

APRIORI

BRUKERINFORMASJON



Apotekforeningen

Innhold

1. Hva er APRIORI?	3
2. Hva skiller APRIORI fra andre databaser?	3
3. Hvilke interaksjoner er prioritert i APRIORI?	3
4. Hva menes med "Håndteres rutinemessig"?	4
5. Hvilken støtteinformasjon inneholder APRIORI?	5
5.1. Interaksjonsmekanisme	5
5.2. Dokumentasjonsgrunnlag	5
5.3. Klinisk konsekvens.....	5
5.4. Legemiddelalternativer.....	6
5.5. Eventuell dosetilpasning	6
5.6. Referanser	8
6. Hva kreves av apotekfarmasøyten?	8
7. Tilbakemeldinger og forbedringer	8

Apotekenes prioriterte interaksjonsdatabase (APRIORI) er utviklet av Espen Molden, Ane Gedde-Dahl og Olav Spigset på oppdrag fra Apotekforeningen. Målsetningen er at APRIORI skal øke effektiviteten og kvaliteten på interaksjonshåndteringen i norske apotek. APRIORI blir oppdatert i takt med at ny kunnskap om legemiddelinteraksjoner gjøres tilgjengelig.

1. Hva er APRIORI?

APRIORI er en database som inneholder 750 utvalgte interaksjoner mellom reseptpliktige legemidler. APRIORI inneholder bare kombinasjoner av reseptpliktige legemidler med norsk markedsføringstillatelse. Interaksjoner med reseptfrie legemidler, naturlegemidler, helse - kostpreparater, rus- og nytelsesmidler (f.eks. alkohol og tobakksprodukter) er ikke inkludert.

Databasen er integrert elektronisk i resept-behandlingssystemet FarmaPro. Dersom en av legemiddelkombinasjonene detekteres i FarmaPro, vises en interaksjonsmelding på skjermen. I tillegg til meldingen følger støtteinformasjon som tilrettelegger for håndtering av interaksjonen.

Grunnkonseptet er at APRIORI skal være en bransjestandard for interaksjoner som norske apotek rutinemessig bør fange opp og håndtere i vanlig resepturarbeid. I forbindelse med legemiddelsamtaler eller legemiddelgjennomganger bør andre, mer omfattende interaksjonsdatabaser også undersøkes.

2. Hva skiller APRIORI fra andre databaser?

Det unike med APRIORI er at databasen er tilpasset apotekarbeid. Dette gjelder både de utvalgte interaksjonene og støtteinformasjonen som angis for den enkelte interaksjon. Ved å velge ut interaksjoner som er spesielt relevante å håndtere i apotek, og samtidig gjøre støtteinformasjon tilgjengelig, vil effektiviteten og kvaliteten på interaksjonshåndteringen forbedres.

Det finnes flere andre databaser som er mer omfattende enn APRIORI når det gjelder antall interaksjoner. Et eksempel er DRUID, som fram til utviklingen av APRIORI har vært integrert som verktøy i FarmaPro. Selv om APRIORI erstatter DRUID i FarmaPro, kan interaksjoner i DRUID fortsatt undersøkes ved bruk av internettsiden www.interaksjoner.no. Andre fritt tilgjengelige databaser som kan være nyttige ved mer omfattende søk etter interaksjoner, er:

- SFINX, en svensk-finsk database (tilgjengelig via www.janusinfo.se)
- Drug Interaction Checker, en amerikansk database utviklet av Cerner Multum Inc. (tilgjengelig via www.subscriberx.com/iqhealth/druginfostart.html)
- Tabelloversikter over CYP-interaksjoner (tilgjengelig via www.cyp450.no)

Det er viktige å være klar over at resultater fra søk i forskjellige databaser kan variere. Dette kan skyldes ulike prinsipper for utvelgelse og vurdering av interaksjoner i de enkelte databasene.

3. Hvilke interaksjoner er prioritert i APRIORI?

I utvelgelsen av interaksjoner til APRIORI har følgende faktorer blitt vektlagt:

- Sannsynligheten for at legen ikke har vurdert interaksjonen
 - Risikoen for at interaksjonen har kliniske konsekvenser
 - Dokumentasjonsgrunnlaget for interaksjonen
- Det er i praksis umulig å vite om den enkelte

lege har vurdert en bestemt interaksjon eller ikke. Erfaring tilsier imidlertid at leger generelt har begrenset oversikt over farmakokinetiske interaksjoner, i motsetning til farmakodynamiske. I APRIORI har derfor farmakokinetiske interaksjoner, som innebærer endret legemiddelkonsentrasjon i kroppen, blitt vektlagt (ca. 80 % av interaksjonene i APRIORI). Noen farmakodynamiske interaksjoner er også inkludert (ca. 20 % av interaksjonene i APRIORI). Dette er typisk tilfeller der et legemiddel motvirker eller potenserer effekten av et annet, uten at dette er åpenbart ut fra legemidlenes virkningsmekanisme eller indikasjon.

Interaksjoner medfører økt risiko for bivirkninger eller terapivikt (manglende legemiddel-effekt). Den kliniske konsekvensen vil avhenge av alvorlighetsgraden av bivirkning(e) eller tilstanden/sykdommen som behandles. I tillegg vil graden av plasmakonsentrasjonsendring (interaksjonsgrad) og terapeutisk vindu være av klinisk betydning for farmakokinetiske interaksjoner. Felles for alle de utvalgte interaksjonene i APRIORI er at rutinemessig håndtering er nødvendig for å forebygge uheldige kliniske konsekvenser hos en betydelig andel av pasientene.

For farmakokinetiske interaksjoner er minst en dobling eller halvering i plasmakonsentrasjonen til det legemidlet som påvirkes, satt som generelt minstekrav for at en kombinasjon skal bli inkludert i APRIORI. Grensen er satt lavere for legemidler med smalt terapeutisk vindu (f. eks. warfarin, teofyllin og litium). Farmakodynamiske interaksjoner kan ikke kvantifiseres på samme måte som farmakokinetiske interaksjoner. Kombinasjoner med farmako-

dynamisk interaksjon i APRIORI er derfor inkludert mer ut fra kvalitative enn kvantitative kriterier.

De utvalgte interaksjonene i APRIORI har et solid dokumentasjonsgrunnlag. Dette består enten av interaksjonsstudier, kasusrapporter eller indirekte kobling av data. I interaksjonsstudier er interaksjonsgrad kartlagt i en forsøkspopulasjon (ofte friske personer) under standardiserte betingelser. I kasusrapporter er enkeltpasienter beskrevet med mistanke om at den aktuelle interaksjonen har gitt uheldige kliniske konsekvenser. Ved indirekte kobling av data foreligger verken interaksjonsstudier eller kasusrapporter for kombinasjonen, men interaksjonen er åpenbar ut fra data med lignende legemidler.

4. Hva menes med "Håndteres rutinemessig"?

Interaksjonene i APRIORI er utvalgt fordi de i utgangspunktet bør håndteres rutinemessig av en apotekfarmasøyt. Standardmeldingen som vises på skjermen ved interaksjoner er derfor "Bør håndteres rutinemessig". Med dette menes at situasjonen alltid bør vurderes av farmasøyt, som basert på tilgjengelig informasjon tar stilling til om lege skal kontaktes. Situasjonsforhold som dosering, pasientens alder, grad av polyfarmasi og FarmaPro-historikk vil være avgjørende for farmasøytens håndtering.

En del av standardmeldingene inneholder et situasjonskriterium for at interaksjonen skal håndteres rutinemessig. For kombinasjonen nifedipin + flukonazol står det for eksempel:

”Bør håndteres rutinemessig ved flerdosebehandling av flukonazol i doser ≥ 150 mg daglig”. Flukonazol er en CYP3A4-hemmer, men hemmingen blir først uttalt når dosen blir 150 mg eller mer daglig. I tillegg er det nødvendig med mer enn én enkeltdosering av flukonazol for at interaksjonen med nifedipin og andre CYP3A4-substrater skal få kliniske konsekvenser.

I tilfeller hvor samtidig bruk av legemidlene er kontraindisert i produktinformasjon/SPC vil dette stå i parentes i standardmeldingen. For kombinasjonen simvastatin + erytromycin står det for eksempel: ”Bør håndteres rutinemessig (kontraindisert SPC Zocor)”. Det henvises alltid til produktinformasjon/SPC for originalproduktet (her Zocor) ved kontraindikasjoner. En slik kontraindikasjon betyr at produsenten fraråder kombinert bruk. Dette gir et ekstra sterkt insitamant for å varsle legen om interaksjonen.

5. Hvilken støtteinformasjon inneholder APRIORI?

Alle interaksjonsmeldinger fra APRIORI inneholder støtteinformasjon. Denne støtteinformasjonen skal være en hjelp for farmasøyten i håndteringen. Støtteinformasjonen består av følgende elementer:

- Interaksjonsmekanisme (5.1)
- Dokumentasjonsgrunnlag (5.2)
- Klinisk konsekvens (5.3)
- Legemiddelalternativer (5.4)
- Eventuell dosetilpasning (5.5)
- Referanser (5.6)

5.1. Interaksjonsmekanisme

Under dette punktet gis kortfattet informasjon om den farmakologiske påvirkningen som ligger til grunn for interaksjonen. For kombinasjonen simvastatin + erytromycin står det for eksempel: ”Erytromycin hemmer metabolisme av simvastatin via CYP3A4”. Mange av interaksjonene skyldes hemming/induksjon av metaboliserende enzymer. I slike tilfeller vil teksten som beskriver mekanismen ligne på dette eksemplet.

5.2. Dokumentasjonsgrunnlag

Under dette punktet angis det om dokumentasjonsgrunnlaget består av interaksjonsstudie(r), kasusrapport(er), både interaksjonsstudie(r) og kasusrapport(er), eller indirekte data (se pkt. 3 for forklaring).

5.3. Klinisk konsekvens

Under dette punktet finnes kort informasjon om klinisk risiko knyttet til interaksjonen. For kombinasjonen simvastatin + erytromycin står det for eksempel: ”Økt konsentrasjon av simvastatin (gjennomsnittlig 5 ganger i interaksjonsstudie), økt risiko for bivirkninger (muskelsmerter; rabdomyolyse)”. Gjennomsnittlig interaksjonsgrad er bare oppgitt når det foreligger en eller flere interaksjonsstudier for kombinasjonen. Interaksjonsgrad vil variere mye fra person til person, men en gjennomsnittlig endring er uansett en ”kvalifisert gjetning” som kan være nyttig informasjon å ha. For enkelte interaksjoner er typiske eller spesielt problematiske bivirkninger angitt, slik som i eksemplet med simvastatin og erytromycin.

5.4. Legemiddelalternativer

Under dette punktet finnes informasjon om

legemiddelalternativer uten relevant interaksjon. For kombinasjonen simvastatin + erytromycin står det for eksempel: "Azitromycin og spiramycin hemmer ikke CYP3A4 i relevant grad". Azitromycin og spiramycin er altså alternativer til erytromycin uten relevant interaksjon med simvastatin. Det finnes også alternativer til simvastatin, som ikke interagerer med erytromycin (pravastatin og fluvastatin), men disse blir ikke nevnt i eksemplet over. Årsaken er at det vil være uhensiktsmessig å endre en langvarig statinbehandling på grunn av en kortvarig antibiotikakur.

Når langvarig behandling med begge legemidler er standard, er det tilstrebet å oppgi legemiddelalternativer for begge behandlingene. I mange tilfeller finnes imidlertid alternativer bare for den ene behandlingen. Andre ganger mangler alternativer uten relevant interaksjon for begge behandlinger. Da vil teksten "Ingen åpenbare" stå under dette punktet. Informasjon om legemiddelalternativer uten relevant interaksjon kan være nyttig å ha når legen vurderer det som hensiktsmessig å endre forskrivningen. Bruk av alternativer er spesielt aktuelt ved oppstart av kombinasjonen eller ved tegn til at interaksjonen har manifestert seg klinisk i form av bivirkninger eller terapi-svikt. Et viktig poeng er at det er legen som avgjør om et foreslått alternativ er aktuelt i hvert enkelt tilfelle. Forskjeller i dokumentasjonsgrad, indikasjonsområde og farmakologiske egenskaper, er faktorer som kan ha betydning for legens vurdering av terapeutisk likeverdighet i den enkelte situasjon.

5.5. Eventuell dosetilpasning

Under dette punktet gis informasjon om

anslagsvis dosetilpasning for å kompensere for interaksjonen. Dosetilpasning er aktuelt som forebyggende tiltak når a) alternative legemidler mangler eller er uhensiktsmessige, eller b) når det er mistanke om at bivirkninger eller terapi-svikt har blitt utløst av interaksjonen. Bortsett fra noen unntak (omtalt senere) er konkrete forslag om anslagsvis dosetilpasning gitt for alle farmakokinetiske interaksjoner i APRIORI

Ved farmakokinetiske interaksjoner vil anslagsvis dosetilpasning være basert på den forventede plasmakonsentrasjonsendringen av legemidlet som påvirkes. For kombinasjonen metoprolol + celekoksib er det for eksempel rapportert om en gjennomsnittlig 2 ganger økning i en interaksjonsstudie. Følgelig vil dosebehovet av metoprolol anslagsvis være halvparten, d.v.s. 50% lavere, i kombinasjon med celekoksib. Det vil imidlertid være store individuelle forskjeller i interaksjonsgrad, og i teksten står det: "Dosebehovet av metoprolol vil anslagsvis være 50 % lavere i kombinasjon med celekoksib. Interaksjonsgrad vil variere mye og metoprololdosen bør tilpasses ut fra klinisk effekt og evt. bivirkninger".

Nøye klinisk oppfølging av behandlingen er nødvendig for å oppnå en optimal dosetilpasning ved interaksjoner. Siden nøye klinisk oppfølging er i tråd med god legepraksis generelt, kan doseringen hos mange pasienter være tilpasset over tid, selv om legen ikke har vært klar over interaksjonen. Det er derfor viktig at det ikke gjøres unødige dosejusteringer. Faren for dette er størst når interaksjonen oppdages etter langvarig kombinert bruk. I slike tilfeller er det viktig å vurdere doseringen

og mulige tegn på at interaksjonen har manifestert seg klinisk, i form av bivirkninger eller manglende effekt.

Enkelte legemidler doseres mot et terapeutisk serumkonsentrasjonsnivå eller biokjemisk mål. Et eksempel på det siste er warfarin, der doseringen titreres mot en ønsket INR-verdi. Informasjon om at dosen bør tilpasses INR-verdi er derfor gitt for interaksjoner som medfører endret konsentrasjon av warfarin. Et eksempel er kombinasjonen warfarin + rifampicin som har følgende dosetilpasningstekst: "Dosebehovet av warfarin vil anslagsvis være 2-3 ganger høyere i kombinasjon med rifampicin. Interaksjonsgrad vil variere mye og warfarindosen bør tilpasses ut fra INR-verdi". Tilsvarende er det for aktuelle legemidler påpekt at måling av serumkonsentrasjon kan være et hjelpemiddel for å kvalitetssikre dosetilpasningen.

Enkelte legemidler er inaktive og må omdannes til en aktiv metabolitt i kroppen for å få effekt ("prodrug"). For interaksjoner der metabolismen av prodrugs hemmes, er det ikke mulig å gjøre forutsigbare dosejusteringer for å kompensere for hemmingen. Dette gjelder blant annet losartan, som omdannes via enzymet CYP2C9 til en aktiv metabolitt som primært medierer den kliniske effekten. I kombinasjon med en potent CYP2C9-hemmer, for eksempel amiodaron, vil det være vanskelig å oppnå tilstrekkelig økt dannelse av aktiv metabolitt ved å øke losartandosen. Kombinasjonen losartan + amiodaron har derfor følgende dosetilpasningstekst: "Kombinasjon av losartan med et legemiddel som hemmer dannelse av aktiv metabolitt er lite hensiktsmessig og bør

generelt unngås. Doseøkning kan ikke anbefales på grunn av kraftig økning i nivåene av modersubstans og likevel uforutsigbar og ofte utilstrekkelig økning i nivåene av aktivt metabolitt". Tilsvarende tekster er utarbeidet for andre kombinasjoner av prodrugs og legemidler som hemmer dannelse av aktiv metabolitt (blant annet kodein og CYP2D6-hemmere).

Dersom plasmakonsentrasjonen forventes å øke minst 5 ganger eller reduseres med minst 80 %, er det vurdert som uforsvarlig å oppgi et konkret anslag for dosetilpasning. Dette skyldes faren for at anslaget skal medføre alvorlige feildoseringer på grunn av individuelle forskjeller i interaksjonsgrad og praktiske problemer med å tilpasse dosen. Kombinasjoner med såpass kraftig påvirkning bør derfor generelt unngås. I noen tilfeller kan likevel nytten av samtidig bruk vurderes som større enn risikoen. I så fall må dosen titreres gradvis under nøye klinisk oppfølging. Et eksempel på dette er kombinasjonen felodipin + karbamazepin, som har følgende dosetilpasningstekst: "Kombinasjonen bør generelt unngås på grunn av kraftig interaksjon og stor individuell variasjon i interaksjonsgrad. Dersom legemidlene likevel må kombineres, kan dosen av felodipin forsøksvis økes under nøye oppfølging av blodtrykk/puls".

Ved kontraindikasjon i produktinformasjon/SPC er det heller ikke oppgitt konkret informasjon om dosebehov/justering i APRIORI, siden produsenten og Statens legemiddelverk fraråder kombinert bruk av legemidlene.

Et eksempel på dette er kombinasjonen simvastatin + erytromycin, som har følgende dosetilpasningstekst: "Kombinasjonen er kontraindisert i produktinformasjon/SPC til Zocor og bør generelt unngås på grunn av kraftig interaksjon og stor individuell variasjon i interaksjonsgrad. Dersom erytromycin foretrekkes framfor alternative antibiotika, bør kortvarig seponering av simvastatin vurderes".

5.6. Referanser.

Alle interaksjoner i APRIORI har et solid dokumentasjonsgrunnlag. I referanselisten som følger helt til slutt, kan brukerne se nærmere på dokumentasjonsgrunnlaget. Referanselisten er laget slik at man kan klikke seg direkte inn i den medisinske databasen PubMed og lese det engelsk sammendraget av artikkelen.

I referanselisten er det av plasshensyn henvist til maksimalt 10 artikler.

6. Hva kreves av apotekfarmasøyten?

APRIORI er et hjelpemiddel for håndtering av interaksjoner i apotek. Solid kunnskap i farmakologi og farmakoterapi er en forutsetning for å realisere verdien av verktøyet og oppnå vellykket håndtering av interaksjoner. Dette gjelder ikke minst i kommunikasjon med leger og pasienter, der grunnleggende kunnskap er nødvendig for å formidle problemstillingene med et forståelig språk.

En interaksjonsdatabase kan aldri gi et fasitsvar på hvordan en interaksjon bør håndteres. Grunnen er at situasjonsforhold varierer fra pasient til pasient. Derfor må apotekfarmasøyten, som fagperson med spisskompetanse på legemidler, ta ansvar for

selve interaksjonshåndteringen. Ofte kan flere ulike beslutninger være "riktige", men den enkelte apotekfarmasøyt må kunne begrunne sine valg.

7. Tilbakemeldinger og forbedringer

I støtteverktøy som APRIORI vil det alltid være en mulighet for uoppdagede feil, eller formuleringer som kan være vanskelige å forstå. Vær derfor kritisk i bruken av APRIORI og gi tilbakemelding på ting som du mener kan forbedres.

Hvis du har spørsmål om APRIORI eller tips til forbedringer, send en e-post til apotekforeningen@apotek.no

