT tid
amiodaron - digitoxin	x	x	x	P-gp substrat: økt kons i plasma og CNS (70 – 100%). Forsinket og uforutsigbar effekt

Ved innleggelse lavt BT 109/57

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
Redusere dose Marevan	x		
Følge INR gr. usikker effekt av interaksjon	x		
Ta digitoxinspeil		x	

**Aktuelle verdier/ Andre opplysninger**



**Pasient nr 25**

Mann født 1938

Innlagt grunnet: forverring hjertesvikt

**Legemidler:**

	preparat	dose	ev endringer ved utskriving
→	Marevan	etter skjema	½ tabl x5 i uken, 1 tabl x2 i uken
→	Digitoxin	50µg x1	50µg x3 i uken
→	Triatec	2,5 mg x2	1,25x2
→	Cordarone	100 mg x1	
→	Levaxin		
→	Emconcor	5mg x1	
→	Lescol	40 mg x1	
→	Burinex	5mg x2	
→	Allopur		

Aktuelle amiodaron interaksjoner	DRUID	Drugs.com	Lexi – intera.	Mekanisme- Mulig konsekvens
amiodaron - warfarin	x	x	x	økt kons warfarin 20-50% gr hemming CYP2C9 → økt INR
amiodaron - fluvastatin		x	x	CYP2C9 substrat
amiodaron - bisoprolol	x		x	β blokker; økt QT tid
amiodaron - bumetanid		x		fare for hypokalemi → økt QT tid
amiodaron - digitoxin	x	x	x	P-gp substrat: økt kons i plasma og CNS (70 – 100%). Forsinket og uforutsigbar effekt

Forslag til tiltak	Tatt til følge	Tatt til etterretning	Ikke tatt til følge
Flere legemidler og kombinasjoner som kan gi høy INR	x		
Måle s-digitoxin ikke gjort – selv om skrevet i innkomst			x
Statindose; interaksjon og lave HDL ,LDL			x

**Aktuelle verdier/ Andre opplysninger**

INR 4 ved innleggelse BT 70/50 ved innleggelse





Region: REK sør-øst  
Saksbehandler: Ingrid Middelthon 22845515  
Vår dato: 30.06.11  
Vår referanse: 2011/1031  
Deres dato:  
Deres referanse:

Hege Christensen  
Universitetet i Oslo  
Farmasøytisk institutt  
Avdeling for farmasøytisk biovitenskap  
Postboks 1068  
0316 Oslo

#### Amiodaron og interaksjoner

Vi viser til søknad av 10.05.11 for det ovenfor nevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet i komiteens møte 31.05.11.

Prosjektleder er professor dr. scient. Hege Christensen.

Forskningsansvarlig er Håugesund sjukehus ved øverste administrative ledelse.

#### Prosjekttema:

*I prosjektet søker man å identifisere interaksjonsproblematikk og å forestå en håndtering av dette hos pasienter som starter behandling, eller allerede blir behandlet med amiodaron. Det skal også undersøkes om pasientene har bivirkninger som følge av behandlingen. 3 deltakere skal inkluderes. Datainnsamlingen baserer seg på pasientjournaler og intervju.*

#### Vedtak:

Etter søknaden fremstår prosjektet som kvalitetssikring av et etablert behandlingstilbud og faller derfor utenfor komiteens mandat, jf. helseforskningsloven § 2. Prosjektet er ikke fremleggespliktig, jf. helseforskningsloven § 10.

Med vennlig hilsen

Stein Evensen (sign.)  
professor dr. med.  
leder

Ingrid Middelthon (sign.)  
seniorrådgiver

Kopi:  
Håugesund sjukehus

Postadresse:  
Postboks 1130 Blindern  
0318 Oslo

Telefon: 22845511  
E-post: [post@helseforskning.etikkom.no](mailto:post@helseforskning.etikkom.no)  
Web: <http://helseforskning.etikkom.no>

Vi ber om at alle henvendelser sendes inn via vår saksportal eller på e-post. Vennligst oppgi vårt referansenummer i korrespondansen.

Postadresse:  
Postboks 1130 Blindern  
0318 Oslo

Telefon: 22845511  
E-post: [post@helseforskning.etikkom.no](mailto:post@helseforskning.etikkom.no)  
Web: <http://helseforskning.etikkom.no>

Vi ber om at alle henvendelser sendes inn via vår saksportal eller på e-post. Vennligst oppgi vårt referansenummer i korrespondansen.

**Prosjektsøknad** Skjema for søknad om godkjenning av forskningsprosjekt i de regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK)

**Dokument-id:** 182575

## Amiodaron og interaksjoner

### 1. Generelle opplysninger

#### a. Prosjekttittel

Amiodaron og interaksjoner

Legemiddelinteraksjoner ved behandling med amiodaron

#### b. Prosjektleder

Navn: h.s.christensen@farmasi.uio.no

Akademisk grad: Dr. scient

Stilling: Professor

Hovedarbeidssted: Universitetet i Oslo

Arbeidsadresse: Farmasøytisk institutt

Adresse#2: Avdeling for farmasøytisk biovitenskap

Adresse#3: Postboks 1068

Postnummer: 0316

Sted: Oslo

Telefon: 22866523

Mobiltelefon: 92600897

E-post adresse: h.s.christensen@farmasi.uio.no

#### c. Forskningsansvarlig

##### 1. Forskningsansvarlig

Institusjon: Haugesund sjukehus, Medisinsk klinikk

Kontaktperson: Inger Magnusson Hauge

Stilling: Seksjonsleder

Telefon: 4752732055

Mobiltelefon: 4747371626

E-post adresse: inger.magnusson.hauge@helse-fonna.no

#### d. Andre prosjektopplysninger

#### Initiativtaker til prosjektet er prosjektleder eller forskningsansvarlig (bidragsforskning)

Utdanningsprosjekt/doktorgradsprosjekt Erfaringsbasert mastergrad i klinisk farmasi, Mastergrad

#### e. Prosjektmedarbeidere

##### 1. Prosjektmedarbeider

Navn: Nina Carstens

Stilling: farmasøyt

Institusjon: Sjukehusapoteka Vest HF

Akademisk rolle: Bachelor

Prosjektrolle: prosjektmedarbeider

##### 2. Prosjektopplysninger

#### a. Formål

##### Prosjektleders prosjektbeskrivelse

Amiodaron er et legemiddel som benyttes ved kardiale arytmier og er definert som et antiarytmicum klasse III. Legemidlet er ofte førstvalg ved medikamentell behandling av atrieflimmer og postoperative arytmier. Preparatet har egenskaper som medfører et stort potensiale til å skape ugunstige interaksjoner med andre legemidler, noe som vil kunne føre til økt bivirkningsproblematikk eller mangelfull effekt av kombinerte legemidler. Hensikten med prosjektet er å identifisere interaksjonsproblematikk og å foreslå en håndtering av disse når pasienter starter behandling eller allerede blir behandlet med amiodaron. Det vil også bli undersøkt om pasientene har bivirkninger som følge av behandlingen. Prosjektet er en kvalitativ undersøkelse hvor pasientgrunnetaget vil bli inkludert i ukene 35-44 i 2011. Pasientene inkluderer fra Hjerteovervåking og sengepost Medisinsk klinikk ved Hugesund sjukehus, Helse Fonna HF.

#### b. Forskningsdata

##### Registerdata

##### Nye helseopplysninger

Prosjektmedarbeider vil benytte seg av helseopplysninger som allerede er samlet inn; opplysninger fra pasientjournal og legemiddelkurve. Nye helseopplysninger er opplysninger som pasienten gir selv om sin legemiddelbruk ved samtale med farmasøyt. Behandlingsdata som fremkommer i innleggesesiden på sykehuset.

#### c. Forskningsmetode

##### Fortolkende (kvalitative) analysemetoder

##### Klinisk undersøkelse

Innsamlende data (legemiddelopplysninger, pasientens sykdommer, laboratoriedata) er basert på leges kliniske undersøkelser og vil fremkomme av journal og kurve. Prosjektmedarbeider skal ikke selv foreta kliniske undersøkelser.

**Intervju uten lydopptak**

**Begrunnelse for valg av data og metode**

Metoden for innsamling av data og samarbeid i tverrfaglig helsesteam er en godt dokumentert arbeidsmetode. Klinisk farmasøyt foretar legemiddelgjennomgang på en sykehuspost og samarbeider videre med lege og sykepleier om pasientens videre legemiddelbehandling. Arbeidsmetoden KVALITETSSIKKER legemiddelbehandling til den enkelte pasient og skjema utarbeidet til prosjektet vil dokumentere resultatet.

**d. Utvalg**

**Pasienter/klienter**

Pasienter som legges inn på hjerterovervåkingen og hvor behandling med amiodaron pågår eller skal startes opp.

Pasienter som innlegges ved medisinske sengeposter og som behandles med amiodaron.

Etter vurdering av overlege på klinikken vil det totale antallet inkluderte pasienter ligge et sted mellom 20 og 30 stk.

Pasientgruppen, som selvfølgelig må bruke legemidlet som skal vurderes, må inkluderes fra flere poster for å få et stort nok materiale.

**e. Antall forskningsdeltakere**

**Antall forskningsdeltakere i Norge 3**

Prosjektet er en oppgave i forbindelse med et masterstudium hvor prosjektmedarbeider er studenten som skal utføre arbeidet på i klinikken.

Studenten/prosjektmedarbeider har hovedveileder fra universitet og lokal veileder som er overlege på medisinsk klinikk Haugesund sjukehus.

**2.2 Særskilte prosjektopplysninger**

**Registerdata**

**Pasientjournal**

Sjukehusets pasientjournal for inkluderte pasienter

Legemiddelopplysninger, klinisk kjemiske laboratorieopplysninger, opplysninger om pasientens helsestatus og behandling.

**3. Informasjon, samtykke og personvern**

**Begrunnelse for ikke å innhente samtykke:**

**Ny og endret bruk av tidligere innsamlerte data**

Farmasøytens arbeid på avdelingen består av samtale - informasjon til pasient, gjennomgang av legemiddelkurve og journal for å kvalitetssikre legemiddelbruken. Å innhente pasientsamtykke for dette burde ikke være nødvendig, siden dette er en del av rutinen for klinisk farmasøyt på sykehuspost.

#### 4. Forskningssetiske utfordringer ved prosjektet

**a. Fordeler**

**Grupper av personer**

Pasienter som behandles for kardiale arytmier.

Behandlerne vurderer å benytte amiodaron eller har pasienter som blir behandlet med preparatet

Pasientgruppen som inkluderes i prosjektet vil få kvalitetssikret sin legemiddelbehandling mht interaksjoner og bivirkninger. Behandlerne vil kunne tilby en kvalitetssikret legemiddelbehandling til sine pasienter.

Erfaringene som samles i løpet av prosjektet vil komme til nytte for tilsvarende pasientgruppe og deres behandlerne.

**Samfunnet**

Erfaringer fra prosjektet vil kunne komme til nytte for pasienter og behandlerne ved flere sykehus.

Bedre kjennskap til aktuelle interaksjoner med amiodaron og vurdering av alternativ behandling kan medføre færre liggedøgn på sykehus og færre reinleggelses.

**b. Ulemper**

**Grupper av personer**

Pasientgruppen

Ingen, da dette anses som kvalitetssikring av legemiddelbruk.

**c. Tiltak**

Samtalene vil foregå på et mest mulig skjermet sted på avdelingen.

Etter gjennomgang av legemiddelbehandling til den enkelte pasient i samarbeid med behandlerne vil alle pasientene anonymiseres. På registreringsskjemaet vil navnet til pasienten strykes og opplysning som gjenstår vil være kjønn og alder.

**d. Forvarighet**

Aktivitetene i prosjektet følger daglige sykehusrutiner og vil ikke innebære noen form for økt risiko for de inkluderte pasientene. En tverrfaglig legemiddelgjennomgang med samarbeid mellom farmasøyt og lege vil bedre kvaliteten omkring legemiddelbehandling.

**5. Sikkerhet, interesser og publisering**

**a. Personidentifiserbare opplysninger**

Opplysninger som registreres i prosjektet er direkte personidentifiserbare - Navn, adresse og/eller fødselsdato

**b. Internkontroll og sikkerhet**

**Personidentifiserbare opplysninger oppbevares innelåst**

Manuelle papirer vil oppbevares på apotekets kontor hvor låse - og begrensede adgangsrutiner følger sykehusets rutiner.

Personidentifiserbare opplysninger oppbevares på PC tilhørende virksomheten uten tilknytning til internett

Personidentifiserbare opplysninger oppbevares på institusjonens server

Personidentifiserbare opplysninger oppbevares manuell/papir

Passordbeskyttet oppbevaring

**c. Forsikringsdekning for deltakere**

Pasientskadeerstatningsloven

**d. Vurdering av andre instanser**

Egen institusjon

Andre

Prosjektet skal meldes inn til Norsk Samfunnsvitenskapelig datatjeneste - NSD da Helse Fonna ikke har internt pasientvernombud

**e. Interesser**

Finansieringskilder

Ikke aktuelt

Godtgjøring til institusjon

Ikke aktuelt

Honorar prosjektleder/-medarbeidere

Ikke aktuelt

Kompensasjon for forskningsdeltakere

Ikke aktuelt

Eventuelle interessekonflikter for prosjektleder/-medarbeidere

Ingen interessekonflikter

**f. Publisering**

Det er ikke restriksjoner med hensyn til offentliggjøring og publisering av resultatene fra prosjektet

Prosjektet inngår i et masterstudium og er ikke tenkt publisert utover dette

**h. Tidsramme**

Prosjektstart 15.08.2011

Prosjektslutt 15.01.2012

Etter prosjektslutt skal datamaterialet anonymiseres

Skjema utarbeidet til registrering av pasientenes legemiddelbruk vil bli slettet etter prosjektslutt. Enkeltkasustikker kan bli brukt til undervisning, men i så fall anonymisert. Eksempel: Mann 74 år med hjertesvikt og atrieflimmer...

**6. Vedlegg**

#	Type	Filnavn	Lagt inn dato
1.	CV for prosjektleder	CV Christensen 2011.pdf	09.05.11
2.	Forskningsprotokoll	Prosjektbeskrivelse.doc	09.05.11
3.	Øvrige vedlegg	pasientskjema.doc	05.05.11
4.	Intervjuguide	Legemiddelsamtale - momentliste.doc	05.05.11

**7. Ansvarserklæring**

Jeg erklærer at prosjektet vil bli gjennomført i henhold til gjeldende lover, forskrifter og retningslinjer

Jeg erklærer at prosjektet vil bli gjennomført i samsvar med opplysninger gitt i denne søknaden

Jeg erklærer at prosjektet vil bli gjennomført i samsvar med eventuelle vilkår for godkjenning gitt av REK eller andre instanser

Hege Christensen  
Afdeling for farmasøytisk biovitenskap  
Universitetet i Oslo  
Postboks 1068 Blindern  
0316 OSLO

Vår dato: 09.09.2011

Vår ref.: 27212/1/KS

Deres dato:

Deres ref:

## TILRÅDING AV BEHANDLING AV PERSONOPPLYSNINGER

Vi viser til melding om behandling av personopplysninger, mottatt 09.05.2011. Meldingen gjelder prosjektet:

27212  
*Legemiddelinteraksjoner ved behandling med amiodaron  
Universitetet i Oslo, ved institusjonens øverste leder  
Hege Christensen  
Daglig ansvarlig  
Nina Carstens  
Student*

Personvernombudet har vurdert prosjektet, og finner at behandlingen av personopplysninger vil være regulert av § 7-27 i personopplysningsforskriften. Personvernombudet tilrår at prosjektet gjennomføres.

Personvernombudets tilrådning forutsetter at prosjektet gjennomføres i tråd med opplysningene gitt i meldeskjemaet, korrespondanse med ombudet, eventuelle kommentarer samt personopplysningsloven/-helseregisterloven med forskrifter. Behandlingen av personopplysninger kan settes i gang.

Det gjøres oppmerksom på at det skal gis ny melding dersom behandlingen endres i forhold til de opplysninger som ligger til grunn for personvernombudets vurdering. Endringsmeldinger gis via et eget skjema, [http://www.nsd.uib.no/personvern/forsk\\_stud/skjema.html](http://www.nsd.uib.no/personvern/forsk_stud/skjema.html). Det skal også gis melding etter tre år dersom prosjektet fortsatt pågår. Meldinger skal skje skriftlig til ombudet.

Personvernombudet har lagt ut opplysninger om prosjektet i en offentlig database, <http://www.nsd.uib.no/personvern/prosjektoversikt.jsp>.

Personvernombudet vil ved prosjektets avslutning, 15.01.2012, rette en henvendelse angående status for behandlingen av personopplysninger.

Vedliglig hilsen  
Nina Carstens  
Vigdy Namtvedt Kvalheim

Katrine Utaaker Segadal  
Katrine Utaaker Segadal

Kontaktperson: Katrine Utaaker Segadal tlf: 55 58 35 42  
Vedlegg: Prosjektvurdering  
Kopi: Nina Carstens, Vesteveien 44, 5515 HAUGESUND



## Personvernombudet for forskning

### Prosjektvurdering - Kommentar

Prosjektnr: 27212

Pasienter som legges inn på sykehus og hvor behandling med amiodaron pågår eller skal starte opp. Data samles inn gjennom personlig intervju og fra journal.

Det gis skriftlig informasjon og innhentes et skriftlig samtykke til deltakelse i prosjektet. Personvernombudet finner at behandlingen av personopplysninger i prosjektet kan hjemles i personopplysningsloven §§ 8 første alternativ og 9 a) (samtykke), forutsatt at følgende endres/tilføyes i informasjonsskrivet:

- at Universitetet i Oslo er databehandlingsansvarlig
- veilederens navn og kontaktinformasjon
- dato for prosjektslutt

Revidert informasjonsskriv bes ettersendt før utvalget kontaktes.

Prosjektslutt er angitt til 15.1.2012. Senest ved prosjektslutt vil datamaterialet være anonymisert. Med anonyme opplysninger forstås opplysninger som ikke på noe vis kan identifisere enkeltpersoner i et datamateriale, verken direkte gjennom navn eller personnummer, indirekte gjennom bakgrunnsvariabel eller gjennom navneliste/koblingsnøkkel eller krypteringsformel.

Prosjektet er lagt frem for Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, som har vurdert prosjektet som ikke fremleggespliktig.

Harald Håraagnes gate 29  
N-5007 Bergen,  
Norway  
Tel: +47 55 58 21 17  
Fak: +47 55 58 96 50  
nsd@nsd.uib.no  
www.nsd.uib.no  
Org nr: 985 321 884



## Klassifikasjon databaser

### DRUID

Olav Spigset, 2010



#### Bør ikke kombineres

Årsaken kan være en farmakodynamisk interaksjon som kan få dramatiske konsekvenser (uforutsigbar økning i blødningsrisiko, alvorlige hjertearytmier, benmargssuppresjon, kramper, serotonergt syndrom etc.). Årsaken kan også være en svært kraftig eller uforutsigbar farmakokinetisk interaksjon. Det kan enten dreie seg om kraftig en økt konsentrasjon (i regelen mer enn en femdobling) av det legemidlet som påvirkes med risiko for toksiske effekter, eller en betydelig nedsatt konsentrasjon (i regelen mer enn 80% reduksjon) av det legemidlet som påvirkes med tilhørende risiko for terapivikt.

Hvis legemidlet er essensielt (immunsuppressiva, warfarin, anti-HIV-midler, p-piller) kan konsekvensene av terapivikten være dramatisk (avstøtning av transplanterte organer, blodpropper, oppblussing av HIV-infeksjon, uønsket graviditet). Noen ganger er en nedsatt terapieffekt langt mindre dramatisk (fosfodiesterasehememre som sildenafil, tadalafil og vardenafil ved impotens), men også i slike tilfeller er en reduksjon på mer enn 80 % i konsentrasjonen med tilhørende mangelfull effekt klassifisert i denne kategorien.

Til tross for at en legemiddelkombinasjon er klassifisert i denne gruppen kan det noen ganger være forsvarlig eller til og med ønskelig å kombinere legemidlene. Det må imidlertid kun gjøres etter en grundig risiko/nytte-bedømming på individuelt grunnlag.



#### Bør tas med minst 2-3 timers mellomrom

Dette gjelder legemidler som interagerer i gastrointestinaltraktus, som regel ved at absorpsjonen av et legemiddel hemmes av tilstedeværelsen av et annet legemiddel i mage-tarm-kanalen. Interaksjonen gjelder således ikke hvis det ene eller begge legemidlene gis parenteralt eller som lokalbehandling.



#### Ta forholdsregler

Denne kategorien brukes hvis de farmakodynamiske interaksjonene er mindre dramatiske enn i kategorien over, eller hvis de farmakokinetiske interaksjonene fører til en økning i konsentrasjonen på mindre enn 5 ganger eller en reduksjon i konsentrasjonen på mindre enn 80 %.

Eksempler på forholdsregler som kan være aktuelle er:

- juster dosen på det legemidlet som påvirkes
- mål plasmakonsentrasjonen av det legemidlet som påvirkes og juster eventuelt dosen ut fra dette
- ta pasienten tilbake til klinisk kontroll
- be pasienten ta kontakt ved spesielle symptomer

følg relevante laboratorieparametre (INR, S-Kreatinin, hematologiske parametre, EKG etc).



#### Akademisk interesse

Et utvalg av interaksjonene gjelder legemidler som i utgangspunktet kan kombineres uten videre. Interaksjonene nevnes likevel fordi de unntaksvis kan gi kraftigere utslag hos enkeltindivider, slik at man i ettertid kan ha behov for å undersøke om en interaksjon kan være en årsak hvis en pasient får en unormal reaksjon på en bestemt legemiddelkombinasjon.



## Lexi-Interact Data Fields

### Field Information

**Title:** Designates the agents or agent groups (categories) involved in the described interaction. The members of an agent category are listed in the Interacting Members section of the monograph.

**Risk Rating:** Rapid indicator regarding how to respond to the interaction data. Each Interact monograph is assigned a risk rating of A, B, C, D, or X. The progression from A to X is accompanied by increased urgency for responding to the data. In general, A and B monographs are of academic, but not clinical concern. Monographs rated C, D, or X always require the user's attention. The text of the Patient Management section of the monographs will provide assistance regarding the types of actions that could be taken. The definition of each risk rating is as follows:

Risk Rating	Action	Description
A	<i>No Interaction</i>	Data have not demonstrated either pharmacodynamic or pharmacokinetic interactions between the specified agents
B	<i>No action needed</i>	Data demonstrate that the specified agents may interact with each other, but there is little to no evidence of clinical concern resulting from their concomitant use.
C	<i>Monitor therapy</i>	Data demonstrate that the specified agents may interact with each other in a clinically significant manner. The benefits of concomitant use of these two medications usually outweigh the risks. An appropriate monitoring plan should be implemented to identify potential negative effects. Dosage adjustments of one or both agents may be needed in a minority of patients.
D	<i>Modify regimen</i>	Data demonstrate that the two medications may interact with each other in a clinically significant manner. A patient-specific assessment must be conducted to determine whether the benefits of concomitant therapy outweigh the risks. Specific actions must be taken in order to realize the benefits and/or minimize the toxicity resulting from concomitant use of the agents. These actions may include aggressive monitoring, empiric dosage changes, choosing alternative agents.
X	<i>Avoid combination</i>	Data demonstrate that the specified agents may interact with each other in a clinically significant manner. The risks associated with concomitant use of these agents usually outweigh the benefits. These agents are generally considered contraindicated.

**Summary:** A statement qualifying the nature of the interaction(s) detailed in the monograph. This statement may be followed by an indication of outcome severity and/or onset for an unmanaged interaction. Severity indicators include: Minor

(effects would be considered tolerable in most cases - no need for medical intervention); Moderate (medical intervention needed to treat effects; effects do not meet criteria for Major); and Major (effects may result in death, hospitalization, permanent injury, or therapeutic failure. Onset indicators describe the anticipated elapsed time from therapy initiation to adverse event, and include: Immediate (0 - 12 hours); Rapid (12 - 72 hours); and Delayed (More than 72 hours); A Yes/No indication regarding whether or not agent administration sequence is important may be included as well.

**Patient Management:** Recommended action steps for preventing adverse outcomes resulting from an anticipated drug interaction. Note: a patient-specific risk:benefit assessment must always be employed.

**Interacting Category Members:** A listing of the agents contained within a specified interacting category. Agents marked with an "\*" have been specifically identified in the published reports described in the Discussion section. Non-interacting category members are noted as "Exceptions".

**Discussion:** A brief presentation of published data pertaining to the observed/presumed interaction.

**Footnotes:** Complete medical literature citations for the data contained in the Discussion section.

## Drugs.com

### Drug Interaction Classification

The classifications below are a guideline only. The relevance of a particular drug interaction to a specific patient is difficult to determine using this tool alone given the large number of variables that may apply.

<b>Major</b>	Highly clinically significant. Avoid combinations; the risk of the interaction outweighs the benefit.
<b>Moderate</b>	Moderately clinically significant. Usually avoid combinations; use it only under special circumstances.
<b>Minor</b>	Minimally clinically significant. Minimize risk; assess risk and consider an alternative drug, take steps to circumvent the interaction risk and/or institute a monitoring plan.

## Appendiks nr XXX

### **Interaksjoner med amiodaron kommentert i journal eller epikriser**

#### Pasient nr 1- journalnotat

«en har fått tilsyn av psykiater med tanke på de mangepsykofarmaka og interaksjon med sviktmedisin»

#### Pasient nr 3 – journalnotat

På grunn av interaksjon mellom Cordarone og Simvastatin og et betydelig forhøyet LDL skiftes over fra simvastatin til Lipitor.

Fra epikrise: «Grunnet interaksjon mellom simvastatin og

Cordarone samt en tydelig forhøyet LDL skiftes over til Lipitor 40 mg. Ber om at fastlegen kontrollerer lipidstatus etter hvert. Denne pasienten skal heslt ha LDLlik eller under 2»

#### Pasient nr 6 - epikrise

«En gjør oppmerksom på interaksjon mellom Marevan og amidaron slik at en kan forvente økt effekt av Marevan i forbindelse med amiodaronbehandling. Amiodaron er seponert, men pga lang halveringstid vil en ha økt Marevaneffekt en stund videre. Anbefaler derfor hyppig INR kontroll i starten.»

#### Pasient nr 9 - journalnotat

«Pasienten har under oppholdet fått cordarone som har en halveringstid på 30 – 40 dager. Har dessuten fått max dose risperdal som interagerer med cordarone og kan gi opptil 30 ganger forhøyet konsentrasjon i CNS. Således tolker jeg det hele som en overdosering av Risperdal etterfulgt av cordarone injeksjon..Risperdal seponeres.»

Journalnotat 2 dager senere: «Pasienten har klarnet opp og har tydelig metabolisert risperdalen. Begynner å kommunisere og vi kan gjøre en vurdering av pasienten.»

#### Pasient nr10 – journalnotat

«Cordarone seponert. Det er mulig at dette vil påvirke Marevanbehovet. Det er også mulig at han etter noen uker vil få økende frekvens slik at man må vurdere å øke betablokkerdose og digitoxindose»

#### Pasient nr 14 – journalnotat

«Pga interaksjon med simvastatin og amiodaron reduseres dose simvastatin til 20 mg»

#### Pasient 15 – epikrise etter reinnleggelse:

«Dose Risperdal kan ved behov økes etter at Cordarone er seponert»

#### Pasient nr 16 – journalnotat

«medikamentanalyse/legemiddelgjennomgang utført»

#### Pasient nr 18 – journalnotat

«Man har bestemt at han blir i avdelingen for oppstarten av Marevan grunnet interaksjon mellom Marevan og Cordarone»

Samme pasient – fra epikrise: «Kontroll INR hos fastlege. Det legges til at pasienten har stått på Cordarone over lengre tid og derfor kan få endringer i Marevanbehovet. Ber om at fastlege derfor følger nøye med på Marevandosering fremover. Planlagt behandlingstid 3 mnd.»

