

## BILAGA 1. JÄMFÖRELSE MELLAN INTERAKTIONSMODULEN I EES OCH SFINX

EGENSKAPER	SFINX	EES	Kommentar
<p><b>Analysnivå</b></p>	<p>Substans</p> <p>Hänsyn tas till läkemedelsform för att vid lokal behandling undvika interaktioner som enbart är relevanta vid systemetiskt bruk (dvs när läkemedlet tillförs oralt, via injektion eller på annat sätt för att spridas till målorganet via blodet)</p> <p>Systemet tar även i viss utsträckning hänsyn till ”total dos” av substansen som hamnar i patienten. Ett sådant mycket vanligt exempel är skillnad mellan låg dos ASA för profylax mot tromboemboliska sjukdomar och ASA i hög dos som inflammationshämmande och/eller smärtlindrande som skiljer sig åt i sitt indikationsområde.</p>	<p>Substansgrupp och delvis substanser</p> <p>Hänsyn tas till läkemedelsform för att vid lokal behandling undvika interaktioner som enbart är relevanta vid systemiskt bruk (dvs när läkemedlet tillförs oralt, via injektion eller på annat sätt för att spridas till målorganet via blodet)</p> <p>Systemet tar i viss utsträckning hänsyn till läkemedelsstyrka.</p>	<p>För EES gäller att substansgrupper bildas på indikationsnivå. Interaktionsegenskaper är ofta substansspecifika och frångår indikationsområdet, vilket gör analys på gruppnivå mindre lämpligt.</p> <p>I EES är interaktionstexterna oftast skrivna på gruppnivå vilket betyder att alla läkemedel i läkemedelsgruppen kommer att klassificeras med interaktionen.</p> <p>Eftersom graden av interaktion kan vara dosberoende, skulle ett optimalt interaktionsstöd helst ta läkemedelsdosering med i beräkningen för att ge varningarna. Detta är bara möjligt om doseringsinformationen levereras på ett strukturerat sätt från journalsystem och skulle innebära en enorm förbättring för användning av beslutssystem.</p>
<p><b>Interaktion läkemedel - läkemedel</b></p>	<p>Ja</p>	<p>Ja</p>	

<b>EGENSKAPER</b>	<b>SFINX</b>	<b>EES</b>	<b>Kommentar</b>
Täckningsgrad	Läkemedel - Alla substanser registrerade i Sverige och Finland  Många licensläkemedel  Vissa naturläkemedel	Svenska läkemedel mappade mot motsvarande läkemedel på amerikanska marknaden  <ul style="list-style-type: none"> <li>- 71% av de svenska läkemedlen har en exakt motsvarighet USA medan det saknas en direkt motsvarighet för 29%</li> <li>- 22% av de svenska läkemedlen mappas därför mot ett amerikanskt läkemedel med annan styrka, beredningsform eller substans</li> <li>- Medan det för 7% saknas helt amerikansk motsvarighet</li> </ul>	Det är inte helt ovanligt att substanser som godkänts inom EU ännu ej är godkända och marknadsförda i USA då den amerikanska registreringsmyndigheten har ett delvis annorlunda förfarande än de europeiska motsvarigheterna. Då det ofta rör nya substanser är det särskilt problematiskt då förskrivare sannolikt har störst behov av kunskapsstöd kring interaktioner kring nya läkemedel och t ex licensläkemedel. Detta gäller både den läkare som initierar behandlingen med ett sådant nytt läkemedel och andra förskrivare som i andra situationer ordinerar läkemedel som interagerar med det nya läkemedlet.  För 9783 NPL id (dvs ett enskilda läkemedel) som gåtts igenom för EES fram till den 29 april 2011 var 9110 mappade mot en amerikansk produkt och 673 var omappade. Eftersom EES utvecklats för att i första hand analysera de läkemedel som finns i Receptdepån har inte naturläkemedel lagts in .  Om det saknas ett amerikanskt preparat med samma aktiva substans som det aktuella svenska läkemedlet, kommer det - även om det finns ett flertal interaktioner - inte att bli någon varning i EES

EGENSKAPER	SFINX	EES	Kommentar
<p>Exempel: Paroxetin-Metoprolol</p> <p>Två vanliga läkemedel i Sverige</p>	<p>Paroxetin – Metoprolol är en C3 interaktion</p> <p><b>Medicinsk konsekvens</b> Paroxetin kan öka plasmakoncentrationen av metoprolol vilket kan leda till ökad betablockad med hypotension och bradykardi som följd.</p> <p><b>Rekommendation</b> Noggrann monitorering av blodtryck och hjärtfrekvens rekommenderas. Dosen metoprolol kan behöva justeras. Överväg användning av citalopram, escitalopram eller sertralin istället för paroxetin.</p> <p><b>Mechanism</b> Inhibition of CYP2D6 catalysed metabolism of metoprolol by paroxetine.</p>	<p>Interaktionsvarning saknas för Paroxetin – Metoprolol</p>	
<p>Uppdatering av läkemedelssortimentet</p>	<p>Månadsvis</p>	<p>Var 14 dag</p>	
<p>Uppdatering av kunskapsinnehållet</p>	<p>1 gång var tredje månad</p>	<p>1 gång i månaden</p>	
<p>Källor</p>	<p>Pubmed, Hansten &amp; Horn, Drugline, Micromedex, Stockley Drug Interactions, EMA-EPAR, SPC, Pharmaca Fennica, Stockley herbal medicines database.</p>	<p>First Databank, Label information. (amerikansk motsvarighet till svenska SPC), SFINX (<a href="http://www.janusinfo.se">www.janusinfo.se</a>), Stockley Drug Interactions, Micromedex, Pubmed</p>	

<b>EGENSKAPER</b>	<b>SFINX</b>	<b>EES</b>	<b>Kommentar</b>
<b>Läkemedel - livsmedel</b>	Vissa livsmedel	Nej	
<b>Läkemedel - alkohol</b>	Ja	Nej	
<b>Läkemedel - rökning</b>	Ja	Nej	
<b>Interaktionstyper</b>	Farmakokinetiska interaktioner och vissa farmakodynamiska interaktioner	Farmakokinetiska interaktioner och vissa farmakodynamiska interaktioner	
<b>Referenshantering</b>	Källhänvisning i texten, direktlänk till PubMed. 6986 referenser (februari 2011)	Ingen källhänvisning i texten, endast referenslista	
<b>Kvalitetssäkring</b>	Standardiserade och dokumenterade arbetsprocesser (SOP) t ex a: Regler för litteratursökning och referenshantering - texterna skriva av farmaceut eller läkare och godkända av specialist i klinisk farmakologi.	Arbetsprocesserna är standardiserade (SOP). Medcos kliniska team och svensk klinisk referensgrupp svarar för kvalitetssäkringen	
<b>Klassificering och gradering av interaktionens allvarlighetsgrad</b>	A-D för allvarlighetsgrad  0-4 för dokumentationsgrad	1-3 för allvarlighetsgrad - 1 = contraindicated, - 2 = severe, - 3 = moderate	SFINX gradering är svensk praxis sedan början av 1970-talet.
<b>Diskriminering av signalbrus</b>	Ja	Nej	
<b>Användarrelevans</b>	Rekommendation till handläggning	Innehåller rekommendation till handläggning (engelsk text)	För EES gäller att rekommendationen är skriven i USA och kan ej anpassas till svensk sjukvårdstradition i de fall det är önskvärt
<b>Ej bedömda läkemedel</b>	Information om att läkemedlet ej är bedömt visas i gränssnittet för SFINX i Janusfönstret.	För de 7% av de svenska läkemedlen som helt saknar amerikansk motsvarighet ges information i gränssnittet med uttrycket "Ej granskade läkemedel".	Utebliven signal kan betyda att det inte finns en interaktion eller att det läkemedlet inte har genomgått en klinisk bedömning.
<b>Språk</b>	Svenska och engelska; de viktigaste meddelande på svenska.	Svenska och engelska	

<b>EGENSKAPER</b>	<b>SFINX</b>	<b>EES</b>	<b>Kommentar</b>
<b>Databasens storlek</b>	12303 parvisa interaktioner (februari 2011)		Det går inte att göra en direkt rättvisande jämförelse då interaktionerna i EES är på gruppnivå. Det kan betyda att en interaktionstext i EES kan var knuten till t.ex. 50 interaktionspar.
<b>Användare - vård</b>	Webbtjänsten Janusfönster är integrerat i 6 journalsystem. 28 000 aktiva användare i Sverige.  Webbapplikation via Janusinfo har 20 000 aktiva användare varav 12 480 är sjukvårdspersonal (läkare/sjuksköterskor) i maj 2011  SFINX via SIL	Pilot sedan oktober 2010 på 4 akutmottagningsavdelningar som webbapplikation. Finns som tjänst hos Apotekens Service och möjligt för journalsystem att integrera	
<b>Användare apotek</b>	Inte integrerat i expeditionssystemen på apotek.  Webbapplikation via Janusinfo hade 1451 aktiva användare från svenska apotek i maj 2011	Integrerat i expeditionssystemen på apotek.  450 apotek använder EES aktivt.	
<b>Annan åtkomst</b>	<a href="http://www.janusinfo.se">www.janusinfo.se</a> övriga aktiva användare är patienter ca 1000, övriga ca 5000 användare är från, läkemedelsindustrin, statliga myndigheter, forskare, medicinska tekniska industrin etc	Nej	

## Presentation mot användaren - SFINX

Presentationen av interaktionsvarningen i SFINX systemet visas i det sk Janusfönstret som en färgsymbol på en interaktionsknapp men kan också användas helt integrerat i journalsystemet och använda dess gränssnitt. Här betyder en t ex röd färgsignal en interaktion med allvarlighetsgrad D enligt klassificeringen ovan.

Genom att klicka på knappen får man se vilka substanser (och läkemedel) interagerar med varandra. Det finns också möjlighet att titta på alla interaktioner ett läkemedel kan ha. Den funktionaliteten är användbar om man måste leta efter ett annat läkemedel som inte interagerar med de befintliga läkemedlen på patientens lista. Den huvudsakliga informationen till användaren är på svenska, dvs kategorierna medicinsk konsekvens och inom svensk sjukvård förankrade rekommendationer kring hur interaktionen bör hanteras. Sedan kan man klicka vidare för att se information kring mekanism och bakgrund och referenser på engelska. Nedan visas ett exempel.

Klassificering	naproxen	furosemid
C4	Enteral eller Parenteral	Enteral eller Parenteral

### Medicinsk konsekvens

Effekten av loopdiuretika kan försämrats vid samtidig behandling med NSAID. Minskad diures och försämring av hjärtsvikt har rapporterats vid samtidig behandling.

## Presentation mot användaren - EES

När en interaktionsvarning presenteras i EES kommer en kort text om vilken konsekvens interaktionen kan få. "Inbound drug" betyder det nya läkemedlet och "history drug" det läkemedel som patienten redan använder.

Första presentation är en standard text på svenska där det framgår om det är en allvarlig interaktion (S1) eller en interaktion (S2 + S3) som är mindre allvarlig enligt EES klassificeringssystem (se ovan). Sedan kommer standardfrasen för den förväntade effekten av interaktionen mellan det använda läkemedlet och det nya läkemedlet enligt tabellen nedan och kan då vara ett av nedanstående alternativ:

får ökad effekt vid samtidig behandling med  
får minskad effekt vid samtidig behandling med  
ger ökad risk för biverkningar vid samtidig behandling med  
ger ökad risk för biverkningar vid samtidig behandling med  
ger ökad risk för biverkningar vid samtidig behandling med  
ger ökad effekt av  
minskar effekten av  
ger ökad risk för biverkningar vid samtidig behandling med  
ger ökad risk för biverkningar vid samtidig behandling med  
ger ökad risk för biverkningar vid samtidig behandling med

Efter denna information kan man klicka sig vidare till en monografitext som är på engelska. Där framgår klassificeringen. Nedan ges ett exempel:

MONOGRAPH TITLE: NSAIDs/Loop Diuretics

SEVERITY LEVEL: 3-Moderate Interaction: Assess the risk to the patient and take action as needed.

**Rekommendation**

Noggrann monitorering av blodtryck, vikt samt diures rekommenderas vid samtidig administrering. Diuretikadosen kan behöva justeras. För behandling av hypertoni överväg användning med kalciumflödeshämmare vars effekt ej påverkas av NSAID.

**Mechanism**

Not established. Possibly the inhibition of renal prostaglandin synthesis, decreased natriuresis, and disturbance in the chloride delivery to the distal tubule by NSAIDs.

**Background**

Indometacin has been observed to neutralise the antihypertensive effect of furosemide in patients with essential hypertension, and significant reduction in natriuresis was seen (1). Indometacin was found to reduce furosemide induced urinary output by 53 %, and excretion of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, and Cl<sup>-</sup> decreased by 64 %, 49 %, and 62 %, respectively, in patients with congestive heart failure (2). A study found a reduction of 25 % in bumetanide induced urine output, and in Na<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> excretion caused by indometacin (3). Indometacin also reduces the natriuretic response to torasemide in humans (21).

Naproxen caused a 50 % reduction in furosemide induced urine volume in patients with cardiac heart failure in a single dose study (4).

Aspirin 640 mg four times a day was observed to reduce bumetanide induced 24-hour urinary output by 18 % in eight healthy subjects (5).

Furosemide induced excretion of sodium was found to decrease by 38 % in patients with heart failure and cirrhosis when given diclofenac 150 mg/day (6).

Other studies with healthy subjects or patients, including case reports, have shown that diflunisal (6,7), fluriprofen (8,9), ibuprofen (10,11,20), ketoprofen (12), ketorolac (11), piroxicam (11), sulindac (11,13,20), tolfenamic acid (11), and lornoxicam (14) may have neutralising effect on the therapeutic response of loop-diuretics.

**MECHANISM OF ACTION:** During concurrent administration of a loop diuretic and a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID), patients may retain sodium as a result of NSAID-induced prostaglandin inhibition.

**CLINICAL EFFECTS:** The pharmacological effects of loop diuretics may be decreased reducing their antihypertensive and diuretic actions.

**PREDISPOSING FACTORS:** None determined.

**PATIENT MANAGEMENT:** Monitor patients for a decrease in the effects of the loop diuretic. It may be necessary to administer a higher dose of the diuretic or an alternative antiinflammatory agent.

**DISCUSSION:** Administration of indomethacin alone has been reported to decrease sodium excretion and increase blood pressure. In patients receiving a loop diuretic (e.g., bumetanide, furosemide), these effects interfere with clinical management. Several NSAIDs have been shown to interact with loop diuretics interfering with the pharmacological effects of the diuretic. In volunteers on sodium restricted diets, ibuprofen and indomethacin inhibited furosemide diuresis.

Meloxicam (15), metamizole (16), and paracetamol (17) have not been observed to interfere furosemid-induced diuresis and natriuresis in studies done with healthy volunteers. Tenoxicam showed no effect on furesis therapeutic response in patients with mild heart insufficiency (18) and meloxicam had no significant effect on furosemide pharmacodynamics in patients with compensated chronic heart failure (22).

However, a study in a base cohort of 10 519 elderly patients who were recipients of diuretics and NSAIDs found an overall increased risk for hospitalisation for congestive heart failure (CHF) during periods of concomitant use of diuretics and NSAIDs compared with use of diuretics only (adjusted relative risk, 1.8; 95 % confidence interval, 1.4-2.4). Use of loop-diuretics (including combinations with potassium-sparing diuretics) showed similar risk for hospitalisation (adjusted relative risk, 1.7; 95 % CI, 1.1-2.5). Majority of the hospitalisations for CHF occurred within 30 days of the onset of NSAID therapy. The NSAIDs most often used in the study population were diclophenac (38.2 % of the NSAID prescriptions), ibuprofen (33.1 %), naproxen (10.4 %), and incometacin (8.1 %). Authors found no significant differences in the risk for hospitalisation for CHF among the different NSAIDs, which refers to class effect. No clear NSAID dose-response relationship was observed (19).