

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Lægemeddelinteraktioner i almen praksis

Marie Louise Schougaard Christiansen¹, Thomas Gregersen^{2, 4}, Marianne Siersbæk^{3, 4}

Lægemeddelinteraktioner ses ofte hos patienter i almen praksis.

En dansk undersøgelse fra 2004 viste, at ca. en tredjedel af patienter i almen praksis var i behandling med to eller flere lægemidler. Af dem fik ca. 16% samtidig behandling med potentielt interagerende lægemidler [1]. Risikoen for interaktion kan reduceres, hvis unødige medicin seponeres, hvis polyfarmaci mindskes, og hvis nonfarmakologiske behandlingsmuligheder benyttes.

Kendskab til de alvorligste lægemiddelinteraktioner er vigtig, da mange kan forudses, og forholdsregler kan tages, før de bliver problematiske. Lægemeddelinteraktioner opdeles i farmakodynamiske interaktioner (knyttet til lægemidlets virkning) og farmakokinetiske interaktioner (knyttet til lægemidlets vej gennem kroppen).

Farmakodynamisk lægemiddelinteraktion

Det ses, hvis to lægemidler enten har additiv eller neutraliserende effekt på hinanden. Påvirkningen sker gennem effekt på samme målorgan, receptor eller fysiologiske system og

er altså knyttet til lægemidlernes virkning. Farmakodynamisk lægemiddelinteraktion kan ofte forudses, da den rummer en forstærkning eller svækkelse af lægemidlernes forventede effekt og bivirkninger.

CNS-dæmpende lægemidler

Ved samtidig behandling med flere forskellige lægemidler med CNS-dæmpende effekt kan effekten forstærkes og udtalt CNS-dæmpning opstå. Ved kombination af fx opioider og benzodiazepiner kan der ses sedation og respirationsdepression [2]. Så vidt muligt bør samtidig behandling med flere lægemidler med CNS-dæmpende virkning undgås.

Antihypertensiva

Kombination af antihypertensiva med forskellig virkningsmekanisme kan forstærke blodtryksnænkningen. Hvis fx en ACE-hæmmer og en calciumentagonist kombineres, kan større blodtryksreduktion opnås end med hvert lægemiddel for sig [3]. Det ses også ved kombination af andre typer af antihypertensiva. Det udnyttes terapeutisk i blodtryksnænkende flerstofsbehandling, men øger risikoen for bivirkninger som fx ortostatisk hypotension.

Antikoagulerende lægemidler

Kombination af flere koagulationshæmmende lægemidler kan give blødningstendens. Hvis en patient fx

er i behandling med både warfarin (antikoagulerende) og clopidogrel (trombocythæmmende), ses forstærket antitrombotisk effekt [4]. Det ud-

Triple whammy

Triple whammy er en farmakodynamisk interaktion, som kan opstå ved kombination af tre lægemidler: ACE-hæmmere/AT-II-antagonister + diuretika + NSAID. ACE-hæmmere/AT-II-antagonister sænker trykket i nyrenes glomeruli ved at dilatere den efferente arteriole. Diuretika sænker trykket i nyrenes glomeruli ved at reducere volumen-load. Begge dele beskytter nyrefunktionen. Men hvis NSAID, som kontraherer den afferente arteriole, tillægges, kan trykket i glomeruli falde så meget, at der opstår akut nyreskade [9]. Patienter med diabetes, nyrefunktionsnedsættelse eller hjertesvigt samt ældre har højere risiko for at udvikle *triple whammy*. Det er vigtigt at vide, at diverse interaktionsdatabaser, fx den danske Interaktionsdatabasen [10], »kun« sammenligner lægemidler parvis i søgning efter mulige interaktioner. *Triple whammy*-interaktionen fanges derfor ikke i den direkte sammenligning, om end flere interaktionsværktøjer beskriver den i ledsagende tekst.

1) Center for Evidens, Uddannelse og Beredskab, Sundhedsstyrelsen

2) Lægerne Aabos Plads, Aalborg

3) Lægerne Mellem Broerne, Nørresundby

4) Koordinerende læge, Nord-KAP

nyttes terapeutisk ved ønske om kraftig antitrombotisk virkning (fx ved visse stentbehandlinger), men risikoen for blødningskomplikationer stiger.

Antikolinergt-virkende lægemidler

Ved behandling med flere lægemidler med antikolinerg effekt, stiger den antikolinerge byrde. Det øger risikoen for bivirkninger som fx kognitiv funktionsnedsættelse, delirium og fald og er især risikabelt for ældre. Øget antikolinerg byrde kan fx ses, hvis en patient i behandling med antidepressiva (fx amitriptylin) får tillagt et antihistamin (fx promethazin) til sin behandling [5]. Der findes forskellige redskaber til vurdering af den antikolinerge byrde, bl.a. IRF's liste over antikolinerge lægemidler [6]. Hvis den antikolinerge byrde reduceres, falder risikoen for interaktion og dermed risikoen for klinisk betydende bivirkninger.

Lægemidler, der påvirker kaliumbalancen

Kombination af flere lægemidler, der påvirker kaliumbalancen, kan give hyperkaliæmi. Både spironolacton, ACE-hæmmere og AT-II-antagonister reducerer nyrenes udskillelse af kalium. Ved kombination kan der opstå alvorlig hyperkaliæmi [7]. Risikoen vil stige yderligere, hvis disse patienter også får kaliumtilskud. Ved kombination af lægemidler, der øger kaliumudskillelsen (fx loopdiuretika og thiazider) kan der opstå hypokaliæmi [8].

Farmakokinetisk lægemiddelinteraktion

Det ses, hvis koncentrationen af et lægemiddel i kroppen ændres af tilstedeværelsen af et andet lægemiddel. Det kan ske på flere trin (fx absorption eller udskillelse), men sker typisk via ændring af metabolismen af et lægemiddel via påvirkning (hæmning eller induktion) af enzymer i leverens lægemiddelomsættende cytokrom P450 (CYP)-system. Farmakokinetisk lægemiddelinteraktion ses således oftest ved de små kemiske lægemiddelmolekyler, der netop undergår hepatisk metabolisme. Risikoen kan til dels forudses, men det kræver kendskab til lægemidlets skæbne i kroppen, herunder absorption og metabolisme. Vurdering af den fulde kliniske konsekvens af en

farmakokinetisk interaktion kræver dog kliniske studier.

Antikoagulerende lægemidler

Warfarin udviser talrige interaktioner. Warfarin metaboliseres hepatisk af enzymsystemerne CYP2C9, CYP1A2 og CYP3A4. Især hvis CYP2C9 hæmmes, nedsættes metabolismen af warfarin, og plasmakoncentrationen stiger. Det kan give INR-stigning og øget blødningsrisiko. Hæmning af metabolismen af warfarin kan fx forårsages af visse antibiotika (fx trimetoprim og metronidazol), visse antimykotika (fx fluconazol), amiodaron og visse statiner (fx simvastatin og rosuvastatin). Lægemidler, der inducerer metabolismen af warfarin, vil nedsætte plasmakoncentrationen, hvilket kan føre til INR-fald og øget risiko for tromboser. Et klassisk eksempel på generel induktion af leverens CYP-system er rifampicin [11], men fx dicloxacillin kan også inducere omsætningen af warfarin [12].

Behandling med lægemidler, der interagerer med warfarin, bør søges reduceret, og hvis det ikke kan undgås, bør INR kontrolleres hyppigt. Opmærksomhed på udsving i INR skal udvises ved ændringer i hidtidig stabil behandling (fx ændring i statinbehandling) eller nystartet behandling med fx antibiotika.

Omlægning til anden antikoagulerende behandling kan også overvejes. Direkte orale antikoagulantia (fx dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) udviser langt færre farmakokinetiske interaktioner. Rivaroxaban, apixaban og edoxaban metaboliseres dog til dels via CYP3A4 og/eller er substrater for transportproteinet P-glykoprotein, og dermed kan ses interaktion med især stærke hæmmere (fx itraconazol) eller stærke induktorer (fx rifampicin) af CYP3A4 eller P-glykoprotein [13-15]. Der er stort overlap mellem lægemidler, der påvirker CYP3A4 og P-glykoprotein.

Statiner

De enkelte statiner metaboliseres i forskellig grad af CYP3A4, som er centralt i metabolismen af simvastatin, lovastatin og til dels atorvastatin. Det giver risiko for interaktion med hæmmere og induktorer af CYP3A4. I produktresuméet angives således, at simvastatindosis ikke bør overstige 20

mg daglig for patienter, der samtidig behandles med en calciumantagonist (pga. hæmning af CYP3A4) [16]. Rosuvastatin og pravastatin er mindre følsomme for interaktion via CYP3A4 og er altså mulige alternativer, hvis risikoen for interaktion skal mindskes [11].

Antimykotika

Azoler (fx itraconazol og fluconazol) hæmmer CYP3A4. De kan interagere med den meget store gruppe af lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4 med risiko for stigende plasmakoncentration af disse lægemidler til følge. Risikoen for interaktion kan reduceres ved at vælge topikal antimykotisk behandling, når det er muligt [17]. Nystatin oral suspension absorberes kun i ringe grad fra mave-tarmkanalen, og risikoen for interaktion er derfor begrænset [18]. Kraftig INR-stigning efter tillæg af miconazol oral gel til patienter i warfarinbehandling er dog set, og denne kombination bør om muligt undgås [19, 20].

Antipsykotika og antidepressiva

Mange antipsykotika omsættes af CYP1A2, CYP2D6 eller CYP3A4 (se Tabel 1). Omeprazol inducerer CYP1A2 og kan medføre plasmakoncentrationsfald af fx clozapin, haloperidol og olanzapin. Ciprofloxacin hæmmer CYP1A2 og kan give plasmakoncentrationsstigning af disse antipsykotika. CYP2D6 induceres af fx rifampicin, mens det hæmmes af fx bupropion, duloxetin, fluoxetin og paroxetin. De kan altså ændre koncentrationerne af substraterne for CYP2D6 som fx aripiprazol, haloperidol, olanzapin, risperidon m.fl. Endelig vil substrater for CYP3A4 som fx aripiprazol, clozapin, haloperidol, quetiapin, sertindol m.fl. kunne påvirkes af lægemidler, der inducerer eller hæmmer CYP3A4 [21]. Konsekvensen af interaktionerne kan være vanskelig at forudse. Ved mistanke om klinisk betydende interaktion kan plasmakoncentrationsmåling overvejes. Interaktioner med antipsykotika er gennemgået mere detaljeret i Månedssbladet Rationel Farmakoterapi nr. 3, 2016.

Fluvoxamin er et af de SSRI, der forårsager flest interaktioner (gennem hæmning af primært CYP1A2 og i mindre grad også af CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4). Helt overordnet

Tabel 1. CYP-enzym (hyppigst) involveret i klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner med antipsykotika

Enzym	Substrat	Induktor** fald i koncentration	Inhibitor** stigning i koncentration	Eksempel på interaktioner
CYP1A2	Clozapin	Tobaksrygning	Ciprofloxacín*	Samtidig administration af ciprofloxacín og olanzapin 3-dobler koncentrationen af olanzapin, hvilket kan føre til bivirkninger, fx arytmier.
	Haloperidol Olanzapin	Omeprazol	Fluvoxamin* Modafinil	
CYP2D6	Aripiprazol	Rifampicin	Bupropion*	Paroxetin øger plasmakoncentration af risperidon 4-10 gange. Håndteres ved dosisreduktion eller evt. skift til den aktive metabolit paliperidon.
	Haloperidol Olanzapin Pimozid		Duloxetin Fluoxetin* Haloperidol	
	Risperidon		Levomepromazin	Behandling med rifampicin reducerer plasmakoncentrationen af haloperidol med 30-60%.
	Sertindol Zuclopenthixol		Paroxetin*	
	CYP3A4	Aripiprazol	Carbamazepin*	Clarithromycin*
Clozapin		HIV-antivirale*	Modafinil	
Haloperidol		stoffer	Erythromycin	Samtidig behandling med aripiprazol og carbamezepin fører til 60-70% fald i plasmakoncentration af aripiprazol.
Lurasidon		Oxcarbazepin	Grapefrugtjuice	
Pimozid		Perikon*	HIV-antivirale	
Quetiapin		Phenobarbital*	stoffer	
Sertindol		Phenytoin*	Itraconazol*	
Ziprasidon	Rifampicin*			

* Særlig kraftig induktor eller inhibitor.

** listen er ikke udtømmende

Kilde: Fink-Jensen A et al. Månedssbladet Rationel Farmakoterapi nr. 3, 2016 (tilpasset).

vil risikoen for interaktion kunne reduceres ved at vælge et andet SSRI. Venlafaxin og voriometin metaboliseres især af CYP2D6. Duloxetin og agomelatín metaboliseres især af CYP1A2, mens mirtazapin metaboliseres af både CYP1A2, CYP2D6 og CYP3A4. Risikoen for interaktion varierer altså afhængig af det konkrete antidepressivum [22].

Antibiotika

Flucloxacillin inducerer CYP3A4 og kan interagere med substrater herfor, men generelt udviser beta-lactamantibiotika kun begrænset interaktion. Makrolider som clarithromycin og erythromycin er kraftige hæmmere af CYP3A4, og dermed kan ses stigende plasmakoncentration af substrater for CYP3A4, fx visse statiner, antimykotika og warfarin, ved samtidig behandling. Derfor er samtidig behandling med fx clarithromycin og simvastatin kontraindiceret [23]. Makrolider

som roxithromycin eller azithromycin hæmmer i mindre grad CYP3A4 og er mulige alternativer, hvis kombinationsbehandling er nødvendig. Flouroquinoloner som fx ciprofloxacín hæmmer CYP1A2, hvilket giver risiko for interaktion med især antipsykotika [24].

Fødevarerinteraktion

Fødevarer kan både ændre absorption og metabolisme af lægemidler. En potentielt problematisk påvirkning af metabolismen ses ved hæmning af CYP3A4 forårsaget af grapefrugtjuice. Allerede efter et glas grapefrugtjuice kan der måles øget biotilgængelighed af visse lægemidler. Klinisk relevant interaktion kan ses mellem fx calciumantagonister og statiner [25] eller mellem warfarin og K-vitaminholdige fødevarer (typisk grønne grøntsager) og flere ernæringspræparater/kosttilskud. Hvis indtaget af K-vitaminholdige fødevarer svinger meget

fra dag til dag, kan det bringe INR ud af niveau [26].

Kompleksbinding

Kompleksbinding (chelering) forhindrer absorption. Det kan især forårsages af di- eller trivalente kationer (fx calcium, aluminium, magnesium eller jern). Orale antibiotika er i risiko for kompleksbinding. Levothyroxin kompleksbindes af syreneutraliserende calciumcarbonat, og administration med mindst fire timers mellemrum anbefales [27]. Hvis ikke fravær af kompleksbinding er dokumenteret, kan mulig interaktion som udgangspunkt håndteres ved at undgå di- eller trivalente kationer en time før eller to timer efter orale antibiotika [28]. Også fødevarer som fx mælk (der indeholder calcium) kan kompleksbinde lægemidler. Derfor bør fx tetracyclin, doxycyclin og ciprofloxacín tages uden samtidig indtagelse af mælk (eller andre di- eller trivalente kationer) [29].

Lægemedler, der skal tages fastende eller med føde

De fleste lægemidler kan tages uden hensyn til fødeindtagelse. For enkelte er tidspunktet for indtagelse i forhold til et måltid dog vigtigt, da absorptionen kan påvirkes. Lægemedler, der skal/bør tages fastende, er fx alendronat, diclofenac, eltroxin og dicloxacillin. Lægemedler, der skal tages i forbindelse med et måltid, er fx allopurinol, sulfamethoxazol-trimethoprim og carvedilol. For rivaroxaban gælder, at de lave doser 2,5 mg og 10 mg kan tages uafhængigt af måltider. De høje doser 15 mg og 20 mg skal tages i forbindelse med et måltid, da det forbedrer absorptionen [30, 31].

Andre interaktioner

Både alkohol, tobak, naturlægemedler og kosttilskud kan forårsage klinisk betydende lægemiddelinteraktioner.

Alkohol

Mængden og tidsperspektivet er afgørende for interaktionen. Store mængder alkohol indtaget over kort tid hæmmer den mikrosomale metabolisme af lægemidler i tarmen og kan potentielt øge effekten af lægemidler. Kronisk alkoholforbrug kan inducere leverenzymmer, og effekten af lægemidler, der metaboliseres hepatisk, kan aftage. Lægemedler, hvis toksicitet afhænger af hepatisk dannelse af toksiske metabolitter, fx paracetamol, kan derimod få øget toksicitet.

Alkohols CNS-dæmpende virkning forstærkes ved samtidig behandling med andre CNS-dæmpende lægemidler. Grundet kardilaterende effekt kan samtidig behandling med kardilaterende lægemidler give blodtryksfald. Alkohol kan også give dårligere reguleret blodsukker, vanskelig kontrolleret warfarinbehandling og forværre

GI-bivirkninger ved NSAID-behandling [32].

Tobak

Rygning inducerer CYP1A2, som over tid nedreguleres. Hvis en patient i stabil behandling med et CYP1A2-substrat pludselig ophører med at ryge, forsvinder induktionen. Det nedsætter den metaboliske kapacitet, og koncentrationen af lægemidlet i kroppen vil stige. Det er især problematisk ved fx olanzapin eller clozapin. Hvis en patient i behandling hermed ophører med at ryge, bør tæt monitorering, evt. dosisreduktion og for clozapin også plasmakoncentrationsmålinger finde sted inden for den første måned [21].

Naturlægemedler og kosttilskud

Prikbladet perikon inducerer både CYP3A4 og P-glykoprotein, men hæmmer andre CYP-enzymssystemer. Det kan derfor være svært at forudsige den kliniske effekt af samtidig behandling. Studier har vist klinisk betydende interaktion med bl.a. amitriptylin, warfarin, simvastatin, orale kontrceptiva samt visse anti-HIV-lægemedler (proteaseinhibitorer) og visse immunsuppressiva (ciclosporin og tacrolimus) [33]. Fiskeolie hæmmer trombocytternes aggregations-evne, og fiskeolie kan gennem en lipidsænkende effekt muligvis hæmme transporten af K-vitamin i plasma og derved øge INR. Flere kasuistikker beskriver interaktionen [34-36].

Sammenfatning

Lægemedelinteraktioner i almen praksis er hyppige. De klinisk relevante lægemiddelinteraktioner er vigtige at kende til. De kan i visse tilfælde udnyttes terapeutisk, mens de i mange situationer skaber ændringer i

farmakokinetik eller farmakodynamik, som må håndteres fx ved at forskyde indtag af lægemidlerne tidsmæssigt eller helt at undgå samtidig behandling. Især hos patienter, hvor polyfarmaci er nødvendig, skal behandlende læge være opmærksom på risikoen for lægemiddelinteraktioner.

Korrespondance

Marie Louise Schougaard Christiansen
irf@sst.dk

Habilitetserklæringer og referencer

Kan ses på www.sst.dk

Interaktionsdatabasen

Læs mere om interaktioner og sammenlign potentielt interagerende lægemidler på

www.interaktionsdatabasen.dk



RØD betyder, at kombinationen bør undgås, evt. henvises til forventet klasseeffekt ved mangel på publicerede studier.



GUL betyder, at kombinationen kan anvendes med dosisjustering, med forskudt indtagelsestidspunkt, eller hvis der tages visse nærmere beskrevne forholdsregler.



GRØN betyder, at kombinationen kan anvendes.

Infoboks. Hvor kan man som læge få hjælp vedr. lægemiddelinteraktioner

• REGION NORDJYLLAND
Telefon: 2328 0601,
hverdage 8-15
E-mail: kfa@auh.rm.dk

• REGION MIDTJYLLAND
Telefon: 2328 0601,
hverdage 8-15
E-mail: kfa@auh.rm.dk

• REGION SYDDANMARK
Telefon: 2022 8855,
hverdage 9-15
E-mail: li@health.sdu.dk

• REGION SJÆLLAND
Telefon: 4732 3243,
hverdage 9-12
E-mail: medinfo@regionsjaelland.dk

• REGION HOVEDSTADEN
Telefon: 3863 5700,
hverdage 8-15.30
E-mail: medicininfo@regionh.dk

Referencer

1. Bjerrum L, Andersen M, Petersen G et al. Hyppige lægemiddelinteraktioner i almen praksis. *Ugeskr Læger* 2004;166:3401-4.
2. Lintzeris N, Nielsen S. Benzodiazepines, methadone and buprenorphine: interactions and clinical management. *Am J Addictions* 2010;19:59-72.
3. Bainbridge AD, MacFadyen RJ, Lees KR et al. A study of the acute pharmacodynamics interaction of ramipril and felodipine in normotensive subjects. *Br J Clin Pharm* 1991; 31:148-53.
4. Khurram Z, Chou E, Minutello R et al. Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol* 2006;18:162-4.
5. Pasina L, Djade CD, Lucca U et al. Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale. *Drugs Aging* 2013;30:103-12.
6. IRFs liste over antikolinerge lægemidler. <https://www.sst.dk/da/Viden/Laegemidler/Medicinennemgang/Antikolinerge-laegemidler>
7. Wrenger E, Müller R, Moesenthin M et al. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *BMJ* 2003;327:147-9.
8. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1527-34.
9. Lobo KK, Shenfiels GM. Drug combinations and impaired renal function – the 'triple whammy'. *Br J Clin Pharm* 2005;59:239-43.
10. Interaktionsdatabasen. www.interaktionsdatabasen.dk
11. Carpenter M, Berry H, Pelletier AL. Clinically relevant drug-drug interactions in primary care. *Am Fam Phys* 2019;99:558-64.
12. Pottegård A, Henriksen DP, Madsen KG et al. Change in international normalized ratio among patients treated with dicloxacillin and vitamin K antagonists. *JAMA* 2015;314:296-7.
13. Produktresumé Xarelto. 22. maj 2018. www.ema.europa.eu
14. Produktresumé Eliquis. 14. januar 2016. www.ema.europa.eu
15. Produktresumé Lixiana. 19. juni 2015. www.ema.europa.eu
16. Produktresumé Simvastatin "Stada". 3. september 2019. www.produktresume.dk
17. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Common drug-drug interactions in antifungal treatments for superficial fungal infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14:387-98.
18. Produktresumé Nystatin "Orifarm", oral suspension. 7. marts 2019. www.produktresume.dk
19. Miki A, Ohtani H, Sawada Y. Warfarin and miconazole oral gel interactions: analysis and therapy recommendations based on clinical data and a pharmacokinetic model. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:642-50.
20. Knudsen P. Interaktion mellem miconazol og warfarin. *Månedssbladet Rationel Farmakoterapi* 2016, nr. 5.
21. Fink-Jensen A, Hedegaard U, Brøsen K et al. Antipsykotika – bivirkninger og interaktioner. *Månedssbladet Rationel Farmakoterapi* 2016, nr. 3.
22. Bleakley S. Antidepressant drug interactions: evidence and clinical significance. *Prog Neurol Psychiatry* 2016 (May/June):21-7.
23. Produktresumé Clarithromycin Krka. 10. oktober 2019. www.produktresume.dk
24. Bolhuis MS, Panday PN, Pranger AD et al. Pharmacokinetic drug interactions of antimicrobial drugs: a systematic review on oxazolidinones, rifamycines, macrolides, fluoroquinolones, and beta-lactams. *Pharmaceutics* 2011;3:865-913.
25. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O et al. Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:101-10.
26. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharm* 2005;45:127-32.
27. Produktresumé Eltroxin (Orifarm). 15. juni 2018. www.produktresume.dk
28. Bennett J, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 2015, 8th edition. Kapitel 54. Pai MP et al. Tables of anti-infective agent pharmacology.
29. Produktresumé Tetracyclin "DAK". 2. november 2018. www.produktresume.dk
30. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs* 2002;62:1481-502.
31. Produktresumé Xarelto. 22. maj 2018. www.ema.europa.eu
32. Mattila MJ. Alcohol and drug interactions. *Ann Med* 1990;22:363-9.
33. Zhou S, Chan E, Pan SQ et al. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *J Psychopharmacol* 2004;18:262-76.
34. Buckley MS, Goff AD, Knapp WE. Fish oil interaction with warfarin. *Ann Pharmacother* 2004;38:50-2.
35. Jalili M, Dehpour AR. Extremely prolonged INR associated with warfarin in combination with both trazodone and omega-3 fatty acids. *Arch Med Res* 2007;38:901-4.
36. McClaskey EM et al. Subdural hematoma after a fall in an elderly patient taking high-dose omega-3 fatty acids with warfarin and aspirin: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2007;27:152-60.