

Farmakologi: (*farmakon logos*)

- läran om lkm:s effekter i organismen
- lkm:s omsättning i kroppen
- lkm-användning vid sjukdomsbehandling

Farmakodynamik
Farmakokinetik
Farmakoterapi

Farmakoterapi

- kausal
- kurativ
- symptomatisk
- substitution
- palliativ

— inte nödvändigtvis
kurativ (exv. cancerbehandling)

Farmaci ("galenik") Läran om lkm-beredning

Drog: ("droge vate" / "dry goods"...) - naturprodukt el råämne, vanligtvis från växtvärlden ("materia medica") som ursprungssubstans för framställning av lkm.

Farmakognosi: Läran om naturprodukter med användning som lkm

Toxikologi: Läran om giftiga ämnens kemi och effekter, samt behandlingen av dessa

Gift / Toxin: ("toxicon" = "pilgift") - ämne som framkallar sjuklig, skadlig el dödlig effekt

Läkemedelstoxikologi

Giftinformationscentralen (Läkemedelsverket)

WHO:

GLP

GMP

GDP

GCP

Good Laboratory Practice Manufacturing Distribution Clinical

Läkemedelslagen 1992, rev 2006 och **2015**

Läkemedel: juridisk definition -

2 Kap 1§ Varje substans eller kombination av substanser som tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för att **förebygga** eller **behandla sjukdom** hos människor eller **djur** eller kan användas på eller tillföras människor eller djur i syfte att **återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner** genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan eller för att **ställa diagnos...**

(- OBS: inbegriper således även *antikonceptionspreparat*!)

Hantering mm:

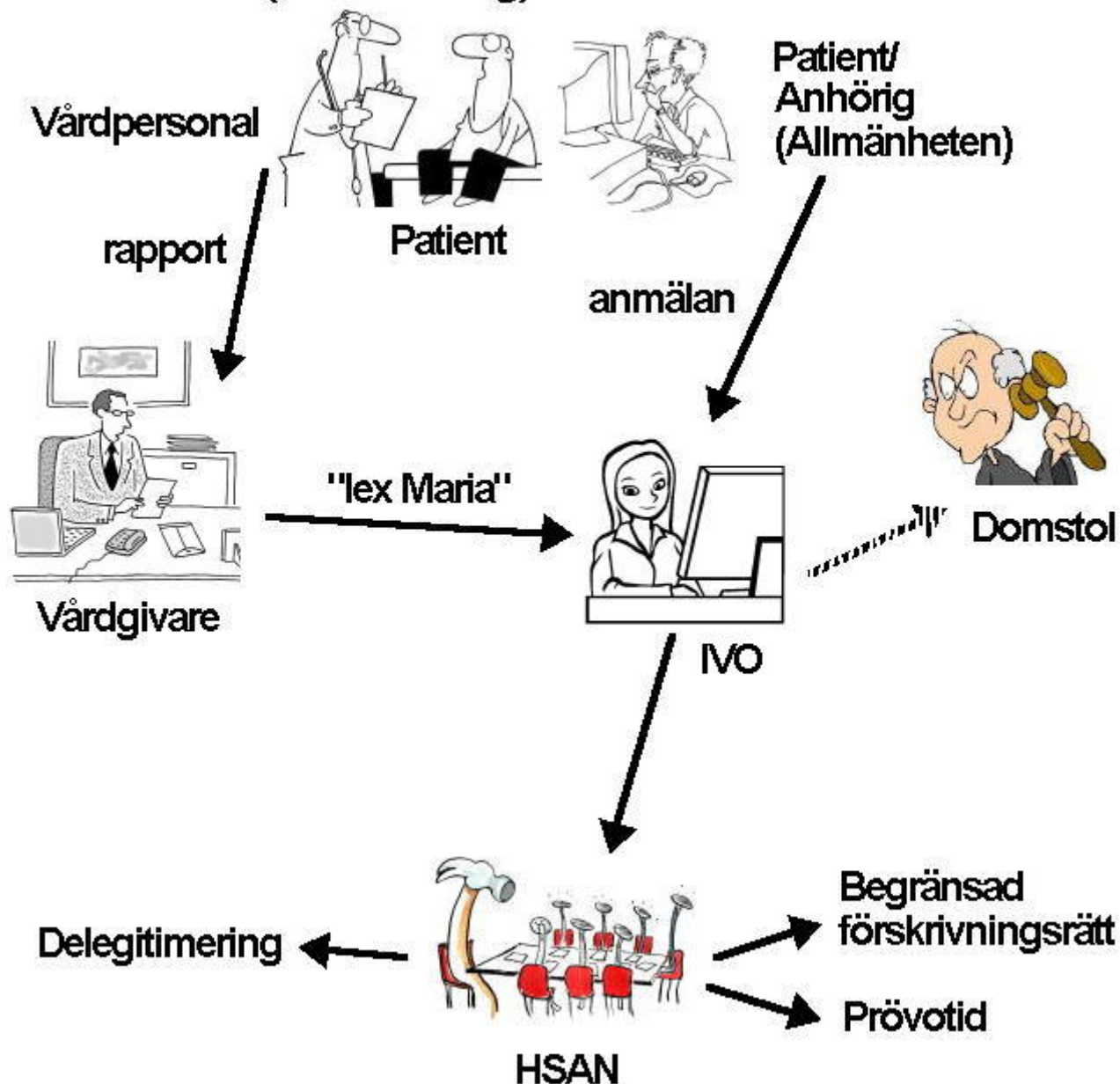
10 Kap 1§ Den som yrkesmässigt tillverkar, importerar, säljer, transporterar, förvarar eller på annat sätt yrkesmässigt hanterar läkemedel ska vidta de åtgärder och i övrigt iaktta sådan försiktighet som behövs för att hindra att läkemedlen skadar människor, egendom eller miljön samt se till att läkemedlens kvalitet inte försämras.

Information mm:

12 Kap 2§ Vid marknadsföring av humanläkemedel ska det lämnas sådan **information** som är av särskild betydelse för allmänheten respektive för personer som är behöriga att förordna eller lämna ut läkemedel.

3§ Den som har fått ett läkemedel godkänt för försäljning ska ha en funktion med vetenskaplig kompetens som övervakar **informationen** om läkemedlet.

VÅRDSKADA ("HÄNDELSE") (felförskrivning)



Ny Patientsäkerhetslag 2011-01-01

Allmänheten eller vårdgivare kan ej längre anmäla enskilda personer (el incidenter) till HSAN som sedan 2013-06-01 **enbart tar emot anmälningar från Inspektionen för vård och omsorg (IVO)** (interimistiskt 2011-01-01 – 2013-05-31 från Socialstyrelsen).

Händelser/incidenter/vårdskador (men ej enskilda personer) anmäls numera till IVO - som efter utredning i sin tur kan föra ärenden vidare till **HSAN (Hälso- och sjukvårdens ansvarsnämnd)** för ev ställningstagande till **begränsad/indragen förskrivningsrätt, prövotid eller delegitimering**.

(- De tidigare påföljderna "varning" och "erinran" förekommer ej längre.)

Inspektionen för vård och omsorg, IVO

bildades den 1 juni 2013 och är en statlig myndighet som lyder under regeringen (Socialdepartementet). Verksamheten bedrivs vid sex regionala kontor runt om i landet och tre myndighetsövergripande avdelningar i Stockholm.

Kemiskt namn: klorofenoxyisobutyrat

Generiskt namn: klofibrat
(WHO)

INN-standard: International Nonproprietary Names

Varumärkesnamn ("handelsnamn"): Atromidin
(varumärkesnamn kan vara registrerade[®] - el oregistrerade) *↑ kemiskt namn förkortat ska inte ge för positiva associationer. - bör ge en hint om vilket omr. substansen verkar inom.*

"Farmaceutisk specialitet": - Begreppet infördes i svensk lagstiftning 1934 med definitionen:

"Läkemedel, som i allmänhet ej må försälas till enskild förbrukare annorstädes än å apoteks- inrättning och som tillhandahålls sådan förbrukare i den förpackning, vari det levererats av tillverkaren".

Modifierat 1962: "Med **farmaceutisk specialitet** förstås standardiserat läkemedel, som är avsett att tillhandahållas förbrukaren i tillverkarens originalförpackning".

I praktiken föråldrat begrepp.

- Torde idag kunna uttryckas: "av vederbörlig myndighet (numera Läkemedelsverket el EMA) godkänd/registrerad produkt för användande som läkemedel"

OBS!: Skilj på registrerat läkemedel (= godkänt för användning som lkm enl ovan) och registrerat varumärkesnamn! (®) (Patent- och registreringsverket, PRV)

FASS (1966) "Farmaceutiska Specialiteter i Sverige" (- LIF - se nedan)

Formelregister

"FASS, Boken Självstudiekurs"

FASS VET (1973)

(DIS 1979, DIS 1980; "Diagnostika i Sverige")

PATIENT-FASS (1983)

AKADEMI-FASS (2007)

FASS.se (2009)

(DASS-FASS)

FYSS: Fysisk aktivitet i Sjukdomsprevention och Sjukdomsbehandling: → **FaR**[®]

Fysisk aktivitet på recept; Folkhälsomyndigheten, 2014-01-01, ersätter myndigheterna *Smittskyddsinstitutet* och *Statens folkhälsoinstitut*; samt Socialstyrelsens arbete kring miljö-hälsa

Felleskatalogen - FASS i Norge

Produktresumé - Danmark

Fimea - Finland

British National Formulary (BNF)

United States Pharmacopeia and National Formulary (USP-NF)

Rote Liste - Tyskland

("Arcana", Kvacksalverilagen, 1915)

Socialstyrelsen:

Collegium (Medicorum) Medicum 1663

Sundhetskollegium 1813

Medicinalstyrelsen 1878

Socialstyrelsen 1967

"Socialstyrelsen är en statlig myndighet under Socialdepartementet och har en mycket bred verksamhet som rör socialtjänst, hälso- och sjukvård, hälsoskydd och epidemiologi"

1990. läkemedelsverket bryts ut från läkemedelsverket.

- Godkänner läkemedel & kosmetika
- klassar narkotika
- övervakade förut alkoholtillverkning
- Godkänner naturläkemedel

Läkemedelsverket : 1990

Statlig myndighet under Socialdepartementet, i Uppsala.

Tillser att den enskilde patienten och hälso- och sjukvården får tillgång till säkra och effektiva lkm av hög kvalitet och att dessa används på ett ändamålsenligt och *kostnadseffektivt* sätt.

750 anställda.

- Godkänner humana och veterinära lkm
- Genomför efterkontroller (kvalitetskontroll, inspektion, biverknings- och säkerhetsuppföljning)
- **Information** (- se även *nedan*)
- Godkänner kosmetika, narkotika och *naturläkemedel*
- Kontrollerar kliniska prövningar
- Kontrollerar medicintekniska produkter

Naturläkemedel: ursprung i djurdel, bakteriekultur, mineral eller salt. Får inte vara alltför bearbetade. Renframställda substanser eller kemiskt modifierade beståndsdelar kan ej ingå. För egenvård (besvär av tillfällig eller lindrig karaktär). Baseras på väl beprövad inhemsk tradition i Sverige eller länder som liknar Sv. vad gäller användningen av lkm. Säljes fritt i detaljhandeln.

LIF: Läkemedelsindustriföreningen (FASS!)
Läkemedel

FGL: Föreningen för Generiska

"bioekvivalens" = generiskt prep "lika bra" som originalpreparat

FDA: Food and Drug Administration

EMA: European Medicines Agency

EudraPharm = Europeisk FASS
(European Union Drug Regulating Authorities Pharmaceutical Database)

EDQM: European Directorate for the Quality of Medicines under Europarådet (1996)

Farmakopé: (Ph Eur, 8 uppl 2014)

anger fastställda regler och metoder för framställning - numera också kvalitetskontroll

-

- av läkemedel; samt samlingar av definitioner, regler och kvalitetsnormer för läkemedelssubstanser och läkemedelsberedningar

"Stockholmsfarmakopén" 1686 - Ph Suecia 1775 - Ph Nord 1964 -
- **Ph Eur 1978**

LB: Läkemedelsboken (Läkemedelsverket)

Apoteket AB

Ur 'strategiska vägval: "Sänkta inköpskostnader och en effektiv varuförsörjning. Sänka kostnader och förenkla arbetssätt"

SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering)

"Utifrån aktuell och välgjord forskning tar vi reda på vilken medicinsk effekt olika metoder har, om det finns några risker med dem, och om åtgärderna ger mesta möjliga nytta för pengarna."

IHE (Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi)

"Att genom hälsoekonomiska analyser bidra till väl underbyggda beslut om hälso- och sjukvårdens utveckling"

Myndigheten för vård- och omsorgsanalys ("Vårdanalys")

"Samhällets resurser ska användas på bästa sätt för att skapa en så god hälsa och patient-upplevd kvalitet som möjligt."

Real World Evidence (RWE): For better treatment evaluation, clinical outcome and *value for money*. Today's IT makes it easier to follow each individual treated and in many

countries registries make it possible to evaluate patient adherence, outcomes, possible adverse events, etc. at the individual level and in a longer perspective to improve treatment and be an important tool *to document medical costs*. In the long run RWE can make it possible to make available also medicines that are only clinically or *economically feasible* for small subpopulations as these can be identified in a more structured way.

INFORMATION

Samtliga apotekskedjor (- i enlighet med Läkemedelslagen 21§ - se ovan!)

Läkemedelskommittéer

Skall enligt lag finnas i varje landsting (motsv)

Skall genom rekommendationer - grundad på vetenskap och beprövad erfarenhet - till hälso- och sjukvårdspersonalen, eller på annat lämpligt sätt, verka för en tillförlitlig och **rationell** läkemedelsanvändning inom landsting (motsv).

Läkemedelskommittén i Västra Götalandsregionen

(info-skrift: "**Substans**").

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

(f d Läkemedelsförmånsnämnden, LFN). Handlägger *subventioneringsfrågor*.

"Läkemedlets öden och äventyr"

- 1.) Administration
- 2.) Upptag i vävnad: Absorption
- 3.) Fördelning i vävnad: Distribution
- 4.) Farmakodynamiska effekter
- 5.) Avlägsnande: Metabolism och Elimination ("Exkretion")
- 6.) Biverkningar
- 7.) Interaktioner

1.) Administration:

- A.) Lokal
- B.) Resorptiv
 - a.) enteral ("peroral")
 - b.) parenteral
- C.) "Övriga":
 - a.) inhalation
 - b.) intranasal
 - c.) sublingual
 - d.) rektal...

(NB: - En indelning kan egentligen aldrig bli fullständig och invändningsfri. Anatomisk och/eller funktionell uppdelning? Administrationslokal eller biofas? Vissa kategorier överlappar varandra oavsett systematisering...)

A.) Lokal ("Topikal") (ex: hud, ögon, hörselgång, tandpulpa, *lungor* (= *gränsfall pga stor benägenhet för systemeffekt även om medlet är avsett för lokal effekt: Jämför t ex vissa astma-aerosoler med inhalations-narkosmedel!*...))

salva
kräm
liniment/lösning/schampo
gel
pasta
puder

ögon/örondroppar, -salvor, -krämer, -geler, -lameller

(optikal/aurikulär)

vagitorium

FÖRSTA PASSAGE-EFFEKTEN (Potentiellt problem vid resorptiv administration)

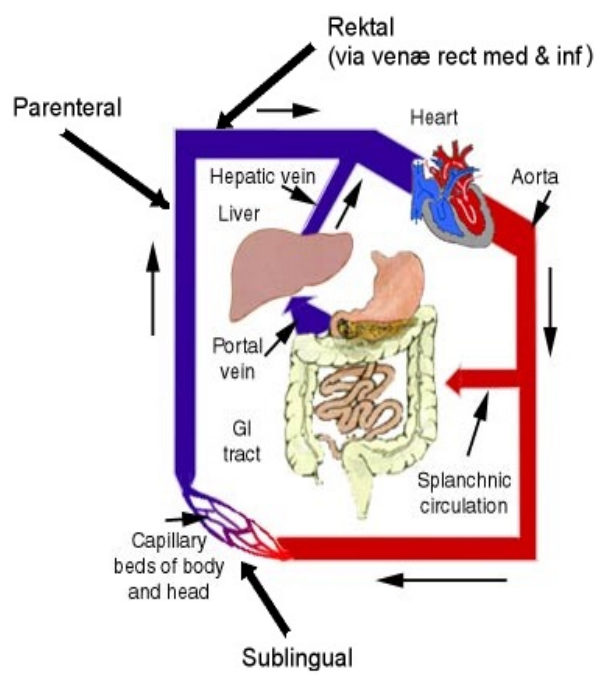
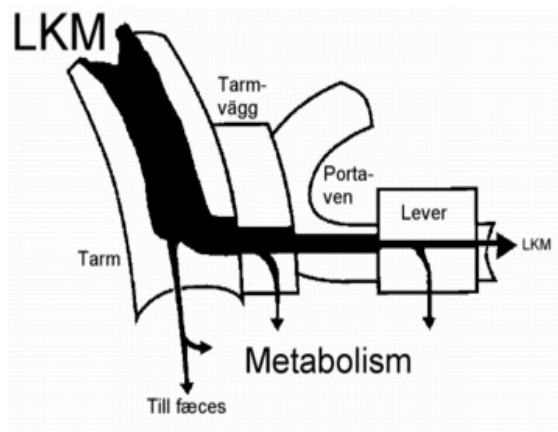
- Många lkm som administreras via munnen ("*perorala*"; "*enterala*") bryts till stor del ned (metaboliseras) direkt efter upptaget i tunntarmen (av enzysystem i tarmväggen och framför allt i levern - innan de når systemkretsloppet).

Sublinguala lkm intages förvisso "via munnen" ("*peroralt*"), men upptaget av aktiv substans sker här egentligen via ytliga kapillärer under tungan - och lkm når systemkretsloppet *utan* att ha genomgått första passage-effekten.

- Motsvarande gäller för **rektala** lkm som administreras i ändtarmen (som ju förvisso är en del av *enterala* systemet), men upptaget av aktiv substans sker i detta fall via vissa rektalvener som även här mynnar direkt i systemkretsloppet - alltså också ett sätt att smita undan första passage-effekten. (Rektala beredningar finns dessutom för *lokal* effekt...)

Vid **intravenös injektion** (*parenteral administration*) sprutas lkm direkt in i systemkretsloppet och undgår naturligtvis härigenom första passage-effekten.

Vid andra typer av injektion - *parenteral administration* - såsom *intramuskulär* och *subkutan injektion* fås naturligtvis en varierande grad även av *lokal* effekt...



B.) Resorptiv (via systemkretsloppet):

- a.) Enteralt:

peroralt ("via munnen"):

tablett, kapsel, depåtablett, depåkapsel, enterotablett, enterokapsel...
brustablett, mixtur,
granulat, pulver,
sublingualt - stoppas således i munnen, men upptaget sker eg ej i tarmen... - se

nedan

resoritabletter,
tuggummi, spray
sugtablett, tuggtablett

rektalt ("via ändtarmen"): - införes således via "tarmen", men
upptaget sker eg ej i duodenum på "normalt sätt"... - se *nedan*)

suppositorium/stolpiller
klysma/rektal lösning
rektiol (mikroklysma)
rektalsalva, -gel, -skum

- b.) Parenteralt:

injektion (intravenös, intramuskulär, subkutan, intrathekal, intraosseös, intraartikulär,
intrakavemös, intraokulär, intrapleural, intraperitoneal...)

infusion
injektionsvätskor
injektions- och infusionssubstanser
infusionskoncentrat

implantat

C.) "Övriga":

a.) Inhalation (kan således vara både lokal och resorptiv)

inhalationspulver
inhalationsvätska
aerosol

b.) intranasal (kan vara avsedd för lokal- eller system-effekt)

c.) sublingual (således tvetydigt...)

d.) rektal (således tvetydigt... - OBS - kan även vara för *lokalt* bruk!)

fler blandfall:

buckal-tabletter, tuggummin, sugtabletter...

plåster, depåplåster (transdermal adm)... (blir också "både lokal och resorptiv")

Enteralt - parenteralt, aspekter på för- och nackdelar:

- kostnad, smidighet, smärta, illamående, dödsrisk i biofas, födointeraktioner, första passage-effekt, lokala biverkningar, tid till effekt, patientens ålder, kulturell inställning...

2.) Upptag i vävnad / Absorption

Term: "Biologisk tillgänglighet":

"Den del av administrerad mängd lkm som absorberas och efter passage av lever når systemcirkulationen i oförändrad form"

Biologisk tillgänglighet
styrts således av grad av *absorption*
och inte minst
grad av *första passage-effekt!*

a.) Läkemedlets, "preparatets" egenskaper:

- **(I) Beredningens egenskaper:** partikelstorlek (specifik yta), kontakttid, sönderfallshastighet, löslighet ("*galenik*")
- **(II) Molekylens egenskaper:** molekylstorlek, lipofilitet, joniseringsgrad

b.) Applikationsställets egenskaper: Blodgenomströmning, pH, temp, absorptionsyta/kontaktytans storlek, transportmekanismer

"En liten, oladdad, lipofil molekyl passerar biologiska membran bättre än en stor, joniserad och hydrofil molekyl"

3.) Fördelning i vävnad: Distribution

- a.) **Blodflöde** (manipuleringsbart!)
- b.) **Bindning till protein** (albumin)
- c.) **Ansamling till fett** (hjäman!) (narkosmedel)
- d.) **Barriärfunktion** (BBB, placenta)

Term: "Latensering": Metod att förlänga/fördröja lkm-effekt via t ex:

- administration av *prekursor* = "**pro-drug**", vilken efter "**bioaktivering**" i organismen omvandlas till aktivt lkm
- förlängd absorption (depot-beredning, vasokonstriktortillsats)
- hämmad metabolism
- hämmad elimination

Term: "Displacement": vävnadsansamlingsgraden kan påverkas via samtidigt inflytande av *kompetitiv substans* (gäller framför allt proteinbindning)

("FARMAKOKINETIK" - kommer på separat föreläsning!

Beskriver organismen teoretiskt-matematiskt som ett antal *fördelningsrum* mellan vilka lkm och dess metaboliter transporteras och interagerar med vissa hastigheter; *kompartimentmodeller, olika eliminationsmodeller etc...*)

Några termer:

Halveringstid ($t_{1/2}$): Den tid det tar tills koncentrationen i fördelningsrummet minskat till hälften

"Steady state": Stabil/jämn nivå av lkm när intag och elimination balanserar varandra. Uppnås generellt efter 4-5 $t_{1/2}$ vid jämna doseringsintervall

"Bolus-dos" ("stötdos"): "Extra-stor" administration (ofta snabb, intravenös) för att fort komma upp i *terapeutisk nivå*

"Kumulering": Efterhand ökande ansamling av lkm i organismen då tillförseln överstiger eliminationen

"Biofas": Det fördelningsrum där lkm utövar biologisk effekt

"Clearance": Den plasmavolym som per tidsenhet befrias från ett lkm (Mkt vanligt använt mått på *elimination* - se nedan)

4.) Lkm utövar sin effekt = farmakodynamik (jättekapitel! :-)

Termer:

- OBS! Skilj på de båda begreppen :
- **Verkningsmekanism**: "Hur" lkm utövar sin farmakodynamik!
och
- **Effekt**: De farmakodynamiska manifestationerna av ett lkm!
- **Tolerans**: Större dos kräves efter hand för erhållande av samma grad av farmakodynamisk effekt som i början av användningen av det aktuella lkm
- **Takyfylaxi**: Mkt snabbt insättande toleransutveckling

5.) Sedan skall lkm "avlägsnas" - metaboliseras och elimineras

a.) Metabolism (två faser)

lipofila substanser - levern

b.) Elimination

vattenlösliga substanser - njurarna

Term: **"Clearance"** (se ovan)

- a.) Metabolism i levern:

Fas 1: - *Enzymatisk påverkan* → "biotransformation", för att oskadliggöra "främmande inkräktarämnen" = *inaktivering* samt för att "*förbereda Fas 2*"

via kemiska reaktioner såsom

- oxidation
- reduktion
- hydrolys

Dessa reaktioner huvudsakligen via **CYP** (**Cy**tokrom **P** 450-systemen)

CYP:ar känsliga (**hämmning? induktion?**) för olika faktorer:

- rökning
- matvanor
- (andra) läkemedel
- sjukdomar (alkoholism)

- speciesvariationer (husdjur - människa... OBS: Generellt: "Människa metaboliserar i regel långsammare än de flesta vanliga försöksdjur"
- individ-skillnader (genetiskt betingat! - kan även ge olika individuella effekter på en *pro-drug*!...)

Fas 2: för att göra lättare att "bli av med" = "utsöndra" = *göra vattenlösliga* (= möjliga att eliminera via njuren):

Konjugation —> vattenlös (t ex glukuronsyra el sulfatgrupp)

Konjugatet går med transportprotein ut i blodbanan till njuren

- glukuronering
- acetylering
- sulfatering
- metylering
- glutamylering

Även här genetiska skillnader:

Termer: **"Snabba eller långsamma metaboliserare"**

b.) Elimination via njuren

- Glomerulär filtration
- Tubulär sekretion via transportproteiner!
- Reabsorption (fettlösliga)

- även utsöndring via andra organ: lungor, svett, bröstmjolk (tårvätska, saliv, hår...)

6.) Biverkningar

OBS! - Ny definition av begreppet biverkning 2012-07-01!

Definitionen av biverkningar har breddats. Den tidigare definitionen "*skadliga och oavsedda reaktioner till följd av godkänd användning av ett läkemedel i normala doser*" har fått tillägget "medicineringsfel och användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning, t ex felaktig användning och missbruk av läkemedlet".

Exempel på det senare kan vara

- överdos
- felanvändning
- missbruk
- medicineringsfel
- bristande effekt hos vacciner, antikonceptionsmedel och läkemedel som används vid livshotande tillstånd.

Överdosisbegreppet är relativt entydigt och betyder att en högre dos än vad som står i produktresumén har givits.

Felanvändning syftar på att produkten medvetet används på ett felaktigt sätt. Som exempel kan nämnas felaktigt administrationssätt, icke godkänd indikation eller att den har erhållits på olagligt sätt. Det senare innebär att användningen av ett olaga läkemedel är att betrakta som en allvarlig biverkan om symtom har uppkommit till följd av användningen hos en individ.

Missbruk definieras i detta sammanhang som en medvetet överdriven användning av läkemedel som åtföljs av skadliga fysiska och psykologiska effekter.

Medicineringsfel är ett oförväntat fel i *förskrivandet*, *utdelandet* eller vid *intagandet* av ett läkemedel. Felet kan vara orsakat av vårdgivare, patient eller konsument. Förskrivningsfel kan vara att ett snarlikt läkemedelsnamn har använts eller att fel dos har förskrivits. Utdelningsfel kan vara att fel patient har fått läkemedlet (förväxling). Fel vid intagandet av läkemedlet kan vara att fel administrationsväg har använts, till exempel att patienten har tagit ett suppositorium peroralt. Detta ska anmälas om det också finns en biverkan (symtom).

Bristande effekt hos vacciner, antikonceptionsmedel eller hos läkemedel som används för behandling av livshotande tillstånd ska jämföras med allvarliga biverkningar och rapporteras i likhet med andra biverkningar.

Redan misstanken om en biverkning av ett läkemedel bör vara ett skäl att rapportera!

Elektronisk rapportering

För att förenkla rapporteringen går det numera att rapportera elektroniskt, både för förskrivare och patienter. *Länkar till rapporteringsformulär finns på Läkemedelsverkets webbplats.*

Konsumenter kan också rapportera biverkningar

Från och med den 1 juli 2012 inkluderas konsumenter som rapportörer. Rapporterna från konsumenter kommer därmed också att återfinnas i den europeiska biverkningsdatabasen (EudraVigilance). (I Sverige har vi haft konsumentrapportering sedan 2008 men rapporterna har inte rapporterats vidare till EudraVigilance).

Två huvudtyper av biverkningar

Typ A

- "Farmakologiska"/"Farmakodynamiska"
förutsägbara, ofta dosberoende
- vanliga
- försvinner vid utsättandet
- ofta harmlösa

Typ B

- "Immunoallergiska"
svåra/omöjliga att förutsäga, oberoende av dos.

Fyra subtyper:

- **subtyp 1:** "Snabba överkänslighetsreaktioner"
Omedelbara, "anafylaktiska"; *urticaria, Quincke-ödem*
- **subtyp 2:** "Blodkroppspåverkan"
Cytotoxisk; ak orsakar cytolys; *trombocytopeni*,
leukopeni, agranulocytos, aplastisk anemi, pancytopeni
- **subtyp 3:** Vaskuliter, njurskador etc
Deposition av immunkomplex i kärlvägg, nefron...
- **subtyp 4:** "Försenade överkänslighetsreaktioner"
T-lymfocyter ger upphov till "delayed reactions"
(ex: *kontakteczem*)

Term: Idiosynkrasi: genetiskt betingad abnorm reaktion på ett lkm

7.) Läkemedelsinteraktioner: farmakokinetiska och farmakodynamiska

a.) Farmakokinetiska interaktioner (fyra huvudtyper):

- Påverkar *plasmakoncentrationen* ("halten") av lkm via:

1.) Absorption:

- Komplexbildning
- GI-peristaltik
- GI-pH
- GI-bakterieflora

2.) Distribution:

- Displacement
- Konkurrens om transportproteiner

3.) Metabolism:

- CYP-induktion (grapefrukt!)
- CYP-hämning

4.) Renal elimination:

- Konkurrens om tubulära transportproteiner

b.) Farmakodynamiska interaktioner (fyra huvudtyper):

- Påverkar "*effekten*"

Additiva effekter: $1+1 = 2$

Synergism: $1+1 = 3$

Potentiering: $0+1 = 2$

Antagonism: $0+1 = 0$

Tre st olika klassificeringar av interaktioner

1.) Allmän (I-VIII), 2.) Klinisk (A-D), och 3.) Dokumentation (1-4)

1.) Allmän klassificering av interaktioner.

- | | |
|-------------------|--|
| Grupp I | - Interaktion vid <i>läkemedels gastrointestinala absorption</i> |
| Grupp II | - Interaktion vid <i>läkemedels bindning till plasmaproteiner</i> |
| Grupp III | - Interaktion vid <i>läkemedels distribuering</i> |
| Grupp IV | - Interaktion vid <i>läkemedels transport genom vävnaderna</i> ; transporters, P-glykoprotein ("permeability glycoprotein, P-gp or Pgp") |
| Grupp V | - Interaktion vid <i>läkemedels effekter på receptornivå</i> |
| Grupp VI | - Interaktion vid <i>läkemedels metabolism</i> |
| Grupp VII | - Interaktion vid <i>läkemedelsutsöndring</i> |
| Grupp VIII | - Empiriskt funna interaktioner - ej klassificerbara efter mekanism |

2.) Klassificering enligt klinisk betydelse

Kod	Klassificeringens betydelse
A.)	Interaktionen har sannolikt ingen betydelse
B.)	Interaktionens kliniska betydelse är ännu ej fastställd
C.)	Interaktionen kan leda till ändrad effekt eller biverkningar men kan bemästras med individuell dosering och/eller plasmakoncentrationsbestämning av läkemedlet. Kan kräva dosanpassning.
D.)	Interaktionen kan leda till allvariga kliniska konsekvenser i form av svåra biverkningar, Utebliven effekt eller är i övrigt svår att bemästra med individuell dosering. Kombinationen bör undvikas.

3.) Klassificering efter dokumentationens art

- 1.) Interaktionsmöjligheten antydes av ofullständiga fallrapporter eller *in-vitro*-studier eller har förutsagts från studier av likartade läkemedel.
- 2.) Interaktionsmöjligheten har redovisats i väldokumenterade fallrapporter.
- 3.) Interaktionen har dokumenterats i studier på friska försökspersoner och/eller i pilotstudier på patienter.
- 4.) Interaktionen har dokumenterats i kontrollerade studier på relevant patientmaterial.

8.) Toxikologi

a.) Akut toxicitet

Termer:

- LD₅₀
- Terapeutisk bredd ("terapeutiskt fönster")
- Terapeutisk index
- Antidot: "specifikt motgift"

b.) Reproduktionstoxicitet (Talidomid)

- Teratogenicitetsbegreppet

c.) Genotoxicitet (DES)

d.) Carcinogenicitet

Graviditet

- A** Lkm har intagits av ett betydande antal gravida kvinnor utan störning i reproduktionsprocessen
- B** Lkm har intagits av ett begränsat antal gravida kvinnor utan störning i reproduktionsprocessen
- B:1** Studier på djur har ej givit hållpunkter för ökad uppkomst av skadliga effekter på reproduktionsprocessen
- B:2** Studier på djur är bristfälliga eller saknas, men tillgängliga data ger ej hållpunkter för ökad uppkomst av skadliga effekter på reproduktionsprocessen
- B:3** Studier på djur har givit hållpunkter för skadliga effekter på reproduktionsprocessen, vilkas betydelse för människan bedöms vara oklar
- C** Lkm som hos människa förmodas kunna **medföra risk** för fostret och/eller det nyfödda barnet **utan att vara direkt missbildningsframkallande**.
- D** Lkm med primärt **teratogena** effekter

Amning

- I** Passerar ej över i modersmjölk
- II** Passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser
- III** Passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även med terapeutiska doser
- IVa** Uppgift saknas om passage över i modersmjölk.
- IVb** Uppgift om passage över i modersmjölk är otillräcklig för att bedöma risken för barnet.