

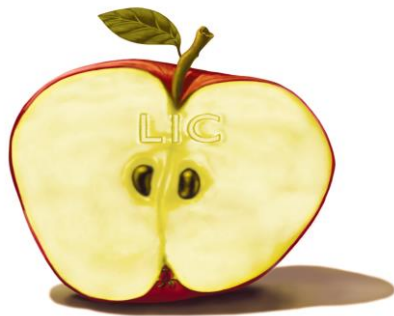
Karolic

Nyheter från Karolinska läkemedelsinformationscentralen, Klinisk farmakologi

Karolic

Karolic ger råd till sjukvårdspersonal inom öppen- och slutenvård då läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna som kommer in till Karolic tas emot av en läkare eller farmaceut. En litteratursökning görs i medicinska databaser och handböcker, varefter insamlat material värderas. Frågeställaren får sedan ett preliminärsvår inom överenskommen tid. Frågorna diskuteras på klinikens diskussionsrund, och svar som bedöms relevanta för framtida utredningar läggs in i databasen SVELIC, som är fritt tillgänglig via www.svelic.se.

Välkommen att kontakta oss!



Karolinska läkemedelsinformationscentralen
Klinisk Farmakologi, C1:68
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Huddinge

Blödningsrisk vid samtidig behandling med valproat och apixaban?

Ospecificerade blödningar anges bland vanliga biverkningar i produktresumén för Ergenyl (valproat), vilket innebär att det rapporterats inträffa hos ungefär 1–10% av behandlade patienter [1], vanligen inom ramen för olika kliniska studier. Det anges också i produktresumén att laboratorieundersökningar såsom bl.a. B-trombocyter, blödningstid och ”koagulationsprov” rekommenderas innan behandling påbörjas samt i händelse av blödning [1], vilket ger en indikation på att blödningsbenägenheten skulle kunna bestå i exempelvis valproat-inducerad trombocytopeni, nedsatt trombocytfunktion och/eller påverkad koagulationsfaktoraktivitet. De två förstnämnda anges också bland vanliga rapporterade biverkningar i produktresumén, tillsammans med förlängd blödningstid och anemi.

Vid PubMed-sökning identifieras ett dussintal för frågeställningen relevanta träffar, varav de flesta utgörs av fallrapporter avseende olika blödningsmanifestationer

som misstänkts ha orsakats av valproat. I de flesta av fallrapporterna förefaller de misstänkta valproat-utlösta blödningarna ha åtföljts av laboriemässiga avvikelser såsom trombocytopeni eller hypofibrinogenemi, men även fall av misstänkta valproatinducerade blödningar utan tydliga lab-avvikelser tycks förekomma.

I en identifierad mini-review som sammanställt olika fallrapporter och studier avseende blödningsbenägenhet vid antiepileptisk behandling påstås även att bl.a. minskad faktor VIII-aktivitet respektive minskad vWF-aktivitet har associerats med valproatinducerad blödningsbenägenhet hos vissa patienter.

Varningen i Janusmed riskprofil gäller en så kallad farmakodynamisk interaktion, som i detta fall grundar sig i att valproat och apixaban båda utövar effekter på hemostasen. Påståendet att effekten är synergistisk grundar sig troligen i en extrapolering från andra läkemedel med hemostaspåverkande effekter och tillämpningen av en försiktighetsprincip. En identifierad retrospektiv taiwanesisk kohortstudie (n=104 319) fann att incidensen av allvarliga blödningar var signifikant

Kontakt:
Remiss ”H Läkemedelsinformation” i TakeCare
Karolic.karolinska@regionstockholm.se
08-123 810 60
www.karolinska.se/karolic

Nyhetsbrev Karolic År 2023



högre (153 fall / 1000 personår) bland förmaksflimmerpatienter som behandlades med valproat och NOAK jämfört med kontrollpatienter som enbart behandlades med NOAK (55 fall / 1000 personår). Blödningsincidensen var även högre vid kombination med valproat än vid kombination med andra inkluderade antiepileptika i den aktuella studien. Risken för att resultaten kan ha påverkats av kända respektive okända confounders är sannolikt relativt stor med hänsyn till studiens retrospektiva design, och den påvisade riskskillnaden bör tolkas med försiktighet.

Interaktionssökning i PubMed avseende valproat och individuella NOAK (apixaban, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban) ger enstaka träffar (n=1-4) per substans, som inte bedöms kunna ligga till grund för en riskvärdering inom NOAK-gruppen. Vi finner dock ingen uppenbar anledning att misstänka några större skillnader mellan de olika NOAK-substanserna beträffande interaktionspotentialen gentemot valproat.

I frånvaro av övriga relevanta identifierade publikationer låter sig den misstänkt ökade blödningsrisken vid samtidig behandling med valproat och apexaban svårligen kvantifieras, liksom jämförelsen mellan olika NOAK-preparat gentemot valproat.

Det förefaller klokt att monitorera hemostasrelaterade laboratorieprover enligt ovan vid samtidig behandling, och plasmakoncentrationsbestämning av såväl apexaban som valproat kan övervägas för att få en uppfattning om patientens exponering för respektive läkemedel.

Sammanfattning: Den ökade blödningsbenägenheten vid valproatbehandling kan troligen medieras av flera olika mekanismer, exempelvis genom påverkan på trombocyter och koagulationsfaktorer, baserat på uppgifter i produktresumén och identifierade fallrapporter. Det bör dock observeras att misstänkt valproatutlösta blödningar utan avvikande laboratoriefynd har rapporterats.

Den misstänkta interaktionen mellan apexaban och valproat är av farmakodynamisk karaktär, och härrör från de båda läkemedlens oberoende effekter på hemostasen. Underlag saknas för att kunna jämföra olika NOAK-preparat avseende den ökade blödningsrisken vid kombinationsbehandling med valproat. Vi finner dock ingen anledning att misstänka några större skillnader inom NOAK-gruppen i detta avseende.

Kan man späda Cipralex-droppar i vatten och spruta in via PEG? Eller är det bättre att krossa tabletter?

Vid administrering av läkemedel i PEG är flytande beredning att föredra i första hand för att undvika risk för ocklusion av sonden. I andra hand kan det övervägas att använda brustabletter eller munsöderfallande tabletter alternativt krossa tabletter med omedelbar frisättning och utan filmdragering. Samtliga tabletter blandas med 10-20 ml vatten. I de fall där ett läkemedel enbart finns som filmdragerad tabletter är det viktigt att vara uppmärksam på att filmdrageringen kan orsaka ocklusion av sonden.

Sonden måste renas med 20-30 ml rent vatten innan och efter läkemedlet har administrerats i sonden.

Cipralex (citalopram)

Cipralex 20 mg/ml orala droppar innehåller 1 mg escitalopram per droppe. När dropparna ska administreras via PEG kan dropparna blandas med 10-20 ml vatten i en spruta som används till PEG:n och administreras omedelbart. Sondens måste spolas med vatten innan och efter att läkemedlet har administrerats till patienten.

Karolic

Nyheter från Karolinska läkemedelsinformationscentralen, Klinisk farmakologi

Filmdragerade tabletter bör undvikas men kan i nödfall krossas till ett fint pulver som blandas med 10 ml vatten som suggs upp i en PEG-spruta. Kärlet som har använts till krossning och blandning måste sköljas två gånger med 10-20 ml vatten och detta vatten suggs också upp i sprutan. Hela mixturen administreras direkt till patienten.

Nyheter från läkemedelsinformationscentralen är ett nyhetsbrev som utges kvartalsvis av Karolic, Klinisk farmakologi. Vill du ha referenser till publicerat material se www.svelic.se eller kontakta oss. Du kan närsomhelst välja att avregistrera dig från nyhetsbrevet genom att mejla till oss.