

# G6 Interaksjoner

Publisert: 02.07.2019  
Sist oppdatert: 22.08.2022  
Olav Spigset

## Innhold

|      |               |     |      |             |     |
|------|---------------|-----|------|-------------|-----|
| G6.1 | Tabeller..... | s.5 | G6.2 | Kilder..... | s.9 |
|------|---------------|-----|------|-------------|-----|

## Generelt

Et legemiddel kan forandre effekten til et annet legemiddel ved å påvirke dets farmakokinetikk eller ved å påvirke dets farmakodynamikk. Farmakokinetiske interaksjoner oppstår ved at et legemiddel forandrer absorpsjonen, distribusjonen, metabolismen eller ekskresjonen til et annet legemiddel slik at konsentrasjonen i kroppen endres. Farmakodynamiske interaksjoner oppstår ved at et legemiddel direkte eller indirekte påvirker effekten av et annet legemiddel uten at legemidlets konsentrasjon forandres.

Interaksjoner oppstår ikke bare ved samtidig behandling med to eller flere legemidler, men kan også, avhengig av det seponerte legemidlets halveringstid, oppstå i kortere eller lengre tid etter avsluttet behandling med dette. For legemidler der modersubstansen eller metabolittene har ekstremt lange halveringstider, slik som fluoksetin, terbinafin og amiodaron, er interaksjoner beskrevet i uker og måneder etter seponering.

## Terapeutisk utnyttelse av interaksjoner

Noen ganger ønsker man bevisst å utnytte legemiddelinteraksjoner for å gjøre behandlingen så effektiv som mulig og for å redusere risikoen for bivirkninger. Denne typen kombinasjonsbehandling brukes regelmessig bl.a. ved kreft, hjertesvikt, høyt blodtrykk og astma. Som en hovedregel bør imidlertid enkeltlegemidler i individuelt tilpasset dosering foretrekkes fremfor kombinasjonsbehandling. Både farmakodynamiske og farmakokinetiske interaksjoner utnyttes i behandlingen av intoksikasjoner. Farmakodynamiske interaksjoner utnyttes f.eks. når man gir reseptorantagonistene nalokson og flumazenil ved overdosering av henholdsvis opioider og benzodiazepiner. Farmakokinetiske interaksjoner utnyttes f.eks. ved bruk av deferoksamin for å binde jern ved jernforgiftninger, og når man gir fomepizol for å hindre at metanol metaboliseres til formaldehyd og maursyre ved metanolforgiftninger. I visse situasjoner kan det være aktuelt å utnytte farmakodynamiske interaksjoner for å motvirke bivirkninger. Eksempler på dette er bruk av antiemetika for å motvirke kvalme ved cytostatikabehandling og bruk av vitamin B6 for å motvirke perifer nevropati ved isoniazidbehandling. Man bør imidlertid som hovedregel være tilbakeholden med å behandle bivirkninger av et legemiddel med å gi et annet legemiddel i tillegg. Som oftest vil det være en bedre løsning å redusere dosen av det opprinnelige legemidlet eller å bytte legemiddel.

## Uønskede interaksjoner

Til tross for at det alt i alt er beskrevet flere tusen ulike interaksjoner, er det bare et lite antall legemiddelkombinasjoner som er absolutt kontraindiserte. De fleste klinisk viktige uønskede interaksjoner kan håndteres med tiltak som justering av legemiddeldosen, ekstra serumkonsentrasjonsmålinger av det aktuelle legemidlet, hyppigere kontroller av relevante biokjemiske variabler som f.eks. blodglukose, serum-kreatinin eller serum-elektrolytter, eller en grundigere klinisk oppfølging. Interaksjonsskrekke må ikke hindre at nødvendig legemiddelbehandling blir gitt; det viktigste er at man er oppmerksom på at en interaksjon kan oppstå og ut fra dette tar sine forholdsregler.

En interaksjon får vanligvis størst klinisk betydning når det er legemidler med liten terapeutisk bredde som påvirkes. Om man i slike tilfeller gir et annet legemiddel som bare forårsaker en liten økning i legemidlets plasmakonsentrasjon, kan det likevel resultere i alvorlige bivirkninger og toksiske effekter. Tilsvarende vil bare en liten reduksjon i plasmakonsentrasjonen føre til mangelfull effekt. Eksempler på legemidler med liten terapeutisk bredde er antiarytmika, ciklosporin, litium, metotreksat og warfarin. Mulighetene er til gjengjeld ofte relativt gode når det gjelder å monitorere disse legemidlene farmakokinetisk, enten ved å måle legemiddelkonsentrasjonen i serum, eller (for warfarin) å følge INR-verdiene. Hvis plasmanivåene til legemidler med stor terapeutisk bredde, slik som penicilliner eller protonpumpehemmere, påvirkes, får det derimot vanligvis ingen kliniske konsekvenser.

Når man før oppstart med et nytt legemiddel skal vurdere konsekvensene av en mulig interaksjon, er det en forutsetning at pasientens terapeutiske effekt av allerede pågående legemiddelbehandling er kjent. Hos pasienter som på forhånd har en optimal legemiddelterapi, vil både en økt og en redusert legemiddeleffekt være ugunstig. Hvis derimot plasmakonsentrasjonen av et legemiddel på forhånd er så lav at effekten ikke er optimal, vil en

interaksjon som øker konsentrasjonen av dette legemidlet, kanskje bare medføre at effekten blir bedre og ikke at det oppstår bivirkninger. Hvis konsentrasjonen på forhånd ligger for høyt, vil på den annen side en ytterligere økning av plasmakonsentrasjonen raskt kunne medføre nye bivirkninger og toksiske effekter.

Interaksjonsrisikoen er nær knyttet til en rekke andre faktorer som også ved monoterapi medfører variasjoner i legemiddeleffekt og bivirkningsforekomst. Eksempler på slike forhold er pasientens alder og kjønn, røykevaner, alkoholinntak, hjertesvikt, nedsatt leverfunksjon eller nyrefunksjon, samt genetiske faktorer som kan påvirke bl.a. bivirkningsfølsomhet og metabolisme av legemidler i leveren. Konsekvensene av å kombinere to legemidler kan derfor være svært forskjellige fra person til person. Man bør derfor alltid gjøre en individuell risiko-/ nyttebedømming der de mulige negative konsekvensene av legemiddelkombinasjonen veies opp mot den potensielle terapeutiske gevinsten man får ved å kombinere legemidlene.

## Interaksjonstyper og eksempler

### Farmakodynamiske interaksjoner

En av de praktisk viktigste farmakodynamiske interaksjonene oppstår når legemidler med sentralnervøse effekter og bivirkninger, som f.eks. benzodiazepiner, antipsykotika, opioidanalgetika, antihistaminer og antikolinergika, samt alkohol, kombineres. Resultatet kan bli en klart forsterket sentralnervøs påvirkning med risiko for uttalt sedasjon, forvirring, delir, respirasjonsdepresjon og ev. koma.

Kombinasjon av legemidler som via ulike mekanismer øker serotonerg neurotransmisjon, som f.eks. en selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI) og en monoaminoksidase (MAO)-hemmer, kan utløse et serotonergt syndrom med til dels alvorlige nevro-muskulære, mentale og autonome reaksjoner. Også dødsfall er beskrevet etter slike kombinasjoner, fremfor alt hvis midlene inntas i høye doser.

Enkelte farmakodynamiske interaksjoner kan resultere i en synergistisk slutteffekt selv om legemidlene virker via helt ulike mekanismer. Kombinasjonen warfarin og et ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID) eller acetylsalisylsyre øker blødningsrisikoen via påvirkning på henholdsvis koagulasjonsfaktorene og trombocytffunksjonen. Kombinasjonen tiazider – SSRI kan gi en økt risiko for hyponatremi via henholdsvis renale mekanismer og økt sekresjon av antidiuretisk hormon i hypothalamus.

Farmakodynamiske interaksjoner kan også oppstå ved at et legemiddel indirekte endrer følsomheten for, eller effekten av, andre legemidler. F.eks. vil behandling med furosemid eller tiazider kunne gi hypokalemi og hypomagnesemi, noe som i sin tur øker hjertets følsomhet for digoksin. Risikoen for bivirkninger og toksiske effekter av digoksin øker dermed selv om plasmakonsentrasjonen er uforandret. NSAID-preparater kan gi væskeretensjon og blodtrykksøkning pga. en hemning av den renale prostaglandinsyntesen, noe som kan føre til redusert effekt av antihypertensiva og hjertesviktmidler. Ciprofloksacin og andre kinoloner kan senke krampeterskelen via antagonistiske effekter på GABA-systemet, noe som kan føre til nedsatt effekt av antiepileptika. Legemidler som påvirker blodsukkernivåene, som ACE-hemmere (reduserer blodsukkernivået) eller klopazin (øker blodsukkernivået), vil på tilsvarende måte kunne endre behovet for insulin eller perorale antidiabetika.

### Farmakokinetiske interaksjoner

Generelt er vårt kunnskapsnivå større for farmakokinetiske enn for farmakodynamiske interaksjoner. Dette skyldes ikke minst at farmakokinetiske interaksjoner lettere kan kvantifiseres i og med at legemiddelkonsentrasjonen i plasma endres og kan måles. I prinsippet kan man alltid ved farmakokinetiske interaksjoner håndtere situasjonen ved å øke eller redusere dosen av det legemidlet som påvirkes. Man vil i disse tilfellene ha god hjelp av å måle serumkonsentrasjonen av det aktuelle legemidlet (se [Analyser av farmakologiske substanser og farmakogenetikk \(G16\)](#) og [Farmakologiportalen.no](#)). Noen ganger er likevel påvirkningen så kraftig og uforutsigbar, eller den terapeutiske bredden til det legemidlet som påvirkes så liten, at det er rimelig å ikke kombinere midlene.

### Interaksjoner ved gastrointestinal absorpsjon

Et legemiddel kan påvirke gastrointestinal absorpsjon av et annet legemiddel ved å forandre gastrointestinal motilitet, ved at pH i ventrikkelen økes, ved å forårsake kompleksdannelse i gastrointestinaltraktus eller ved å påvirke bakteriefloraen i tarmen slik at absorpsjonen forandres.

Legemidler som forsinket ventrikkelenes tømning, som opioidanalgetika, antikolinerge legemidler og legemidler med antikolinerge bivirkninger (f.eks. de fleste inkontinensmidler og mange antipsykotika), vil generelt sett redusere absorpsjonshastigheten av legemidler. Dette er viktig for legemidler der en raskt innsettende effekt er

ønskelig, som f.eks. analgetika. Det spiller derimot ingen rolle ved langtidsbruk av legemidler, siden den totale mengden legemiddel som absorberes i regelen vil være den samme.

Noen legemidler er avhengig av normalt lav pH i ventrikkelen for å bli løst opp og dermed absorbert fra tarmen. De viktigste eksemplene på slike midler er noen antimykotika (bl.a. ketokonazol og itraconazol) og et utvalg proteinkinasehemmere (bl.a. bosutinib, gefitinib, ceritinib, dasatinib og erlotinib). Disse midlene får hemmet sin absorpsjon når de kombineres med protonpumpehemmere, histamin H<sub>2</sub>-antagonister eller antacida. Siden protonpumpehemmere øker pH i ventrikkelen kontinuerlig under hele behandlingsperioden, vil effekten være til stede uansett hvor lang tid det går mellom inntak av de to midlene. Alternativt kan proteinkinasehemmeren brukes sammen med en H<sub>2</sub>-antagonist, så lenge H<sub>2</sub>-antagonisten tas minst 10 timer før eller 2 timer etter proteinkinasehemmeren.

Kompleksdannelse mellom legemidler eller matvarer som inneholder to- og trevalente kationer (jern, kalsium, magnesium, aluminium eller sink) og tetrasykliner, kinoloner eller bisfosfonater kan gi redusert absorpsjon og effekt av de sistnevnte. Tetrasykliner, kinoloner og bisfosfonater bør derfor gis forskjøvet i forhold til inntak av melk, antacida, jern- og sinkpreparater.

Bakteriefloraen i tarmen vil normalt sett inaktivere visse legemidler, mens andre kan aktiveres. Ca. 10 % av befolkningen har en spesiell tarmbakterie som kan metabolisere digoksin. Ved behandling med visse antibakterielle midler (vist for makrolider og tetrasykliner) reduseres denne metabolismen. Resultatet blir en økt systemisk konsentrasjon og effekt av digoksin. Kombinasjonsbehandling med p-piller og enkelte antibakterielle midler (fremfor alt bredspektrede midler som gis peroralt) kan gi mellombldninger og ev. også nedsatt antikonsepsjonseffekt. Årsaken er at tarmbakterier normalt sett hydrolyserer inaktivt konjugert etinyløstradiol som skilles ut via gallen til fritt etinyløstradiol som dermed kan reabsorberes.

## Interaksjoner ved binding til plasmaproteiner

De fleste legemidler er bundet til plasmaproteiner. Bindingsgraden varierer fra under 10 % (f.eks. atenolol, gentamicin, kodein) til mer enn 95 % (f.eks. warfarin). Legemidler som er svake syrer (f.eks. acetylsalisylsyre og sulfonamider) bindes særlig til albumin, mens legemidler som er svake baser (f.eks. antidepressiva, betareseptorantagonister, lokalanestetika og antipsykotika) vesentlig bindes til alfa-1-surt glykoprotein (orosomukoid).

Det er et sentralt farmakologisk prinsipp at det bare er den ikke-proteinbundne (frie) konsentrasjonen av et legemiddel i plasma som står i likevekt med konsentrasjonen på virkestedet og som dermed har betydning for effekten. Konkurransen om binding til plasmaproteiner kan dermed påvirke et legemiddels effekt. En slik konkurranse kan oppstå mellom to legemidler eller mellom et legemiddel og en endogen substans som f.eks. bilirubin eller stoffer som akkumuleres ved nyre- eller leversvikt. Bare legemidler som finnes i høye konsentrasjoner i plasma vil kunne fortrenge andre legemidler som bindes til samme proteinbindingssted. For de fleste legemidler som fortrenses (såkalte lavclearancelegemidler), vil imidlertid kompensatoriske mekanismer bidra til at konsentrasjonen av fritt legemiddel ikke forandres nevneverdig. Et stort distribusjonsvolum vil også bidra til å redusere effekten av fortrenning fra plasmaproteiner. For legemidler med slike egenskaper får situasjonen derfor vanligvis ingen praktiske konsekvenser når det gjelder terapieffekt eller dosering. Derimot vil den totale legemiddelkonsentrasjonen (konsentrasjonen av fritt + bundet legemiddel) i plasma synke. Fordi det vanligvis er totalkonsentrasjonen som måles, må man ta hensyn til dette ved tolking av serumkonsentrasjonsanalyser. Det mest sentrale eksempelet på en slik situasjon er kombinasjonsbehandling med fenytoin og valproat: Valproat vil fortrenge fenytoin fra albuminbindingsstedet, noe som vil gi en lavere totalkonsentrasjon av fenytoin, men med bibeholdt fri konsentrasjon og uforandret effekt. Dermed kan man få en situasjon der den målte (total-)konsentrasjonen av fenytoin er under referanseområdet, men effekten likevel optimal. Noen laboratorier kan analysere fritt fenytoin direkte.

## Interaksjoner ved distribusjon til og fra vev

(P-gp, ABCB1) er et transportprotein som pumper legemidler ut fra organer som trenger spesiell beskyttelse mot fremmedstoffer, som hjernen, placenta og testikler. P-glykoprotein finnes også i nyretubuli, galleganger og tarm, og bidrar her til å skille ut legemidler. Digoksin, feksofenadin og dabigatran er eksempler på legemidler som er substrater for p-glykoprotein. Erytromycin, klaritromycin, ketokonazol, itraconazol, ciklosporin, dronedaron og verapamil er eksempler på legemidler som hemmer aktiviteten til p-glykoprotein. De vil dermed øke plasmakonsentrasjonen av substratene. Rifampicin, karbamazepin, johannesurt og andre generelle induktorer vil også indusere aktiviteten til p-glykoprotein, noe som vil redusere plasmakonsentrasjonen av de aktuelle substratene.

Også påvirkning av andre kan være årsak til interaksjoner. Dette gjelder bl.a. for transportproteinene organisk antiontransportør-polypeptid (OATP) 1B1 og 1B3 og brystkreftresistens-protein (BCRP, ABCG2). Foreløpig er mindre kjent om substrater, hemmere og induktorer for disse transportproteinene enn for p-glykoprotein.

## Interaksjoner ved metabolisme i leveren

Grovt sett kan legemidler deles inn i to hovedgrupper etter deres fysikalsk-kjemiske egenskaper: de fettløselige og de vannløselige. For at fettløselige legemidler skal kunne skilles ut i nyrene må de metaboliseres til mer vannløselige substanser. Denne prosessen finner hovedsakelig sted i leveren. Det viktigste enzymesystemet for legemiddelmetabolisme er cytokrom P450 (CYP)-systemet. Det består av en rekke enzymer hvorav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 er de mest sentrale i metabolismen av legemidler. Aktiviteten av enzymene er i større eller mindre grad genetisk bestemt, og for flere CYP-enzym er det vist at en del av befolkningen har en genetisk variant som medfører at enzymet er inaktivt. De viktigste er CYP2C9 (< 1 % mangler aktivt enzym), CYP2C19 (3–4 % mangler aktivt enzym) og CYP2D6 (ca. 7 % mangler aktivt enzym). De personene som mangler aktivt enzym vil få høye legemiddelkonsentrasjoner når de behandles med et legemiddel som brytes ned av det aktuelle enzymet. For CYP2D6 og CYP2C19 er det også beskrevet at noen få prosent i befolkningen har ekstra høy enzymaktivitet. Ved normal dosering får dermed disse personene lav konsentrasjon og nedsatt eller manglende effekt av legemidler som brytes ned av respektive enzym. Vær oppmerksom på at for legemidler som er inaktive i seg selv (såkalte prodrugs) og som brytes ned til aktive metabolitter via de aktuelle enzymene vil situasjonen bli omvendt: for disse vil nedsatt metabolisme føre til nedsatt produksjon av aktiv metabolitt og mangelfull effekt, mens økt metabolisme vil føre til økt produksjon av aktiv metabolitt og økt fare for bivirkninger. Dette gjelder for eksempel for kodein, tramadol og tamoksifen via CYP2D6 og for klopidogrel via CYP2C19. De nevnte genetiske variantene kan undersøkes rutinemessig ved hjelp av genotyping.

Interaksjoner oppstår når et legemiddel som påvirker aktiviteten til et av enzymene, kombineres med et annet legemiddel som brytes ned av det samme enzymet.

### *Enzymhemning*

En rekke legemidler kan hemme aktiviteten til CYP-enzymene. Noen legemidler er kraftige enzymhemmere og vil gi en betydelig økning i konsentrasjonen av de legemidlene som er substrater for samme enzym, se [Tabell 1 Legemidler som metaboliseres av eller som hemmer ulike cytokrom P450 \(CYP\)-enzym i leveren](#).

Hovedregelen er at den forhøyede konsentrasjonen gir en økt effekt av det legemidlet som har fått sin metabolisme hemmet, med risiko for bivirkninger og toksiske effekter. F.eks. vil erytromycin via en hemning av CYP3A4 redusere metabolismen av karbamazepin og simvastatin, noe som fører til forhøyede konsentrasjoner av disse midlene og økt risiko for alvorlige bivirkninger. Hvis det derimot er legemidlets metabolitter som er aktive, vil en hemning av enzymet i stedet føre til at legemiddeffekten reduseres. For eksempel vil samtidig behandling med fluoksetin eller paroksetin (som hemmer CYP2D6) og kodein redusere den smertestillende effekten av kodein, mens samtidig behandling med fluoksetin eller paroksetin og tamoksifen vil kunne gi nedsatt terapieffekt av tamoksifen ved brystkreft.

De kraftigste enzymhemmerne gir i prinsipp en irreversibel hemning av det aktuelle enzymet. Dette skyldes at legemidlet binder seg kovalent til enzymet og inaktiverer det (gjør gjerne såkalt mekanismebasert eller allosterisk hemning, på engelsk også kalt «suicide inhibition»). Enzymhemningen inntreffer da i prinsipp momentant, slik at den vil bli synlig klinisk i løpet av de første få dagene etterpå, noe avhengig av halveringstiden til det legemidlet som får sin metabolisme hemmet. Denne irreversible hemningen betyr også at det må produseres nytt funksjonelt enzym før enzymaktiviteten blir normalisert igjen. Etter at hemmeren er seponert, vil det derfor ta fra noen dager og opp til en uke før enzymaktiviteten er normalisert. Hvor langt tid det vil ta i hvert enkelt tilfelle avhenger både av halveringstiden til hemmeren og hvilket enzym som er påvirket. Dermed bør det gå noen dager fra enzymhemmeren er seponert til man justerer dosen av det legemidlet som har fått sin metabolisme hemmet, tilbake til utgangspunktet. Hvis man har seponert et legemiddel midlertidig på grunn av en kur med et legemiddel som er en kraftig enzymhemmer, for eksempel seponert simvastatin under en pågående kur med erytromycin, bør det tilsvarende måte gå 5–7 dager fra erytromycinkuren er avsluttet til man starter opp igjen med simvastatin.

Pasientens genetisk bestemte utgangsmetabolisme via et enzym er en viktig faktor for hvor kraftig en hemningsinteraksjon via det aktuelle enzymet vil bli. Dette forklarer hvorfor ulike individer som bruker et og samme legemiddel som brytes ned via et bestemt CYP-enzym og som så starter behandling med en og samme hemmer av dette enzymet, vil få helt forskjellig grad av økning i konsentrasjonen av det legemidlet som påvirkes. Hovedregelen er – i motsetning til det som kanskje er det mest intuitive – at jo lavere enzymaktivitet vedkommende har i utgangspunktet, jo mindre betydning vil en hemningsinteraksjon via dette enzymet ha.

### *Enzyminduksjon*

En rekke legemidler kan stimulere metabolismen av andre legemidler ved å øke CYP-enzymenes aktivitet. Resultatet blir da en lavere konsentrasjon med nedsatt terapeutisk effekt av det legemidlet som har fått sin metabolisme indusert. De viktigste induktorene er karbamazepin, rifampicin og naturlegemidlet johannesurt. For

en komplett liste over induktorer, se ... Det er særlig aktiviteten til CYP3A4 og CYP2C9 som stimuleres, men også til en viss grad CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C8. Effekten på CYP2C19 og CYP2D6 er liten. Et sentralt eksempel er at karbamazepin stimulerer metabolismen av p-piller, noe som kan resultere i mellomblødninger og i verste fall manglende graviditetsbeskyttelse.

Enzyminduktorer virker ved å binde seg til spesielle reseptorer i cellekjernen som stimulerer produksjon av RNA og deretter av enzymprotein. Denne prosessen tar tid. Induksjonen vil derfor gradvis bli tydeligere i løpet av de første dagene etter oppstart med induktoren og være maksimal etter 7–10 dager, alt ettersom hvilken induktor og hvilket enzym det handler om. Etter avsluttet behandling med en induktor, må dette ekstra produserte enzymet brytes ned før enzymaktiviteten er tilbake på normalt nivå igjen. Hvor lang tid dette tar, avhenger først av induktorens halveringstid og deretter av det aktuelle enzymets halveringstid. Som en tommelfingerregel kan man regne med at også dette tar en ukes tid.

Ikke bare legemidler, men også andre substanser i våre omgivelser kan påvirke aktiviteten til CYP-enzymene. Tobakksrøyk og grillet mat inneholder polysykliske aromatiske hydrokarboner som induserer aktiviteten til CYP1A2. Røykere får dermed lavere konsentrasjoner av legemidler som brytes ned av CYP1A2, slik som klorzapin, olanzapin og teofyllin, og røykere behøver derfor høyere doser av disse legemidlene for å få samme kliniske effekt som ikke-røykere. Også visse grønnsaker, som brokkoli og rosenkål, inneholder stoffer som induserer CYP1A2. Koffein er et eksempel på et stoff som hemmer CYP1A2. Grapefruktjuice inneholder substanser som hemmer aktiviteten til CYP3A4. Etter inntak av grapefruktjuice stiger konsentrasjonen av legemidler som brytes ned av CYP3A4 til dels betydelig, noe som kan medføre at det oppstår toksiske effekter som f.eks. nyreskade av ciklosporin hos pasienter som behandles med dette.

Et annet viktig system for metabolisme av legemidler er uridindifosfat-glukuronosyltransferase (UGT)-systemet. Dette enzymsystemet kobler glukuronsyre på legemidler og bidrar dermed til at de blir mer vannløselige. På samme måte som for CYP-systemet finnes det også for UGT en rekke enkeltzymer, hvorav UGT1A4 og UGT2B7 er to av de mest sentrale i metabolismen av legemidler. P-piller har en induserende effekt på mange UGT-zymer og vil dermed i større eller mindre grad redusere konsentrasjonen av legemidler som metaboliseres via dette systemet. Dette gjelder f.eks. for lamotrigin. Lamotrigindosen må anslagsvis være dobbelt så høy hos p-pillebrukere som hos ikke-p-pillebrukere for å opprettholde den terapeutiske effekten.

## Interaksjoner under renal ekskresjon

Endring i urinens pH kan påvirke ekskresjonshastigheten av en rekke legemidler og legemiddelmetabolitter. Surgjøring av urinen gir nedsatt tubulær reabsorpsjon og dermed hurtigere utskillelse av basiske substanser som f.eks. amfetamin, mens alkalisering av urinen gir hurtigere utskillelse av sure substanser som f.eks. acetylsalisylsyre. I interaksjonssammenheng er imidlertid prinsippet lite viktig.

Påvirkning av aktive tubulære sekresjonsmekanismer kan endre ekskresjonshastigheten av legemidler i nyrene. Det finnes to separate systemer for tubulær sekresjon i nyrene, ett for organiske anioner (organiske aniontransportører, OAT) og ett for organiske kationer (organiske kationtransportører, OCT). Anionsystemet skiller ut legemidler som er svake syrer mens kationsystemet skiller ut legemidler som er svake baser, se [Tabell 3 Legemidler som skilles ut via tubulær sekresjon i nyrene](#). Det finnes potensielle muligheter for interaksjoner hvis to legemidler som begge skilles ut via anionsystemet eller to legemidler som begge skilles ut via kationsystemet kombineres. Eksempler på interaksjoner med klinisk betydning er kombinasjonen probenecid – penicilliner som fører til en økt konsentrasjon av penicilliner, og kombinasjonen NSAID – metotreksat som fører til en økt konsentrasjon av metotreksat med risiko for beinmargsdepresjon.

Flere andre viktige renale interaksjoner er beskrevet. F.eks. vil kombinasjonsbehandling med litium og NSAID, ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister eller diuretika medføre at utskillelsen av litium i nyrene reduseres med fare for alvorlig litiumintoksikasjon. Årsaken er henholdsvis hemmet syntese av prostaglandiner i nyrene (NSAID), nedsatt filtrasjonstrykk i glomeruli (ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister) og påvirkning på renal ionetransport (diuretika).

### Interaksjonssøk

For aktuelle legemiddelinteraksjoner, se [Legemiddelverkets interaksjonssøk](#).

## G6.1. Tabeller

**Tabell 1** Legemidler som metaboliseres av eller som hemmer ulike cytokrom P450 (CYP)-enzymmer i leveren

| <b>Interaksjoner oppstår ved at et legemiddel som hemmer et enzym gir forhøyede plasmakonsentrasjoner av de legemidlene som metaboliseres av samme enzym, med økt risiko for bivirkninger og toksiske effekter som resultat. Interaksjoner med forhøyede plasmakonsentrasjoner kan også oppstå når to legemidler som begge metaboliseres av samme enzym kombineres. Disse interaksjonene er som regel langt mindre uttalte enn interaksjonene med en hemmer.</b> |   |   |
|--|---|---|
| Enzym  | Legemidler som metaboliseres  | Legemidler som hemmer   |
| CYP1A2   | agomelatin, anagrelid, asenapin, bendamustin, duloksetin, klozapin, koffein, leflunomid b, loksapin, meksiletin, melatonin, olanzapin, pifrenidon, pomalidomid, rasagilin, riluzol, roflumilast, ropinirol, ropivakain, tasimelteon, teofyllin, tizanidin, zolmitriptan   | ciprofloksacina, fluvoksamin, meksiletina, vemurafenib  |
| CYP2B6   | alfentanil, artemisinin, bupropion, efavirenz, ifosfamid, ketamin, metadon, nevirapin, propofol, selegilin, syklofosfamidb, tramadolb   | klopidogrela, tiklopidina   |
| CYP2C8   | amiodaron, dasabuvir, enzalutamid, klorokin, montelukast, paklitaxel, pioglitazon, repaglinid, tukatinib, seleksipag  | deferasiroksa, gemfibrozil, klopidogrel, selperkatina, teriflunomid, trimetoprima   |
| CYP2C9   | avatrombopag, celekoksib, fenytoin, fluvastatin, fosfenytoin, glibenklamid, glimepirid, glipizid, ibuprofen, irbesartan, lesinurad, losartanb, meloksikam, mikonazol, nateglinid, piroksikam, rosuvastatin, siponimod, tetrahydrocannabinol, torasemid, warfarin  | amiodarona, capecitabina, flukonazola, fluorouracila, fluvoksamina, gemcitabina, mikonazolaa,e, noskapina, sitaksentana, sulfametoksazola, tegafura, vorikonazola   |
| CYP2C19  | amitriptylin, brivaracetam, celekoksib, citalopram, diazepam, escitalopram, esomeprazol, karisoprodol, klobazamf, klomipramin, klopidogrelb, lansoprazol, moklobemid, omeprazol, pantoprazol, proguanilb, propranolol, rosiglitazon, sertralin, sulfametoksazol, vorikonazol  | esomeprazola, flukonazol, fluvoksamin, lansoprazola, moklobemida, omeprazola, tiklopidin, vorikonazola  |
| CYP2D6   | amitriptylin, aripiprazol, atomoksetin, brekspiprazol, darifenacin, doksepin, donepezil, eliglustat, fesoterodin, flekainid, fluoksetin, fluvoksamin, haloperidol, hydrokodon, karvedilol, klomipramin, kodeinb, meksiletin, metoprolol, mianserin, nortriptylin, ondansetron, palonosetron, paroksetin, perfenazin, risperidon, sertindol, tamoksifenb, tetrabenazin, timolol, tolterodin, tramadolb, tropisetron, venlafaksin, vortioksetin, zukloptexol  | abiraterona, bupropion, cinacalcet, dakomitinib, duloksetina, fluoksetin, levomepromazina, metadona, mirabegrona, paroksetin, terbinafin  |
| CYP3A4   | <p><b>A-B</b> aksitinib, alfentanil, alfuzosin, alprazolam, amiodaron, amlodipin, amprenavir, apremilast, aprepitant, aripiprazol, atazanavir, atorvastatin, avanafil, avatrombopag, bedakvilin, biktegravir, bortezomib, bosentan, bosutinib, bromokriptin, brekspiprazol, budesonid, buprenorfin, buspiron</p> <p><b>C-D</b> cannabidiol, ceritinib, ciklesonid, ciklosporin, cinacalcet, daklatasvir, dabrafenib, darifenacin, darunavir, dasatinib, deksametason, dienogest, diltiazem, docetaxel, dronedaron, dutasterid</p> <p><b>E-F</b> ebastin, elbasvir, eletriptan, eliglustat, eplerenon, ergotamin, erlotinib, erytromycin, eszopiklon, etinyløstradiol, etravirin, everolimus, fedratinib, felodipin, fentanyl, fesoterodin, flutikason, fosamprenavir, fostemsavir</p> | aprepitantc, atazanavir, boceprevir, diltiazem, dronedarona, erytromycin, flukonazold, idelalisib, imatiniba, itrakonazol, ketokonazol, klaritromycin, kobicistat, krizotinib, mikonazola,e,netupitant, nilotinib, posakonazol, ribosikliba, ritonavir, verapamil, vorikonazol, |

| <b>Interaksjoner oppstår ved at et legemiddel som hemmer et enzym gir forhøyede plasmakonsentrasjoner av de legemidlene som metaboliseres av samme enzym, med økt risiko for bivirkninger og toksiske effekter som resultat. Interaksjoner med forhøyede plasmakonsentrasjoner kan også oppstå når to legemidler som begge metaboliseres av samme enzym kombineres. Disse interaksjonene er som regel langt mindre uttalte enn interaksjonene med en hemmer.</b> |  |                       |
|--|--|-----------------------|
| Enzym  | Legemidler som metaboliseres   | Legemidler som hemmer |
|  | <p><b>G-J</b> gefitinib, gilteritinib, grazoprevir, guanfacin, haloperidol, ibrutinib, imatinib, indinavir, irinotekan, isradipin, itraconazol, ivabradin, ivakaftor</p> <p><b>K-L</b> kabazitaxel, kabergolin, kabozantinib, karbamazepin, kariprazin, ketamin, ketokonazol, klaritromycin, klobazam, kobimetinib, kolkisin, krizotinib, kvetiapin, lapatinib, lerkanidipin, lomitapid, loperamid, lopinavir, loratadin, lovastatin, lurasidon</p> <p><b>M-N</b> maraviroc, metadon, metylprednisolon, midazolam, midostaurin, naloksegol, nelfinavir, nevirapin, nifedipin, nilotinib, nimodipin</p> <p><b>O-Q</b> oksybutynin, oksykodon, osimertinib, paklitaxel, palbociklib, panobinostat, pazopanib, posakonazol, prednisolon, prednisonb</p> <p><b>R-S</b> ranolazin, reboksetin, regorafenib, ribosiklib, rifampicin, rilpivirin, riociguat, risperidon, ritonavir, rolapitant, ruxolitinib, sakinavir, saksagliptin, salmeterol, selperkatib, sertindol, sertralín, sildenafil, simeprevir, simvastatin, sirolimus, solifenacin, sonidegib, stiripentol, sunitinib</p> <p><b>T-U</b> tadalafil, takrolimus, tamsulosin, telaprevir, temsirolimus, ticagrelor, tipranavir, tolvaptan, toremifen, trabektedin, ulipristal, upadacitinib</p> <p><b>V-W</b> vandetanib, vardenafil, venetoklaks, verapamil, vinblastin, vinflunin, vinkristin, vinorelbin, voksilaprevir, vorapaksar, vorikonazol</p> <p><b>X-Z</b> ziprasidon, zolpidem, zopiklon</p> |                       |
|  | <p>a) Moderat til svak hemning</p> <p>b) Substansen er en såkalt prodrug, dvs. at legemidlet er inaktivt i seg selv, mens det er en metabolitt som står for effekten. En hemning av legemidlets metabolisme vil dermed kunne gi en redusert klinisk effekt</p> <p>c) Aprepitant er en hemmer ved korttidsbehandling, men en induktor ved behandlingstider utover ca. 1 uke</p> <p>d) Gjelder dosering av flukonazol oftere enn en gang per uke, og ikke ved engangsbruk av flukonazol</p> <p>e) Svak hemning ved lokal bruk</p> <p>f) Gjelder den aktive metabolitten N-desmetylklobazam</p>   |                       |

**Tabell 2** Legemidler som induserer CYP-enzymmer

| <b>Det er særlig aktiviteten til CYP3A4 og CYP2C9 som stimuleres, men også til en viss grad CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C8. Effekten på CYP2C19 og CYP2D6 er liten. I tillegg kan også induktorene øke aktiviteten til transportproteiner som p-glykoprotein</b> |                     |                  |
|--|---------------------|------------------|
| Sterke induktorer  | Moderate induktorer | Svake induktorer |
| Apalutamid   | Bosentan            | Aprepitant       |
| Enzalutamid  | Dabrafenib          | Eslikarbazepin   |
| Fenobarbital   | Efavirenz           | Etravirin        |

| <b>Det er særlig aktiviteten til CYP3A4 og CYP2C9 som stimuleres, men også til en viss grad CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C8. Effekten på CYP2C19 og CYP2D6 er liten. I tillegg kan også induktorene øke aktiviteten til transportproteiner som p-glykoprotein</b> |                            |                         |
|--|----------------------------|-------------------------|
| <b>Sterke induktorer</b>   | <b>Moderate induktorer</b> | <b>Svake induktorer</b> |
| Fenytoin   | Johannesurt                | Modafinil               |
| Karbamazepin   | Lumakaftor                 | Okskarbazepin           |
| Mitotan  | Nevirapin                  | Rufinamid               |
| Rifampicin   |                            | Tipranavir              |

**Tabell 3** Legemidler som skilles ut via tubulær sekresjon i nyrene

| <b>Interaksjoner kan oppstå, men trenger ikke nødvendigvis oppstå, mellom legemidler som skilles ut via samme transportsystem</b> |   |
|---|---|
| <b>Legemidler (svake syrer) som skilles ut via anionsystemet</b>  | <b>Legemidler (svake baser) som skilles ut via kationsystemet</b> |
| Acetylsalisylsyre (salisylat)   | Amilorid  |
| Aciklovir   | Cimetidin   |
| Cefalosporiner  | Digoksin  |
| Feksofenadin  | Fampridin   |
| Furosemid   | Lamivudin   |
| Ganciklovir   | Metformin   |
| Kinoloner   | Prokainamid   |
| Meropenem   | Trimetoprim   |
| Metotreksat   |   |
| NSAID   |   |
| Oseltamivir   |   |
| Penicilliner  |   |
| Probenecid  |   |
| Sulfametoksazol   |   |
| Zidovudin   |   |

## G6.2. Kilder

### Interaksjoner

Preson CL. Stockley's drug interactions. 12. utgave. London: Pharmaceutical Press, 2019.

Spigset O, Molden E. Cytokrom P-450 3A4 – kroppens viktigste arena for legemiddelinteraksjoner. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 2832-5.

Molden E, Spigset O. Frukt og bær - interaksjoner med legemidler. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 3218-20.

Molden E, Spigset O. Tobakksrøyking og interaksjoner med legemidler. Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129: 632-3.