

Michael Wolzt

Klinische Pharmakologie
AKH Wien

Arzneimittel- Interaktionen in der Inneren Medizin

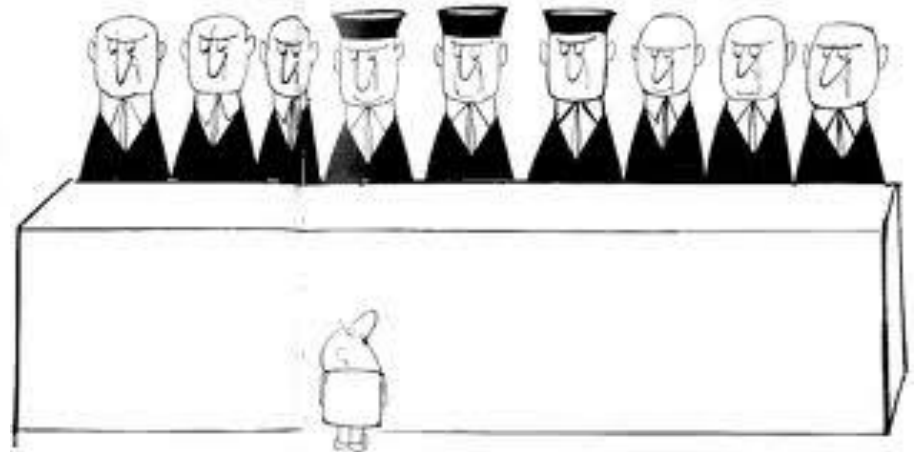
Häufigste UAW

- Blutungskomplikationen
- Elektrolyt-Stoffwechsel (Hyponatriämie; Hypokaliämie)
- Bradykardie



Hauptschuldige von Nebenwirkungen

- Diuretika
- Vitamin K Antagonisten und DOAK
- NSAR
- Antiarrhythmika
- Plättchenhemmer
- Psychotrope Substanzen, SSRI



Faktoren für Non-Adhärenz

Anzahl der Arzneimittel

Komplexer oder sich ändernder Einnahmezeitplan

Nebenwirkungen

Verwirrung bei Inhaltsstoff - Handelsname (Generika!)

Schwierigkeiten beim Öffnen der Verpackung

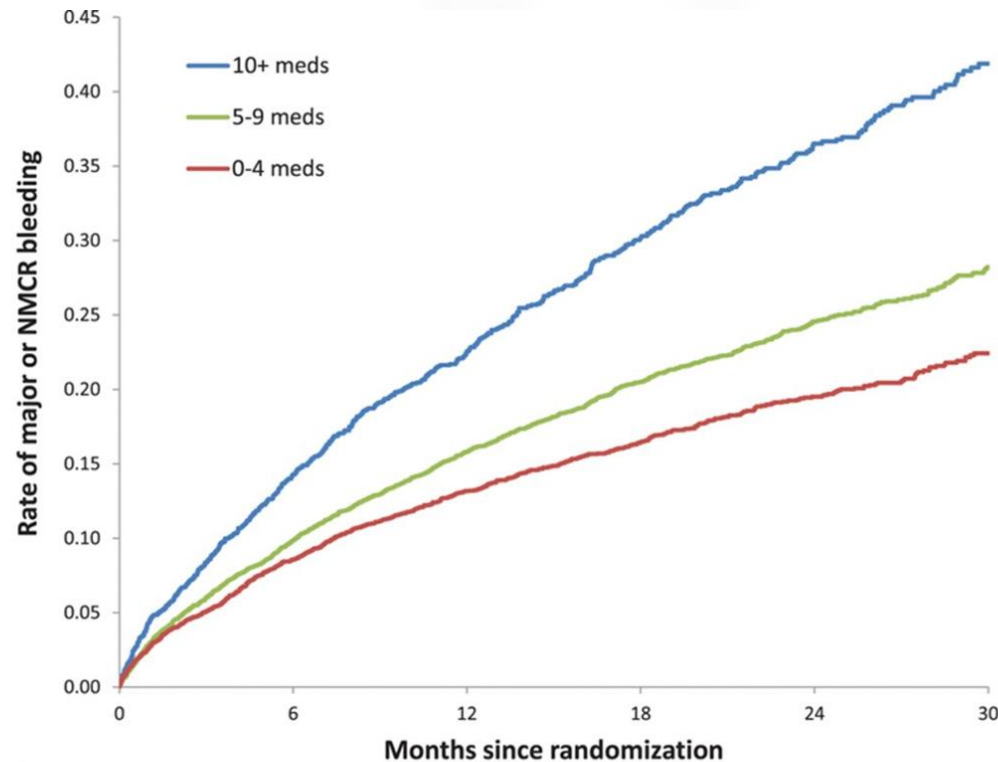
Teure Medikamente (Chefarztbewilligung)

Unangenehme Applikation (rektal, vaginal, s.c.)

Wechselwirkungen: siehe Fachinformation

- Abschnitt 4.4
„Besondere Warnhinweise und
Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“
- Abschnitt 4.5
„Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
und sonstige Wechselwirkungen“

Blutungen unter Rivaroxaban oder Warfarin und # Co-Medikamente



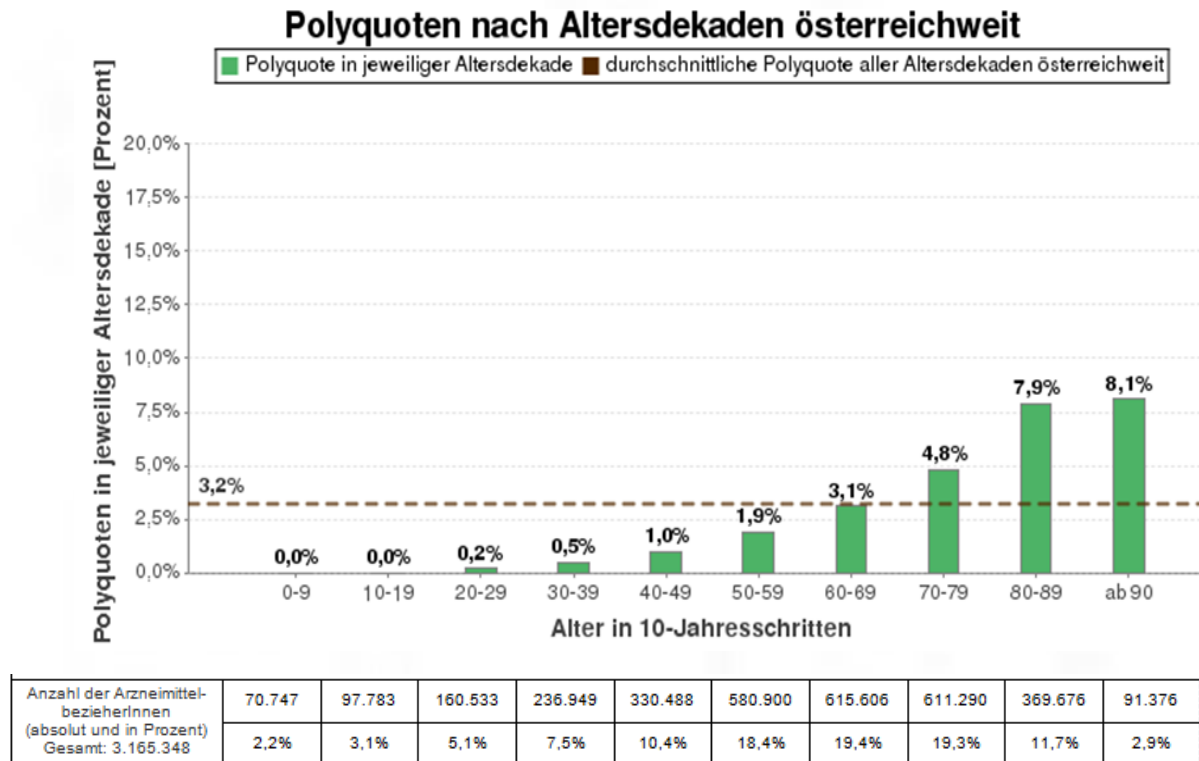
Number at risk

	0	6	12	18	24	30
0-4	5073	4081	3602	2487	1387	550
5-9	7296	5838	5011	3428	1928	730
10+	1867	1421	1160	789	471	229

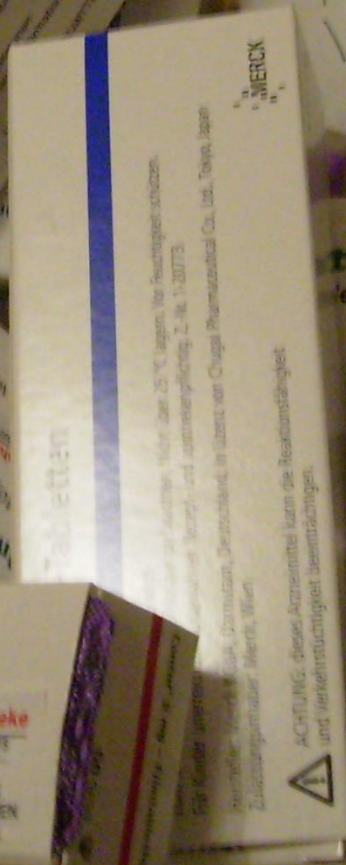
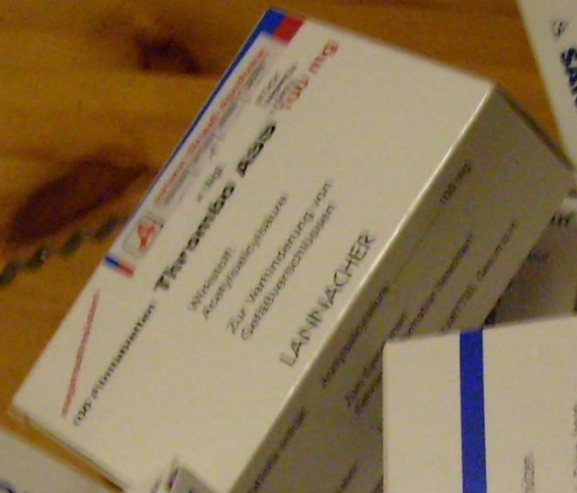
Der wichtigste Risikofaktor für
Arzneimittel-Nebenwirkungen ist die
ANZAHL der Medikamente



„Polyquote“ im 2Q19 (Anteil Pat mit ≥ 10 Med)



Quelle: Ordinationsbezogene Auswertung der Krankenversicherungsträger 2019







Faustregel 1

- Teilen nur bei **Bruchrille**
- Ist auf der Packung ausgewiesen
- Sonst im Beipacktext lesen, ob **zermahlen zulässig** ist – dann ist es Teilen auch.



♂, 1969, DM1, HbA1c 7%, RR, ADHS, Asthma

Medikament	Dosierung
DULOXEHEXAL MSR HKPS 30MG	1-0-0-0
RITALIN LA KPS 10MG	1-0-0-0
FORXIGA FTBL 10MG	1/2-0-0-0
APIDRA 100E/ML SOL 3ML	ca 8 x tgl täglich. 35IE-45 IE pro Tag
LANTUS 100E/ML SOL 3ML	2 x 10 IE
BLOPRESS TBL 32MG	1-0-1-0
SPIROBENE TBL 50MG	1/2-0-0-0
EZEROSU FTBL 10/40MG	0-0-1-0
Coenzym Q 10 7mg	0-0-1-0
Pregabalin Zentiva k.s. 50 mg - Hartkapseln	1-0-0-0
Cerebrokan 80 mg	1-0-0-0
Direktan 100 mg - Kautabletten	bei Bedarf
EMGECARD FTBL 2,5MMOL	4 x tgl
LOSEC MSR KPS 10MG	1-2 x tgl
Xyzall 5 mg - Filmtabletten	0-0-1-0
SINGULAIR FTBL 10MG	1-0-0-0

Medikament	Dosierung
ALVESCO DOSAER 160MCG	1-0-0-0
SULTANOL DISKUS 0,2MG	1 Hb bis 4 x tgl
Oleovit D3 Tropfen	6-0-0-0
Rhodiola Root	1 x tgl
MEXALEN TBL 500MG	bis 3 x tgl bei Schmerzen, sparsam!
NOMEXOR TBL 5MG	0-0-1/4-0
TRITACE TBL 10MG	1-0-1/2-0

div. Supplements	
	Oleovit
	L-Thyrosin
	Resveratrol
	Vitamin E
	Chondroitin
	Glucosamin
	Zink
	DHEA
	Pregnenolone
	Glucosamin
	Lithium Orotate
	Heliocare
	Rhodiola Root

♂, 1969, DM1, HbA1c 7%, RR, ADHS, Asthma

Medikament	Dosierung
DULOXEHEXAL MSR HKPS 30MG	1-0-0-0
RITALIN LA KPS 10MG	1-0-0-0
FORXIGA FTBL 10MG	1/2-0-0-0
APIDRA 100E/ML SOL 3ML	ca 8 x tgl täglich, 35IE-45 IE
LANTUS 100E/ML SOL 3ML	2 x 10 IE
BLOPRESS TBL 32MG	1-0-1-0
SPIROBENE TBL 50MG	1/2-0-0-0
EZEROSU FTBL 10/40MG	0-0-1-0
Coenzym Q 10 7mg	0-0-1-0
Pregabalin Zentiva k.s. 50 mg - Hartkapseln	1-0-0-0
Cerebrokan 80 mg	1-0-0-0
Direktan 100 mg - Kautabletten	bei Bedarf
EMGECARD FTBL 2,5MMOL	4 x tgl
LOSEC MSR KPS 10MG	1-2 x tgl
Xyzall 5 mg - Filmtabletten	0-0-1-0
SINGULAIR FTBL 10MG	1-0-0-0

Medikament	Dosierung
ALVESCO DOSAER 160MCG	1-0-0-0
	1 Hb bis 4 x tgl
	6-0-0-0
	1 x tgl
MEXALEN TBL 500MG	bis 3 x tgl bei Schmerzen, sparsam!
NOMEXOR TBL 5MG	0-0-1/4-0
TRITACE TBL 10MG	1-0-1/2-0

Keine Zulassung
(Ketoazidose Risiko)

DDI (CV AE↑)

♂, 1969, DM1, HbA1c 7%, RR, ADHS, Asthma

Medikament	Dosierung
DULOXEHEXAL MSR HKPS 30MG	1-0-0-0
RITALIN LA KPS 10MG	1-0-0-0
FORXIGA FTBL 10MG	1/2-0-0-0
APIDRA 100E/ML SOL 3ML	ca 8 x tgl täglich, 35IE-45 IE pro Tag
LANTUS 100E/ML SOL 3ML	2 x 10 IE
BLOPRESS TBL 32MG	1-0-1-0
SPIROBENE TBL 50MG	1/2-0-0-0
EZEROSU FTBL 10/40MG	0-0-1-0
Coenzym Q 10 7mg	0-0-1-0
Pregabalin Zentiva k.s. 50 mg - Hartkapseln	1-0-0-0
Cerebrokan 80 mg	1-0-0-0
Direktan 100 mg - Kautabletten	bei Bedarf
EMGECARD FTBL 2,5MMOL	4 x tgl
LOSEC MSR KPS 10MG	1-2 x tgl
Xyzall 5 mg - Filmtabletten	0-0-1-0
SINGULAIR FTBL 10MG	1-0-0-0

Medikament	Dosierung
ALVESCO DOSAER 160MCG	1-0-0-0
SULTANOL DISKUS 0,2MG	1 Hb bis 4 x tgl
Oleovit D3 Tropfen	6-0-0-0
Rhodiola Root	1 x tgl
MEXALEN TBL 500MG	bis 3 x tgl bei Schmerzen, sparsam!
NOMEXOR TBL 5MG	0-0-1/4-0
TRITACE TBL 10MG	1-0-1/2-0

Interaktionen

- Veränderung der Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik durch Co-Medikation möglich
- Nachteilig wenn:
 - therapeutische Effekte nicht einsetzen
 - neue Nebenwirkungen erscheinen
 - Nebenwirkungen häufiger oder schwerwiegender auftreten

Faustregel 2

- Medikamente mit **geringer therapeutischer Breite** beachten
- Im Zweifel und **Akutfall** nicht-essenzielle Arzneimittel (=prophylaktische Medikamente) **pausieren**, aber möglichen **Rebound** bedenken
- Bei Versuch der # Reduktion: **Therapie vor Prophylaxe**

Narrow therapeutic index drugs

Renally Cleared		Metabolised	
Aminoglycosides	amikacin gentamicin	Anticoagulants	warfarin (<i>INR</i>)*
Glycopeptides	vancomycin	Anticonvulsants	lamotrigine phenytoin
Other	digoxin lithium morphine 6-glucuronide	Cardiac drugs	amiodarone perhexiline
		Hormones	insulin (<i>glucose</i>)* thyroxine (<i>TSH</i>)*
		Immunosuppressants	mycophenolate tacrolimus

**items in brackets represent recommended biomarker for dose titration.*

Doses of these and other narrow therapeutic index drugs should be based on clinical response, biomarkers of effect and/or drug concentrations; empirical dose estimates are not sufficiently robust. Note that these are examples only and that this is not a comprehensive list.

Drug Safety - Therapeutic Index

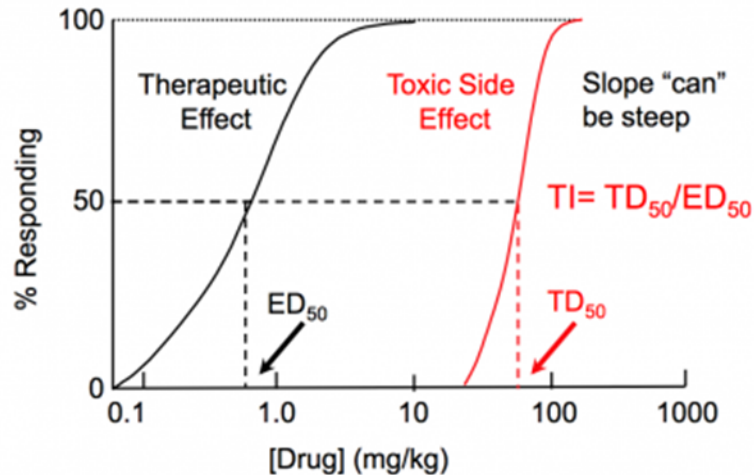


Table I. Common Narrow Therapeutic Index Drugs^a

Carbamazepine	Phenytoin
Cyclosporine	Tacrolimus
Digoxin	Theophylline
Levothyroxine	Warfarin
Lithium carbonate	

^a Not a comprehensive list. Source: Reference 2.

www.uspharmacist.com



Bestimmung der Arzneimittelkonzentration
„Therapeutisches Drug-Monitoring“

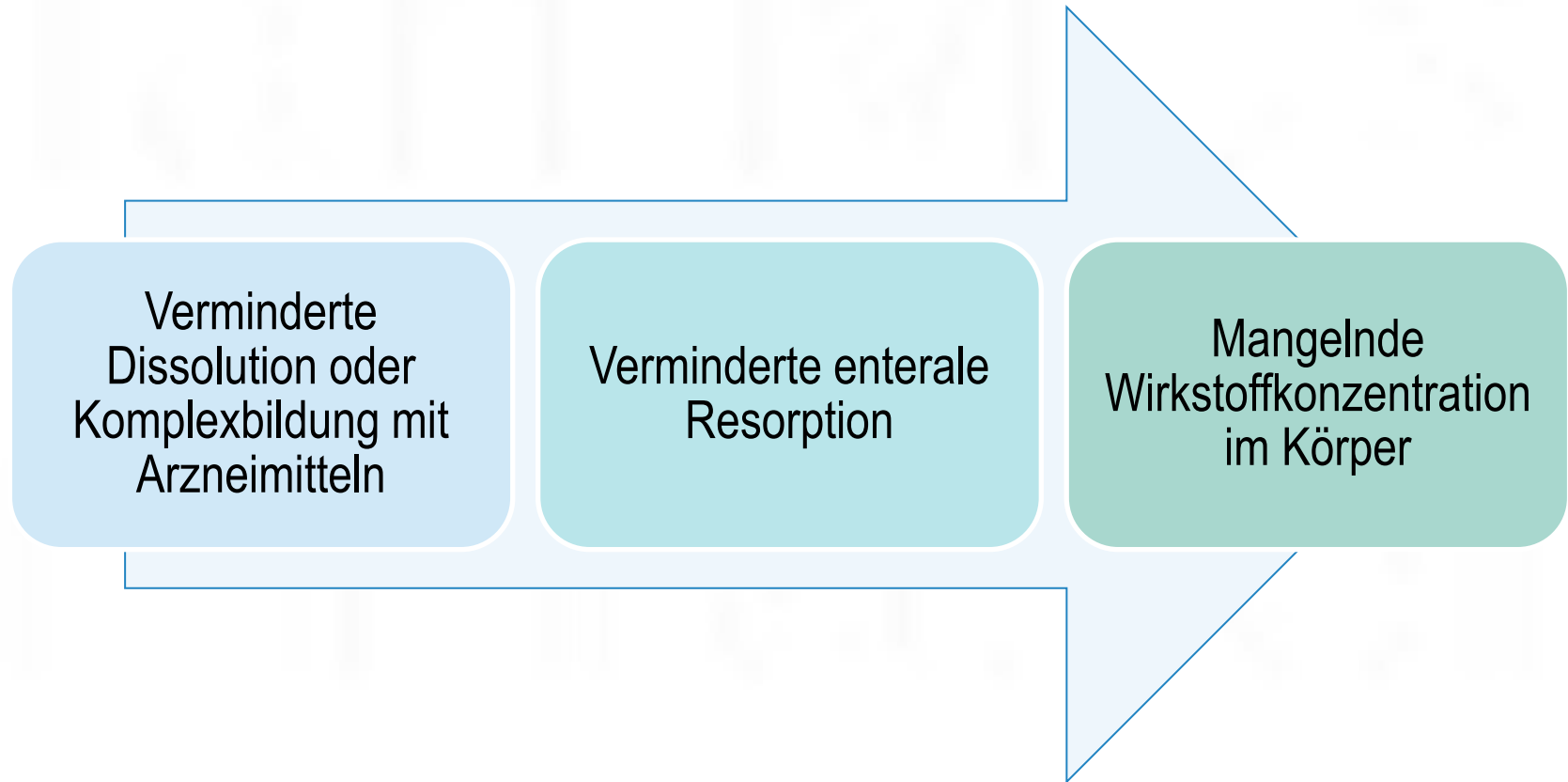
KILM Beleg: „Medikamente / Toxikologie“

 Medikamente 02 Name _____ Vorname _____ Stat. _____ 1162200327		Keine Materialeinsendung		 Medikamente 36 Name _____ Vorname _____ Stat. _____ 1162200327		Keine Materialeinsendung		 Toxikologie 14 Name _____ Vorname _____ Stat. _____ 1162200327		Keine Materialeinsendung		 Medikamente 10 Name _____ Vorname _____ Stat. _____ 1162200327		Keine Materialeinsendung							
Nativ-Blut ohne Trenngel Ab 4 Untersuchungen ist ein zweites Röhrchen erforderlich!		Nativ-Blut ohne Trenngel Ab 4 Untersuchungen ist ein zweites Röhrchen erforderlich!		Spontanharn		EDTA-Blut															
Kardiaka 1 <input type="checkbox"/> Digitoxin 2 <input type="checkbox"/> Digoxin 3 <input type="checkbox"/> Amiodaron 4 <input type="checkbox"/>		Toxikologie 8 <input type="checkbox"/> Paracetamol 9 <input type="checkbox"/> Salicylat 10 <input type="checkbox"/> 11 <input type="checkbox"/>		Antimykotika 19 <input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> Fluconazol 21 <input type="checkbox"/> Flucytosin 22 <input type="checkbox"/> Itraconazol 23 <input type="checkbox"/> Ketoconazol 24 <input type="checkbox"/> Posaconazol 25 <input type="checkbox"/> Voriconazol 26 <input type="checkbox"/> 27 <input type="checkbox"/>		Antiepileptika 31 <input type="checkbox"/> Carbamazepin 32 <input type="checkbox"/> Carbamazepin-10, 11-epoxid 33 <input type="checkbox"/> Ethosuximid 34 <input type="checkbox"/> Lamotrigin 35 <input type="checkbox"/> Oxcarbazepin 36 <input type="checkbox"/> Phenobarbital 37 <input type="checkbox"/> Phenytoin 38 <input type="checkbox"/> Pregabalin 39 <input type="checkbox"/> Primidon 40 <input type="checkbox"/> Topiramat 41 <input type="checkbox"/> Valproinsäure 42 <input type="checkbox"/> Lithium 43 <input type="checkbox"/> Theophyllin		HIV-Therapeutika 44 <input type="checkbox"/> Amprenavir 45 <input type="checkbox"/> Atazanavir 46 <input type="checkbox"/> Darunavir 47 <input type="checkbox"/> Delavirdin 48 <input type="checkbox"/> Efavirenz 49 <input type="checkbox"/> Elvitegravir 50 <input type="checkbox"/> Etravirin 51 <input type="checkbox"/> Indinavir 52 <input type="checkbox"/> Lopinavir 53 <input type="checkbox"/> Maraviroc 54 <input type="checkbox"/> Nelfinavir 55 <input type="checkbox"/> Nevirapin 56 <input type="checkbox"/> Raltegravir 57 <input type="checkbox"/> Rilpivirin 58 <input type="checkbox"/> Ritonavir 59 <input type="checkbox"/> Saquinavir 60 <input type="checkbox"/> Tipranavir 61 <input type="checkbox"/> 62 <input type="checkbox"/> 63 <input type="checkbox"/> 64 <input type="checkbox"/>		Psycho-pharmaka 65 <input type="checkbox"/> Amisulprid 66 <input type="checkbox"/> Amitriptylin 67 <input type="checkbox"/> Aripiprazol 68 <input type="checkbox"/> Atomoxetin 69 <input type="checkbox"/> Bupropion 70 <input type="checkbox"/> Chlorprothixen 71 <input type="checkbox"/> Citalopram 72 <input type="checkbox"/> Clomipramin 73 <input type="checkbox"/> Clozapin 74 <input type="checkbox"/> Desipramin 75 <input type="checkbox"/> Doxepin 76 <input type="checkbox"/> Duloxetin 77 <input type="checkbox"/> Fluoxetin 78 <input type="checkbox"/> Fluvoxamin 79 <input type="checkbox"/> Haloperidol 80 <input type="checkbox"/> Imipramin 81 <input type="checkbox"/> Levomepromazin 82 <input type="checkbox"/> Maprotilin 83 <input type="checkbox"/> Methylphenidat 84 <input type="checkbox"/> Mianserin 85 <input type="checkbox"/> Melperon		86 <input type="checkbox"/> Milnacipran 87 <input type="checkbox"/> Mirtazapin 88 <input type="checkbox"/> Moclobemid 89 <input type="checkbox"/> Nortriptylin 90 <input type="checkbox"/> Olanzapin 91 <input type="checkbox"/> Paliperidon 92 <input type="checkbox"/> Paroxetin 93 <input type="checkbox"/> Perazin 94 <input type="checkbox"/> Pipamperon 95 <input type="checkbox"/> Promethazin 96 <input type="checkbox"/> Protriptylin 97 <input type="checkbox"/> Quetiapin 98 <input type="checkbox"/> Reboxetin 99 <input type="checkbox"/> Risperidon 100 <input type="checkbox"/> Sertindol 101 <input type="checkbox"/> Sertralin 102 <input type="checkbox"/> Sulpirid 103 <input type="checkbox"/> Thioridazin 104 <input type="checkbox"/> Tianeptin 105 <input type="checkbox"/> Trancypromin 106 <input type="checkbox"/> Trazodon 107 <input type="checkbox"/> Trimipramin		108 <input type="checkbox"/> Venlafaxin 109 <input type="checkbox"/> Vortioxetin 110 <input type="checkbox"/> Ziprasidon 111 <input type="checkbox"/> Zotepin 112 <input type="checkbox"/> Zuclopenthixol 113 <input type="checkbox"/> 114 <input type="checkbox"/> 115 <input type="checkbox"/> 116 <input type="checkbox"/> 117 <input type="checkbox"/> 118 <input type="checkbox"/> 119 <input type="checkbox"/>		Drogen 120 <input type="checkbox"/> Amphetamine 121 <input type="checkbox"/> Barbiturate 122 <input type="checkbox"/> Benzodiazepine 123 <input type="checkbox"/> Cannabis 124 <input type="checkbox"/> Kokain 125 <input type="checkbox"/> Methadon 126 <input type="checkbox"/> EDDP 127 <input type="checkbox"/> Opiate 128 <input type="checkbox"/> 6-MAM 129 <input type="checkbox"/> Buprenorphin 130 <input type="checkbox"/> Kotinin		Immunsuppressiva 130 <input type="checkbox"/> Cyclosporin A 131 <input type="checkbox"/> C ₂ -Spiegel 132 <input type="checkbox"/> Tacrolimus (FK 506) 133 <input type="checkbox"/> Sirolimus 134 <input type="checkbox"/> Everolimus 135 <input type="checkbox"/> 136 <input type="checkbox"/>		Immunsuppressiva-Therapie <input type="checkbox"/> NTX <input type="checkbox"/> Herz/Lungen Tr. <input type="checkbox"/> LTX <input type="checkbox"/> KMT <input type="checkbox"/> MS <input type="checkbox"/> andere _____	
Zytostatika 5 <input type="checkbox"/> Methotrexat 6 <input type="checkbox"/>		Antibiotika 12 <input type="checkbox"/> Amikacin 13 <input type="checkbox"/> Gentamycin 14 <input type="checkbox"/> Teicoplanin 15 <input type="checkbox"/> Tobramycin 16 <input type="checkbox"/> Vancomycin 17 <input type="checkbox"/> 18 <input type="checkbox"/>		Sonstige 4 <input type="checkbox"/> Topiramat 4 <input type="checkbox"/> Valproinsäure 4 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>		Verabreichte Medikamente:															

Mechanismen von Interaktionen

- **Physikalisch-chemische Ursachen**
Komplexbildung
- **Physiologische und mechanische Ursachen**
pH Verhältnisse, veränderte Darmmotilität, Magen-Darmdurchblutung, Darmflora
- **Biochemische Ursachen**
Interferenz mit Co-Faktoren, synergistische/antagonistische Funktion, Veränderung der Metabolisierungswege

Physikalisch-chemische Ursachen



Chelatbildung mit Ca^{2+}

- Typische Interaktion: Tetrazykline, Quinolone, Bisphosphonate
- Vermeidung von Co-Konsumation
- Milchprodukte, Calcium Substitution (Osteoporose)
- Fruchtsäfte, Brot und andere Nahrungsmittel können mit Calcium angereichert sein
- **Abstand: 2-4 Stunden**

Patientenfall aus der Ambulanz

Sehr geehrte Kollegen,

ich bitte um eine Abklärung von Medikamenteninteraktion.

Aripiprazol 5mg 1-0-0-0 (derzeit pausiert, Pause notwendig?)

Jatrosom 10mg 2-0-0-0

Xanor 0,5mg 0-0-0-1/2

Elomel 250ml 1-0-1-1

Erythromycin 1g in 100 NaCl 1-0-1-1

Geolat 10mg 1-0-1-0

Pantoloc 40mg 1-0-0-1

Lasix 40mg 1-0-0-0

Carbo medicinalis 2-2-2-2

Antibiophiluis 2-2-2-2

Ultrabas/Ultrasicc

Oculotec

Patientenfall aus der Ambulanz

Sehr geehrte Kollegen,

ich bitte um eine Abklärung von Medikamenteninteraktion.

Aripiprazol 5mg 1-0-0-0 (derzeit pausiert, Pause notwendig?)

Jatrosom 10mg 2-0-0-0

Xanor 0,5mg 0-0-0-1/2

Elomel 250ml 1-0-1-1

Erythromycin 1g in 100 NaCl 1-0-1-1

Geolat 10mg 1-0-1-0

Metoclopramid = Prokinetikum

Pantoloc 40mg 1-0-0-1

Lasix 40mg 1-0-0-0

Carbo medicinalis 2-2-2-2

Antibiophiluis 2-2-2-2

Ultrabas/Ultrasicc

Oculotec

Patientenfall aus der Ambulanz

Sehr geehrte Kollegen,

ich bitte um eine Abklärung von Medikamenteninteraktion.

Aripiprazol 5mg 1-0-0-0 (derzeit pausiert, Pause notwendig?)

Jatrosom 10mg 2-0-0-0

Xanor 0,5mg 0-0-0-1/2

Elomel 250ml 1-0-1-1

Erythromycin 1g in 100 NaCl 1-0-1-1

Fachinfo: 500 ml, 1h Infusionsdauer

Geolat 10mg 1-0-1-0

Pantoloc 40mg 1-0-0-1

? Indikation ?

Lasix 40mg 1-0-0-0

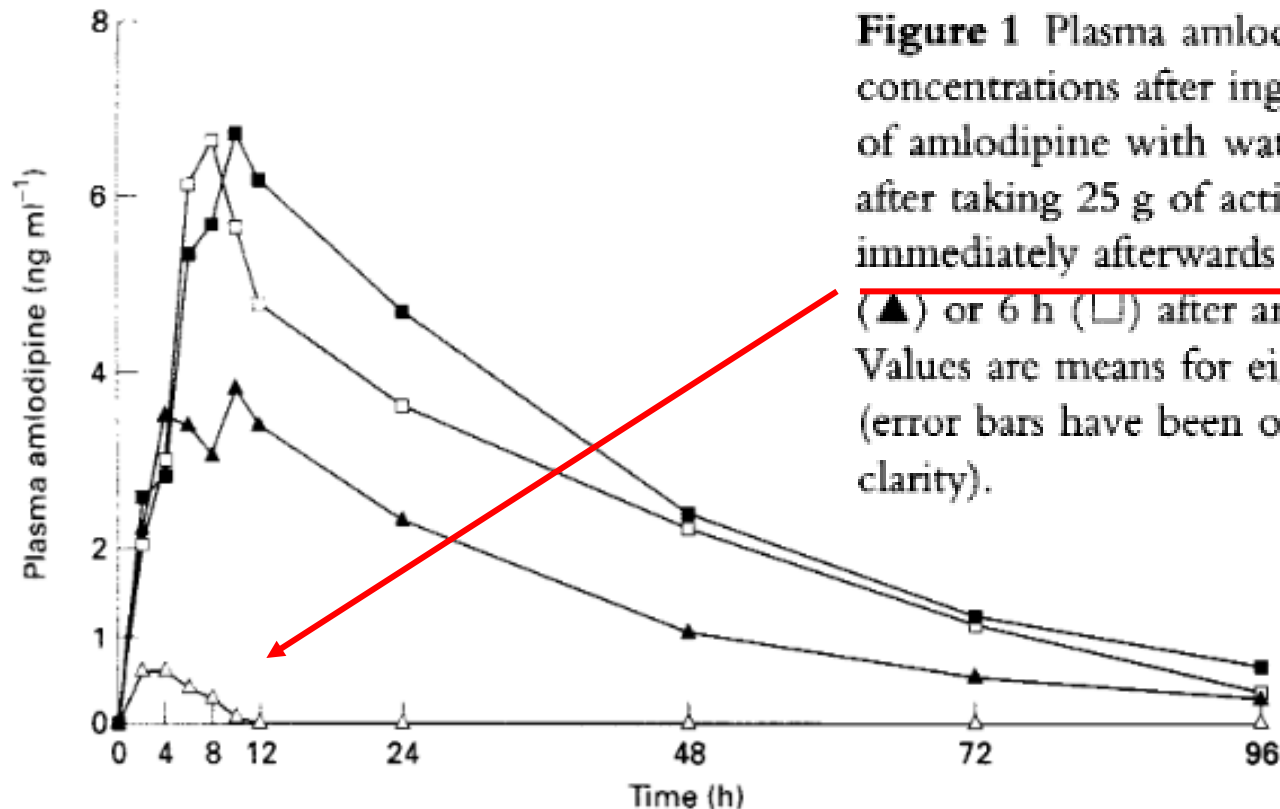
Carbo medicinalis 2-2-2-2

Antibiophiluis 2-2-2-2

Ultrabas/Ultrasicc

Oculotec

Amlodipin und Aktivkohle

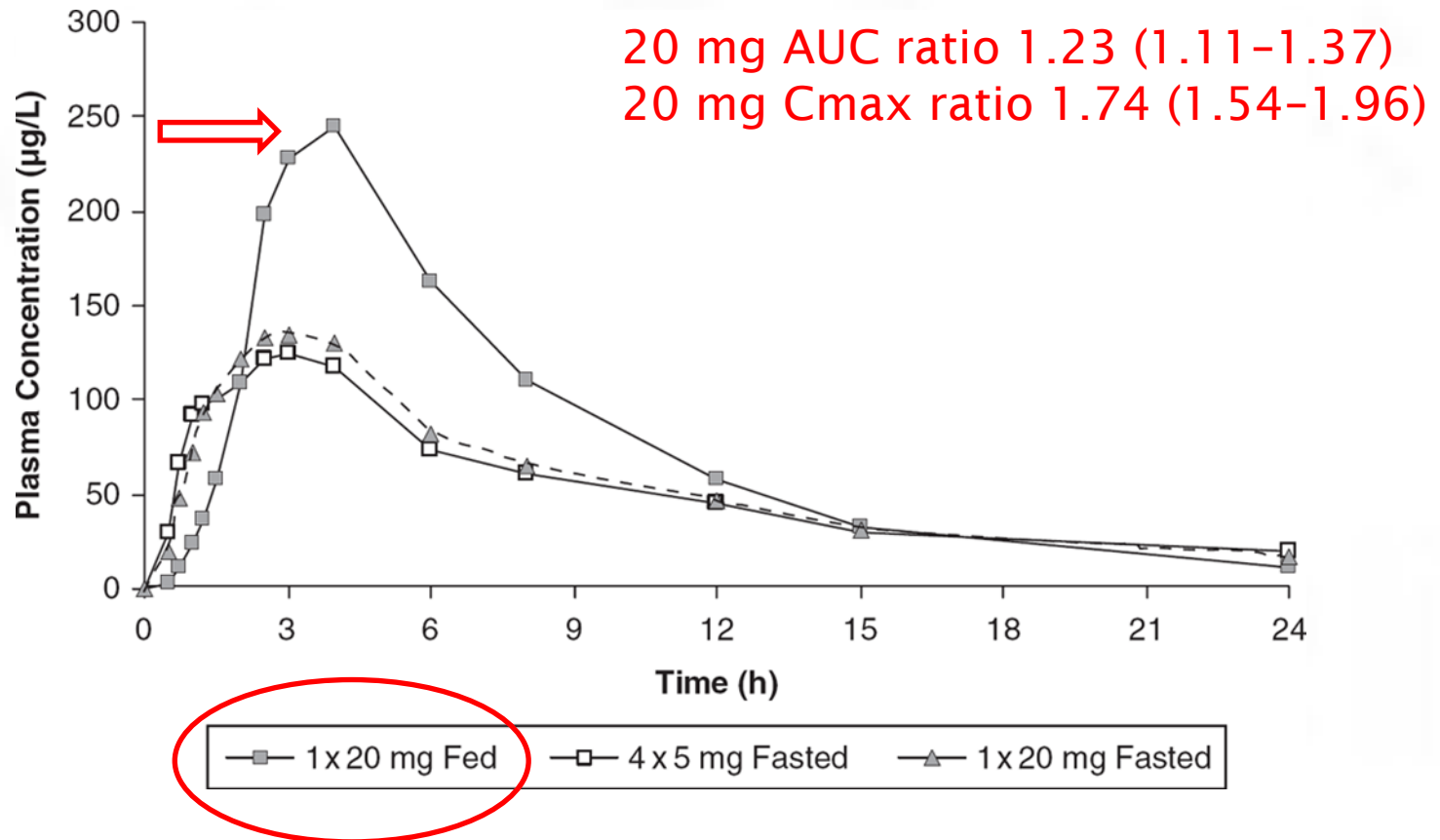


Zeitgleiche Einnahme: AUC_{0-96h} -99%

Ballaststoffreiche Ernährung

- Va schlecht resorbierbare Arzneimittel betroffen (Trizyklische Antidepressiva, Digoxin)
- Verlangsamte/verminderte Aufnahme möglich
- ACHTUNG: bei manchem Arzneimittel wird die Resorption durch Nahrung verbessert

Food und Rivaroxaban (Xarelto®) Interaktion

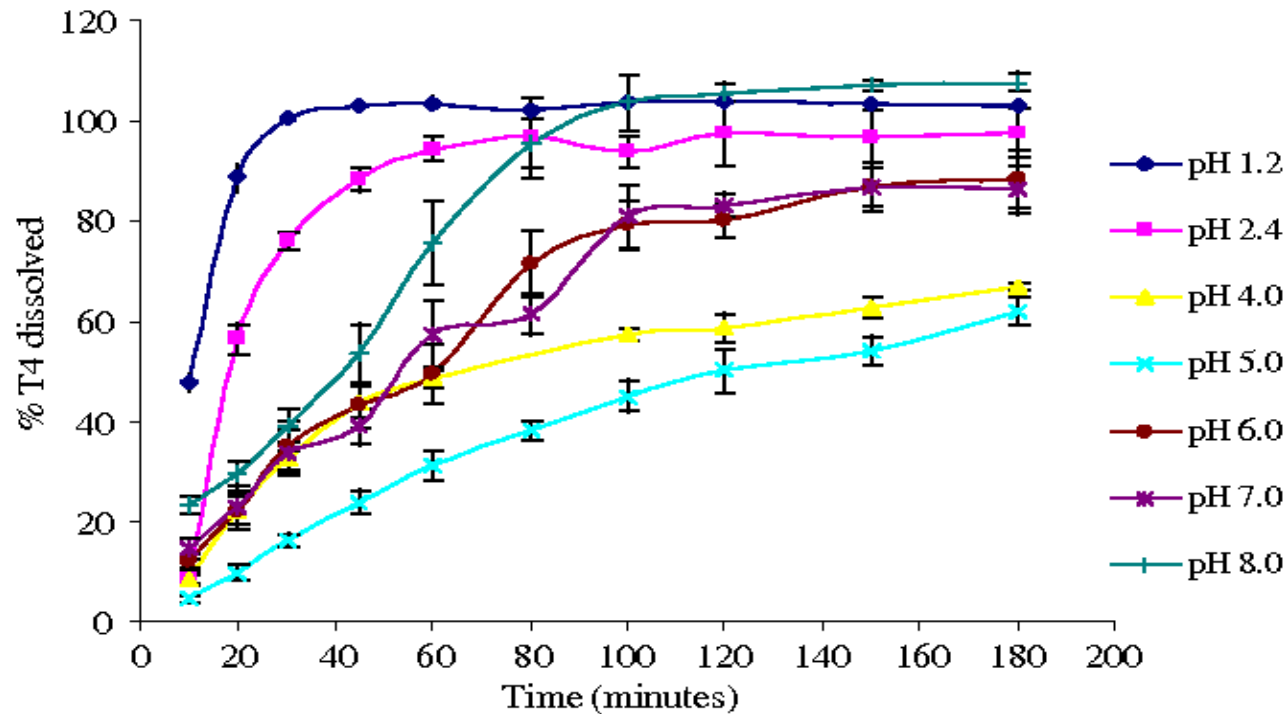


Magen pH und Resorption

- Tabletten müssen sich **auflösen** und **Salzbindung** des Wirkstoffs **spalten**
- V.a. bei schwachen Elektrolyten (milden Salzen; Biopharmaceutical Classification Systems [BCS] Class 2 Drugs) ist ein tiefer pH im Magen notwendig
- Hemmer der **Magensäure** können die Dissolution der Arzneimittel beeinflussen

A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry.

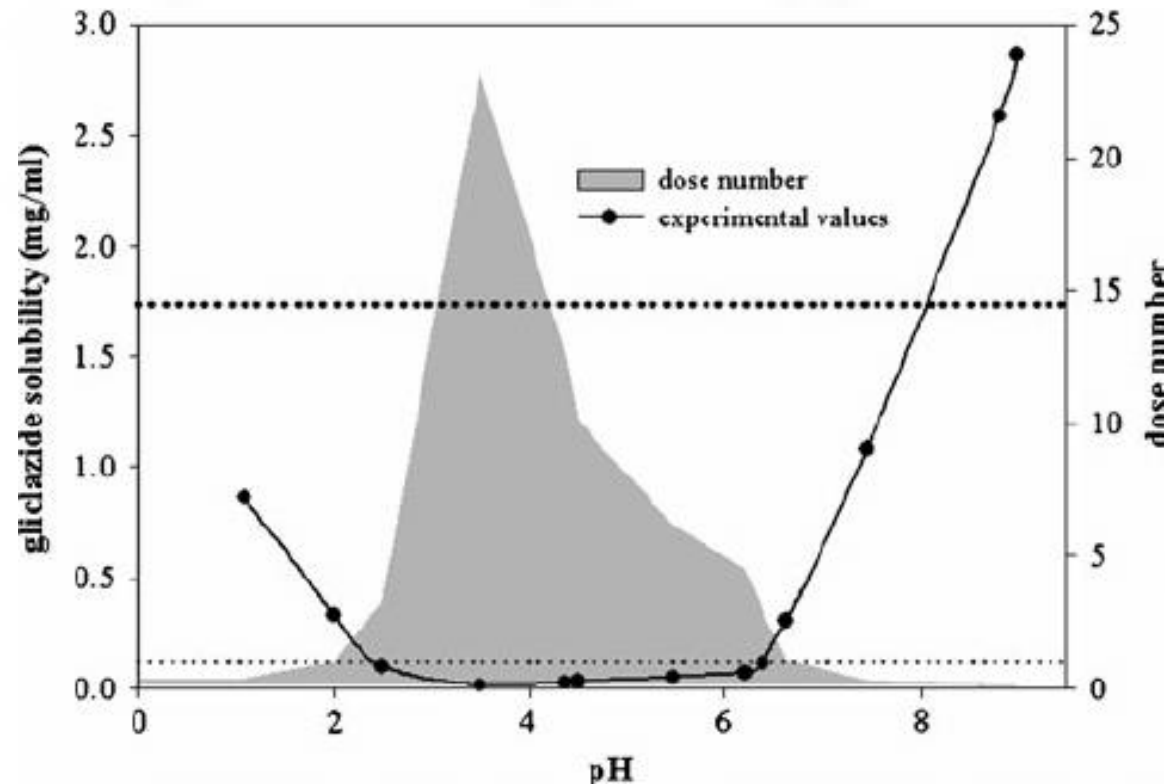
Dimple Pabla, Fatemeh Akhlaghi, Hossein Zia



Dissolution profiles in various pH buffers containing 0.05% sodium lauryl sulfate, n = 3: Synthroid

***In Vitro–In Vivo* Correlation for Gliclazide Immediate-Release Tablets Based on Mechanistic Absorption Simulation**

Sandra Grbic,^{1,2} Jelena Parojcic,¹ Svetlana Ibric,¹ and Zorica Djuric¹



pH-dependent solubility of gliclazide at $37\pm0.5^\circ\text{C}$ and calculated dose numbers for 80 mg gliclazide dose

Protonenpumpenhemmer und Antikoagulanzen

Magenschutz bei NOAK-Therapie lohnt sich

Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt sind häufige Nebenwirkungen von oralen Antikoagulanzen. Die gleichzeitige Therapie mit Protonenpumpenhemmern kann dieses Risiko reduzieren, wie eine retrospektive Kohortenstudie nahelegt.

JAMA

JAMA | Original Investigation

Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding

Wayne A. Ray, PhD; Cecilia P. Chung, MD, MPH; Katherine T. Murray, MD; Walter E. Smalley, MD, MPH; James R. Daugherty, MS; William D. Dupont, PhD; C. Michael Stein, MB, ChB

Proton Pump Inhibitors and Dabigatran Therapy: Impact on Gastric Bleeding and Dabigatran Plasma Levels

Tomáš Bolek, MD¹ Matej Samoš, MD, PhD¹ Ingrid Škorňová, PhD² Peter Galajda, MD, PhD¹
Ján Staško, MD, PhD² Peter Kubisz, MD, DSc² Marián Mokáň, MD, DSc, FRCP Edin¹

¹Department of Internal Medicine I, Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius University in Bratislava, Martin, Slovak Republic

²Department of Hematology and Blood Transfusion, National Centre of Hemostasis and Thrombosis, Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius University in Bratislava, Martin, Slovak Republic

Address for correspondence: Tomáš Bolek, MD and Matej Samoš, MD, PhD, Department of Internal Medicine I, Jessenius

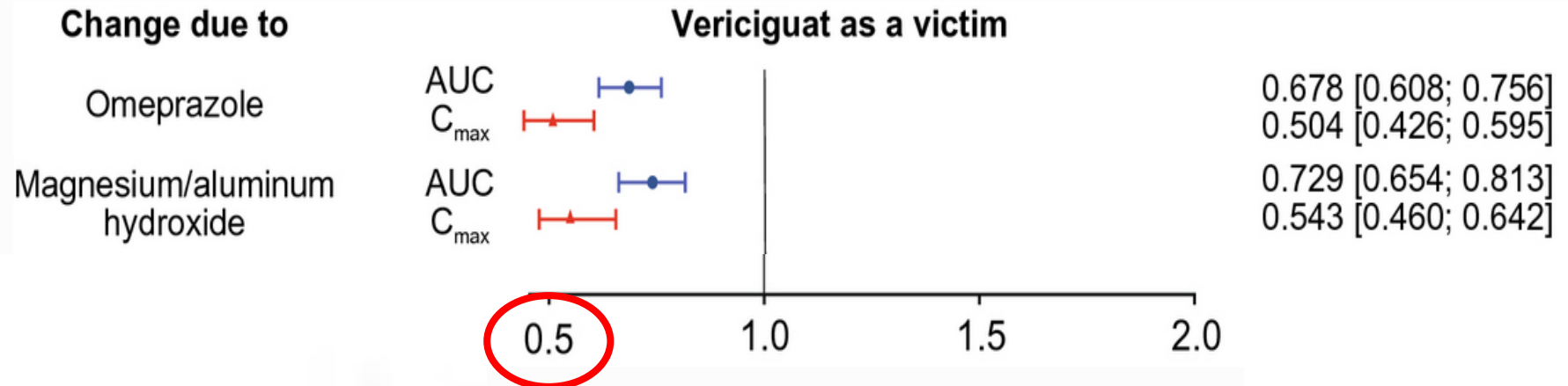
Faculty of Medicine in Martin, Comenius University in Bratislava, Kollarova 2, 036 59 Martin, Slovak Republic (e-mail: ato.bolek@gmail.com; matej.samos@gmail.com).

Semin Thromb Hemost 2019;45:846–850.

Table 3 Dabigatran plasma levels in atrial fibrillation patients with and without concomitant PPI

	(ng/mL)	PPI	Non-PPI	p-Value
Bolek et al ¹⁹	Trough level	58.86	110.72	< 0.05
	Peak level	88.0	174.4	< 0.05
Kuwayama et al ²⁰	Trough level	55.5	83.0	< 0.001
	Peak level	124.0	184.1	< 0.01

Vericiguat und pH: „Magenschutz“



Wirkverlust der CDK4/6 Hemmer mit PPI

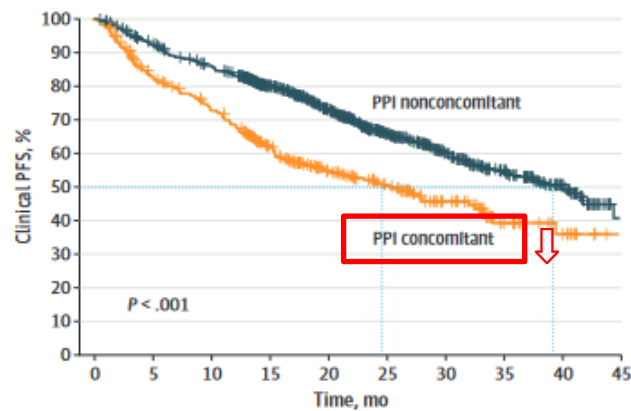
JAMA
Network | **Open**

Original Investigation | Oncology

Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Palbociclib Among Patients With Breast Cancer

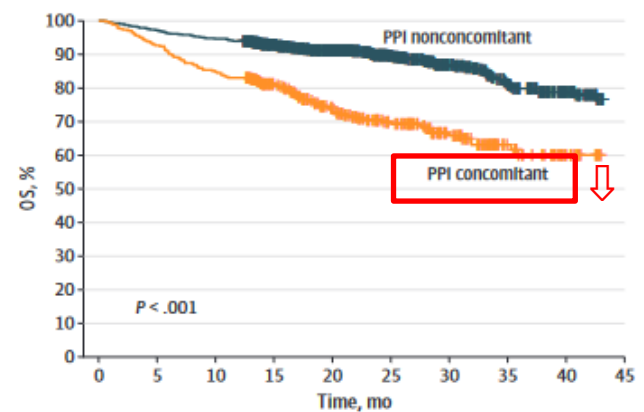
Ju-Eun Lee, MS, PharmD; Sun-Hong Kwon, PhD; Swan Kwon, PharmD; Hye-In Jung, PharmD; Jin Hyun Nam, PhD; Eui-Kyung Lee, PhD

A Clinical PFS



No. at risk					
PPI nonconcomitant	966	804	424	191	61
PPI concomitant	344	232	108	49	10

B OS



No. at risk					
PPI nonconcomitant	966	915	535	269	102
PPI concomitant	344	292	165	84	20

Situation ÖGK 1 Halbjahr 2023

1.982 Patientinnen erhielten einen CDK4/6-Inhibitor – 954 Palbociclib, 615 Abemaciclib und 466 Ribociclib

Wirkstoff	2023 in Therapie	PPI Ko-Medikation	Anteil mit PPI
Abemaciclib	615	130	21%
Palbociclib	954	273	29%
Ribociclib	466	110	24%

Dunkelziffer: Kassenpreise mehrerer PPI liegen unter der Rezeptgebühr. Eine Auswertung der Personen mit Gebührenbefreiung (Subgruppe) ergibt **60% PPI Überlappung**

Rescue Remedy



Der pH-Wert von Coca-Cola Produkten reicht von 2,5 bis 4,2. z.B. Coca-Cola Classic hat einen pH-Wert von 2,5 und ist somit im sauren Bereich.

<https://de.coca-cola.ch/frag-coca-cola/ph-wert>

Concomitant Intake of Coca-Cola to Manage the Drug–Drug Interaction Between Velpatasvir and Omeprazole Studied in Healthy Volunteers

Minou van Seyen^{1*}, Angela Colbers¹, Evertine J. Abbink², Joost P.H. Drenth³ and David M. Burger¹

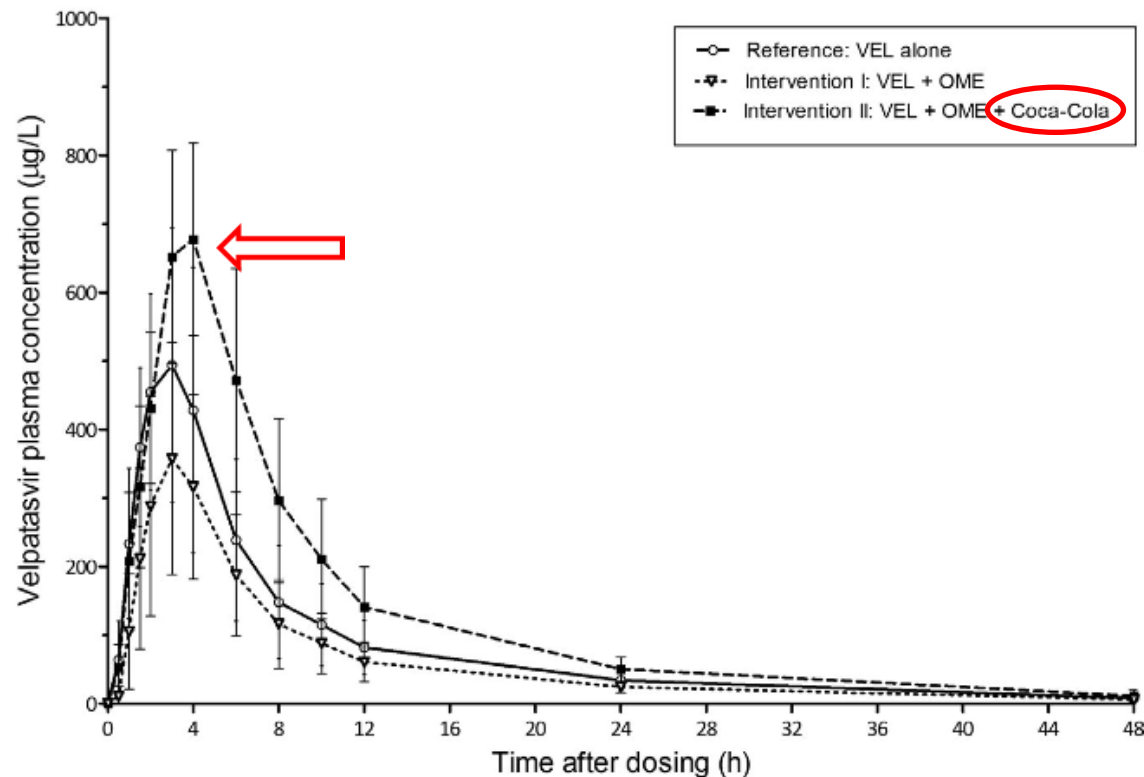


Figure 1 Mean plasma concentration-time curves for velpatasvir (VEL) after administration of a single dose sofosbuvir/VEL in fasted state for each treatment arm. OME, omeprazole.

A Systematic Review of Gastric Acid-Reducing Agent-Mediated Drug–Drug Interactions with Orally Administered Medications

Divya Patel¹ · Richard Bertz¹ · Song Ren² · David W. Boulton² · Mats Nägård²

Table 4 Substrates with a clinically meaningful gastric pH-dependent mechanism of interaction ($n=38$)

Drug	Antacid	H2RA	PPI
Itraconazole	Separate by 2 h; consider administering with non-diet cola	Separate by 2 h; monitor; administer with non-diet cola	Separate by 2 h; monitor; administer with non-diet cola
Ketoconazole	Take 2 h before or 1 h after ant-acid; monitor	Monitor; administer with non-diet cola	Monitor; administer with non-diet cola

+ „non-diet cola“



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

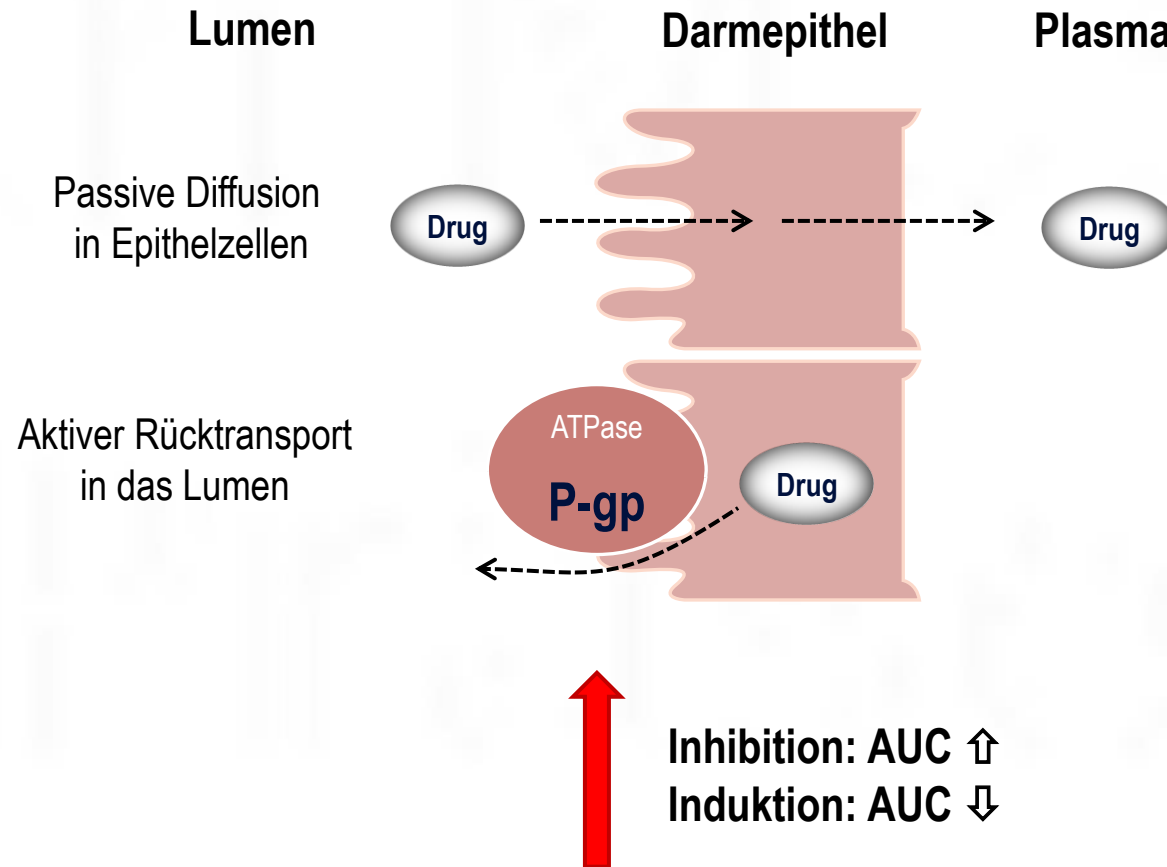
28 March 2023
EMA/PRAC/135553/2023
Human Medicines Division

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Minutes of the meeting on 28 November-01 December 2022

- In the next PSUR, the MAH(s) for omeprazole-containing product(s) should monitor cases of **nephrotoxicity**, as it is now included as important identified risk in the PSUR list of safety concerns. The MAH(s) for omeprazole-containing product(s) should provide detailed reviews of cases of gastric neoplasms malignant, of drug-drug interaction (DDI) between **omeprazole and immune checkpoint inhibitors (ICIs)**, and between **levothyroxine-based medicines and PPIs**. The MAH(s) should propose to update the product information as warranted.

Interaktionen: P-Glykoprotein Transport

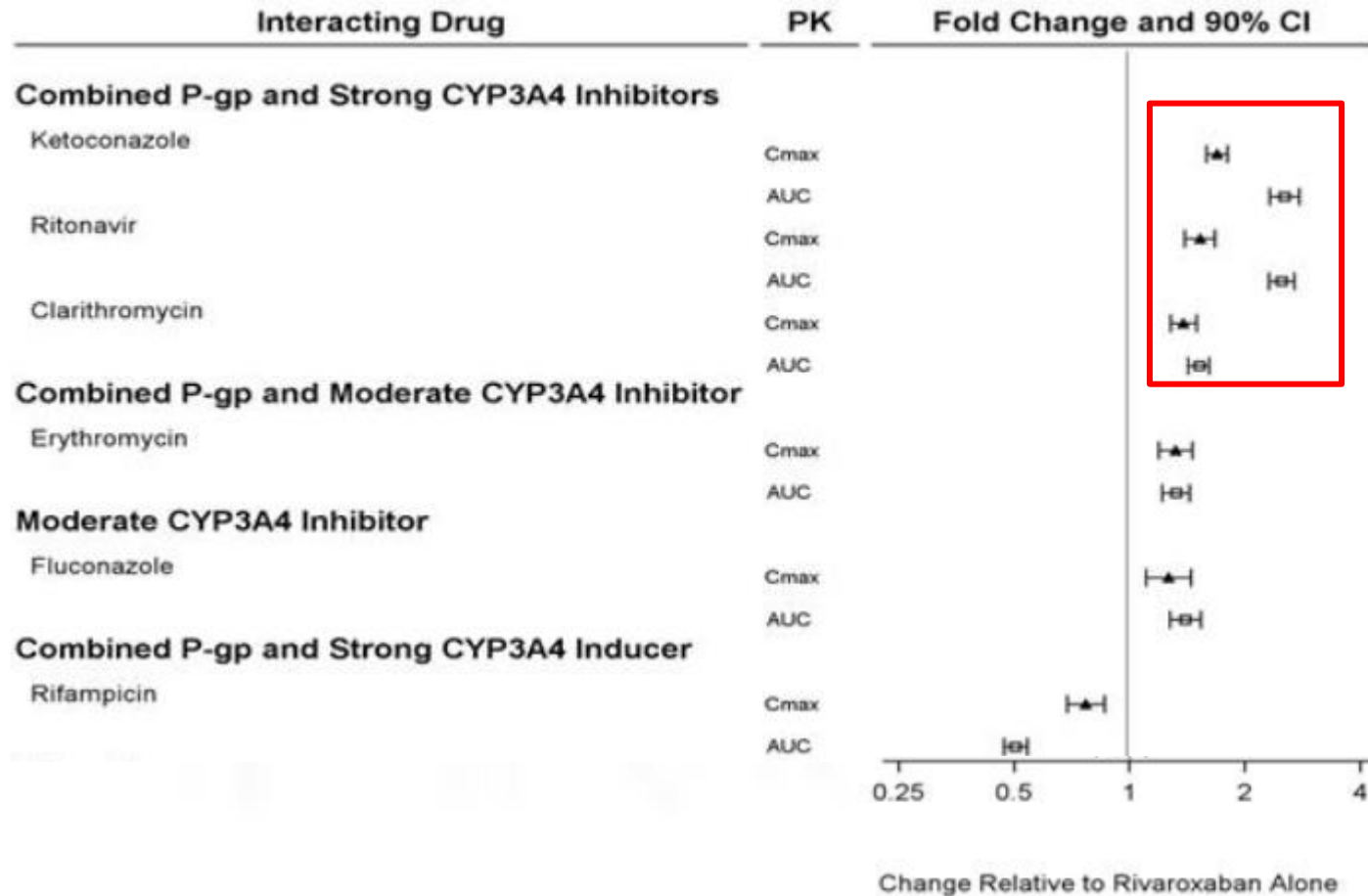


P-gp Modulatoren

Class	Drug	Substrate	Inhibitor
Antiarrhythmic	Amiodarone		++
	Bepridil	x	
	Dronedarone		++
	Digoxin	x	
	Felodipine		+
	Propafenone		+
	Quinidine	x	++
	Verapamil	x	++
Anticoagulant	Apixaban	x	
	Dabigatran	x	
	Rivaroxaban	x	
	Edoxaban	x	
	Warfarin	x	+
Antiplatelet	Aspirin*		
	Clopidogrel	x	
	Dipyridamole		+
	Prasugrel		
	Ticagrelor	x	+
Statins	Atorvastatin	x	++
	Lovastatin	x	

Class	Drug	Substrate	Inhibitor
Antihypertensive	Aliskiren	x	
	Captopril		+
	Carvedilol		++
	Celiprolol	x	
	Diltiazem	x	+
	Felodipine		+
	Isradipine		+
	Labetalol	x	
	Losartan	x	+
	Mibefradil		+
	Nadolol	x	
	Nicardipine		++
	Nifedipine		+
	Propranolol	x	+
	Reserpine		+
	Talinolol	x	+
	Telmisartan		+
	Timolol	x	
Other	Avasimibe*		
	Ranolazine		+
	Ambrisentan	x	

Am Coll Cardiol 2013;61:2495–502



DOAK Drug-Drug Interaktionen

- **Induktion** von CYP3A4 und P-gp: **50% Reduktion der AUC** (zB Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin)
- **Hemmung** von CYP3A4 und P-gp: **50-100% Erhöhung der AUC** (Verapamil, Amiodaron, Dronedaron, HIV Proteaseinhibitoren, Erythromycin, Triazol-Antimykotika)



The real world use of combined P-glycoprotein and moderate CYP3A4 inhibitors with rivaroxaban or apixaban increases bleeding

Sarah Hanigan^{1,2} · Jessica Das³ · Kristen Pogue^{1,2} · Geoffrey D. Barnes^{4,5} · Michael P. Dorsch²

Concomitant medications: no. (%)

Aspirin

P2Y12 inhibitor

Chronic NSAID

Chronic steroid

Rivaroxaban: no. (%)

Apixaban: no. (%)

Inhibitor: no. (%)

Diltiazem

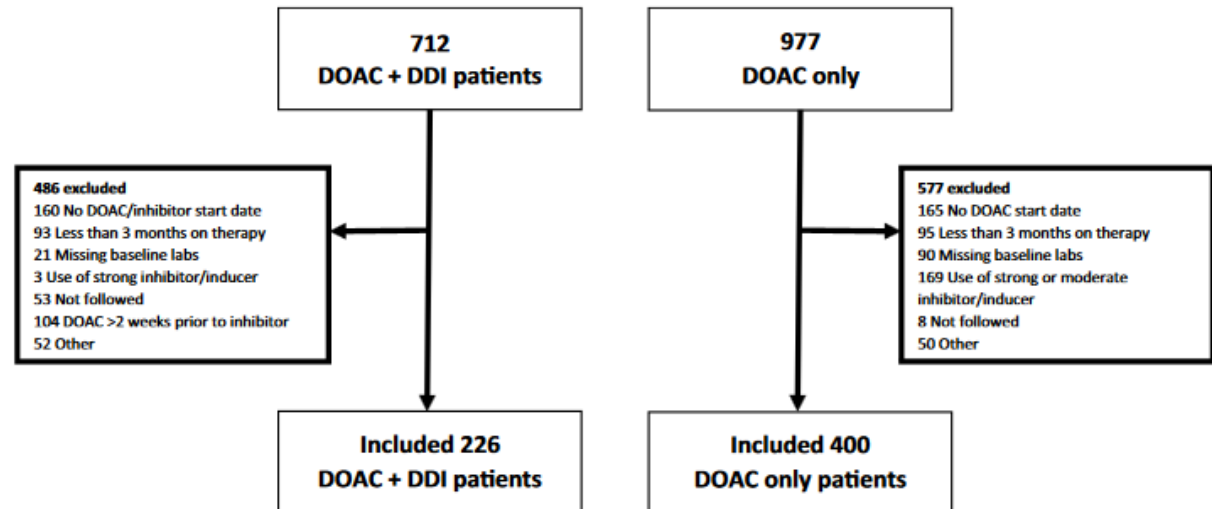
Verapamil

Amiodarone

Dronedarone

Erythromycin

Multiple



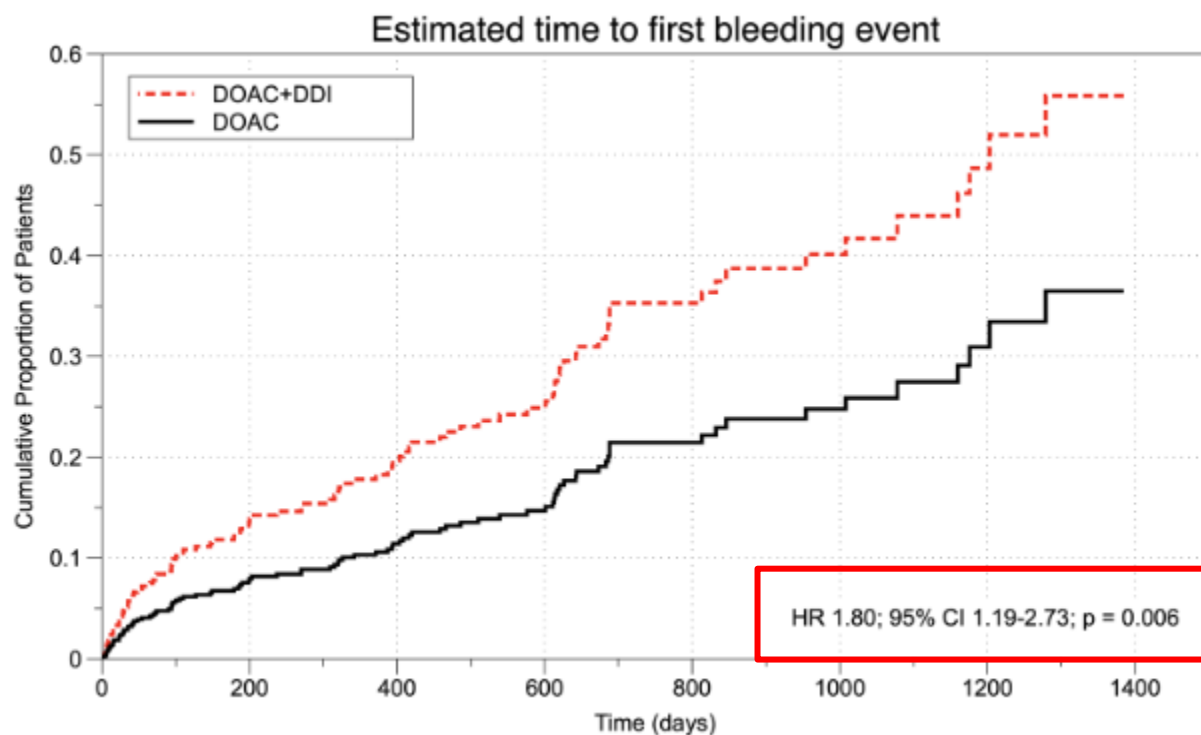
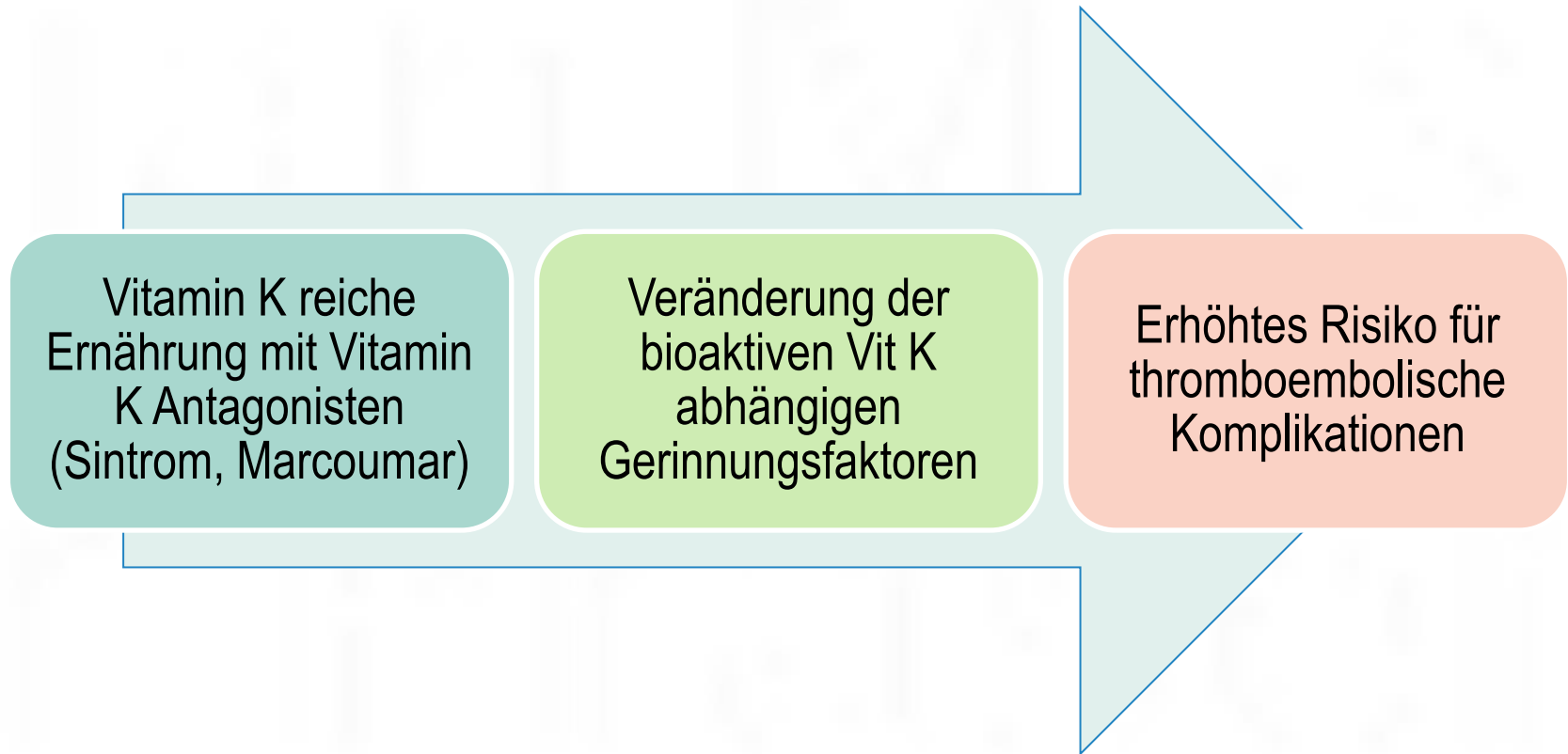


Table 2 Bleeding outcome by type of bleed

	DDI group (matched) (N = 213)
Any bleed: no. (%)	56 (26.3)
Major: no. (%)	5 (2.3)
Clinically relevant non-major: no. (%)	32 (15)
Minor: no. (%)	19 (8.9)

Biochemische Mechanismen



Kein Problem bei gleichbleibender Diät und entsprechender Kontrolle des therapeutischen Bereichs im Verdachtsfall (Latenz des Einsetzens!)

Obst und Fruchtsäfte

- Grapefruit, Orangen, Äpfel: hemmen organischen Aniontransporter in Membranen
- Grapefruit und spezielle Obstsorten hemmen Cytochrome P450 Metabolismus
- Veränderter Membrantransport und Biotransformation von AM, veränderte Plasmakonzentration der aktiven Wirkstoffe

Erfolgreiche Strategien gegen UAW

- Einfaches Behandlungsregime
- Reduktion auf essenzielle Medikamente
- Wenig Änderungen
- Niedrige Initialdosis
- Nebenwirkungen erfragen
- Medikamentenausweis führen



**"I feel a lot better since I ran
out of those pills you gave me."**



ADVERTISEMENT

[Hide](#)[Print](#)[Share](#)

Drug Interactions Checker

Start typing a drug name and select the best match from the list of suggestions. Repeat the process to add multiple drugs. Once your list is complete, you can check for interactions immediately or save your list for future reference.

[Add](#)

Type a drug name in the box above to get started.

To view your [previously saved lists](#), please [sign in](#).

How to Prevent Deadly Drug Interactions

Some mixtures of medications can lead to serious and even fatal consequences.

[Here are 9 ways to stay safe](#)

ADVERTISEMENT

Drug Interaction Report

Drug interactions for the following 2 drug(s):

Unsaved Drug List

[✉ Email](#) | [🖨 Print](#) | [💾 Save](#) | [📄 New list](#)

metformin

nifedipine

[Add / Remove drugs](#)[Consumer](#)[Professional](#)☒ Major ☒ Moderate ☒ Minor ☒ Food ☒ Therapeutic Duplication

Interactions between your selected drugs

Moderate**nifedipine <> metformin**

Applies to: nifedipine, metformin

MONITOR: Nifedipine may increase plasma concentrations of metformin by increasing the extent of absorption. Increased metformin levels may increase the risk of lactic acidosis.

MANAGEMENT: If nifedipine and metformin must be used together, cautious titration of metformin dosage is recommended. Increased metformin levels may increase the risk of lactic acidosis. Patients should be advised to monitor their blood glucose and to promptly notify their physician if they experience possible signs of lactic acidosis such as malaise, myalgia, respiratory distress, hyperventilation, slow or irregular heartbeat, somnolence, abdominal upset, or other unusual symptoms.

References

1. "Product Information. Glucophage (metformin)." Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ.

ADVERTISEMENT



CONSUMER UPDATES

[Fighting Allergy Season with Medications](#)[Medications for High Blood Pressure](#)[Irritable Bowel Syndrome Treatments Aren't One-Size-Fits-All](#)[Fighting Diabetes' Deadly Impact on Minorities](#)[More FDA updates](#)

Zusammenfassung

- Gefährliche Interaktionen sind nicht häufig, aber viele wären vermeidbar
- Ist der Nutzen des 7. oder 8. Medikaments wirklich so groß, um gesteigerte Kosten, Komplexizität des Schemas und mögliche Nebenwirkungen zu rechtfertigen?
- Rezeptfreie Medikamente und Phytopharmaka nicht vergessen!
- “Therapie vor Prophylaxe”; Pausieren zur Vorbeugung von Interaktionen (zB Antibiotika Tx)
- **QoL vor Science**