

ZAMENJAVA / UKINJANJE TERAPIJE S PSIHOFARMAKI

AVTOR / AUTHOR:

Ana Banović, mag. farm.¹

Vanja Božič, dr. med., spec. psihiatrije²

Cvetka Bačar Bole, mag. farm., spec. klin. farm.²

¹JZ Goriška lekarna Nova Gorica

²Psihiatrična bolnišnica Idrija

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: cvetka.bole@gmail.com

1 OPIS KLINIČNEGA PRIMERA

1.1 OBRAVNAVA BOLNIKA V PSIHIATRIČNI BOLNIŠNICI IDRİJA (PBI)

35-letni bolnik s shizoafektivno motnjjo (F25.9) in obsesivno kompulzivno motnjjo (OKM) (F42.0), nastanjen v socialno varstvenem zavodu (SVZ), je bil 11-krat hospitaliziran, to-krat samo dan po tem, ko je bil odpuščen iz Psihiatrične bolnišnice Idrija. Vzrok hospitalizacije je bil poskus samomora pri pobegu iz SVZ.

Po treh mesecih zdravljenja je še vedno slišal glasove, plezal na okenske police (ob skoku s police si je poškodoval koleno), imel je nenadne napade vznemirjenosti, pogosto je bilo potrebno izvajati prisilni varovalni ukrep (PVU). Na prošnjo oddelčne zdravnice, ki je želela racionalizirati terapijo in zmanjšati neželene učinke, ki so bili: težave pri uri-

POVZETEK

V prispevku je predstavljen klinični primer optimizacije zdravljenja z zdravili. V psihiatrični bolnišnični praksi redko zasledimo bolnika z enim psihofarmakom, čeprav vemo, da ima učinkovita monoterapija prednost pred polifarmakoterapijo. Sočasna uporaba več zdravil, ki delujejo na nivoju centralnega živčnega sistema, lahko prinese več tveganja kot koristi za bolnika. Pred uvedbo dodatnega zdravila je potrebno izključiti neželene učinke zdravil kot vzrok za novonastalo simptomatiko. Klinični farmacevt lahko z ustreznim znanjem in sodelovanjem v zdravstvenem timu, bistveno pripomore k reševanju zapletov pri zdravljenju z zdravili. Klinični primer je spodbuda za sodelovanje med psihiatrom v bolnišnici, psihiatrom v socialno varstvenem zavodu in kliničnim farmacevtom v zunanji in/ali bolnišnični lekarni.

KLJUČNE BESEDE:

psihofarmaki, neželeni učinki, klinični farmacevt, optimizacija zdravljenja z zdravili

ABSTRACT

This article presents a clinical case with optimization of drug treatment. In a psychiatric hospital we can rarely see a patient with one psychotropic drug, although we know that effective monotherapy has advantages over polypharmacotherapy. The concomitant use of several drugs acting on central nervous system can bring more risks than benefits for the patient. Before adding another drug we should exclude adverse drug reactions as the cause of new onset of symptoms. With appropriate knowledge and participation in the health team, a clinical pharmacist can significantly contribute to solving complications with medication. This case can be a good stimulation for a better cooperation between a psychiatrist in a hospital, a psychiatrist in a social care institution and a clinical pharmacist.

KEY WORDS:

psychopharmacs, side effects, clinical pharmacist, optimization of drug treatment

niranju, vznemirjenost, pretirano slinjenje, notranji nemir (akatzija), sva pripravili izvid kliničnega farmacevta. Bolnik je prejel 9 zdravil (8 učinkovin).

Zdravila	Odmerjanje
klozapin 100 mg tbl	1 – 1 – 1 (tbl)
klozapin 25 mg tbl	1 – 1 – 1 (tbl)
haloperidol 10 mg/ml peroralne kapljice	20 – 20 – 20 (kapljice)
klomipramin 25 mg tbl	2 – 2 – 2 (tbl)
valprojska kislina 500 mg tbl pod sprošč	0 – 0 – 2 (tbl)
diazepam 5 mg tbl	1 – 1 – 1 + 1 tbl <i>pp</i> (do 2 x/dan, ob vznemirjenosti)
butilskopolamin 10 mg tbl	1 – 1 – 1 (tbl)
paracetamol 500 mg tbl	1 tbl <i>pp</i> (do 3 x/dan, ob bolečinah v stopalu)
tropsij 5mg tbl	1 tbl <i>pp</i> (do 3 x/dan, ob težavah z uriniranjem)

1.2 IZVID KLINIČNEGA FARMACEVTA

Pri analizi farmakoterapije sva s programom Lexicomp ugotovili več interakcij: 2 interakciji tipa D (kombinacijam se je potrebno izogibati, v primeru, da se predpiše tako kombinacijo zdravil, je potrebno zelo skrbno opazovanje bolnika) in 26 interakcij tipa C (medsebojno delovanje med zdravili je klinično pomembno, koristi uporabe lahko odtehtajo nevarnosti, vendar je potrebno opazovanje bolnika) (1). Podali sva sledeče predloge z obrazložitvami:

- Težave pri uriniranju so lahko posledica neželenih učinkov/interakcij med zdravili. Bolnik je prejel 7 učinkovin z antiholinergičnim učinkom (klozapin, haloperidol, klomipramin, valprojska kislina, diazepam, tropsij in butilskopolamin), zato sva najprej predlagali ukinitve tropsija (sočasna uporaba dveh spazmolitikov).
- Sočasna uporaba dveh antipsihotikov, haloperidola in klozapina, predstavlja veliko tveganje za bolnika zaradi potencialne interakcije tipa D (podaljšana QT interval), tahikardije (119/min), velikih odmerkov treh zdravil, ki lahko podaljšajo QT interval, in antiholinergičnih lastnosti. Predlagali sva postopno ukinitve haloperidola, kontrolni EKG in določitev elektrolitov (K^+ , Mg^{++}).
- Čeprav je klomipramin (trciklični antidepresiv) indiciran za OKM, sva predlagali, naj psihiatrinja razmisli o možni zamenjavi/ukinitvi tega zdravila zaradi: ozkega terapevtskega okna, nevarnih neželenih učinkov, potencialnih interakcij z zdravili, ki jih je bolnik prejel (vpliv na QT interval, antiholinergično delovanje, zaviralni učinek na GŽS, povečano tveganje za nevroleptični maligni sindrom (NMS)/serotoninski sindrom), prevelikega odmerka klomipramina za vzdrževalno zdravljenje (do 100 mg/dan) in nedostopnosti zdravila v Sloveniji (nabavljali starši v tujini).

4. Predlagali sva uporabo manjših odmerkov diazepam.

Bolnik je bil čez 5 tednov odpuščen: PVU ni bil več potreben, bizarno vedenje je izzvenelo, na oddelku je bil samostojen in higiensko urejen.

Zdravila ob odpustu:

klozapin 100 mg tbl: 1 – 1 – 2,

valprojska kislina 500 mg tbl: 0 – 0 – 2,

klomipramin 25 mg tbl: 1 – 1 – 1,

diazepam 2 mg tbl: 0 – 0 – 1 (postopno ukinitje).

1.3 PONOVA OBRAVNAVA BOLNIKA V PSIHATRIČNI BOLNIŠNICI IDRIJA

Po 6-ih tednih je bil bolnik ponovno hospitaliziran. Napoten je bil iz SB Izola, kamor je bil sprejet zaradi dehidriranosti, hipotenzije, tahikardije, (pobeg iz SVZ, 10 km hoje po soncu). Po 12-ih dneh je bil odpuščen v SVZ s podobno terapijo kot v predhodni hospitalizaciji (razlika je bila le v večjemu odmerku diazepam: 12 mg/dan).

13. sprejem smo zabeležili že osmi dan po odpustu. Bolnik je bil nemiren in avtoagresiven. Ponovno je ob klomipraminu prejel haloperidol, diazepam in klozapin (150 mg/dan več kot prej). Četrty dan je postal fibrilen ($39,2^{\circ}C$), bil je prekomerno sediran in imel je težave pri dihanju. Napoten je bil na IPP v Ljubljano, od tam pa na Kliniko Golnik.

Čez 17 dni (sedem dni po odpustu iz Klinike Golnik) je bil ponovno sprejet v PBI. Ob sprejemu je bil nemiren, težko obvladljiv (impulziven, agresiven), psihotičen (akustične halucinacije) in higiensko zelo zanemarjen.

Psihiatrinja je ponovno zaprosila za mnenje klinično farmaceutko, ko je bil bolnik že 20 dni v bolnišnici. Prejel je 8 zdravil (7 učinkovin).

Zdravila	Odmerjanje
klozapin 100 mg tbl	1½ – 1 – 2 (tbl)
haloperidol 10 mg/ml peroralne kapljice	10 – 10 – 10 (kapljice)
klomipramin 25 mg tbl	1 – 1 – 1 (tbl)
valprojska kislina 500 mg tbl pod sprošč	0 – 0 – 2 (tbl)
valprojska kislina 300 mg tbl pod sprošč	0 – 0 – 1 (tbl)
diazepam 5 mg tbl	1 – 1 – 1 (tbl)
butilskopolamin 10 mg tbl	1 – 1 – 0 (tbl)
propranolol 40mg tablete	½ – 0 – ½ (tbl)

1.4 IZVID KLINIČNEGA FARMACEVTA

Ugotovili sva, da je bolnik še vedno prejemal preveč antiholinergikov, imel je dvotirno antipsihotično terapijo, prejemal je tri zdravila, ki lahko podaljšajo QT interval, in obstajala je velika verjetnost interakcij med zdravili, ki jih je prejemal.

Ponovno sva predlagali, da se v času hospitalizacije psihofarmakoterapijo racionalizira.

1. Svetovali sva postopen prehod na antipsihotično monoterapijo tj. ukinitiv haloperidola. Tako bi se izognili potencialni interakciji tipa D/podaljšan QT interval, tveganju za NMS/serotoninski sindrom, okrepljenim antiholinergičnim učinkom in povečanim zaviralnim učinkom na CZS.
2. Predvidevali sva, da bo po ukinitvi haloperidola izraženih manj antiholinergičnih učinkov in ekstrapiramidne simptomatike (EPS), in da posledično uporaba butilskopolamina ne bo več potrebna.
3. Čeprav je klomipramin indiciran za OKM, sva psihiatrinji priporočali naj ponovno razmisli o njegovi ukinitvi. Valprojska kislina lahko poveča neželene učinke klomipramina, sočasna uporaba klomipramina z diazepamom in antipsihotiki vodi v izrazito sedacijo in prizadetost psihomotoričnih funkcij, sočasna uporaba klomipramina z antiholinergiki pa ima lahko za posledico povečane antiholinergične učinke.
4. Tokrat sva predlagali možni zamenjavi za klomipramin: venlafaksin (ostaja tveganje za podaljšan QT interval) ali duloksetin (ni tveganja za podaljšan QT interval), pri obeh antidepresivih ostaja tveganje za serotoninski sindrom pri sočasni uporabi s klozapinom, vendar pa se zmanjša tveganje za interakcije in neželene učinke (seveda ob ukinitvi haloperidola). Izbira predlaganih antidepresivov je temeljila na podrobni preučitvi predpisanih antidepresivov pri bolniku v preteklosti. Bolniku je bil v decembru 2009 zamenjan klomipramin (75 mg/dan) s sertralinom (100 mg/dan), od decembra 2011 do marca 2012 je bolnik prejemal največji dovoljen dnevni odmerek sertralina (200 mg/dan). Zaradi neučinkovitosti na obsesivno-kompulzivno simptomatiko je bil sertralini (200 mg/dan) v marcu 2012 zamenjan z escitalopramom (10 mg/dan). Depresivna blodnjavost in še vedno prisotna obsesivno-kompulzivna simptomatika sta bila vzrok, da je bil v maju 2012 escitalopram (10 mg/dan) zamenjan s klomipraminom (75 mg/dan), ki so ga pri skrbeli bolnikovi starši v Italiji. Predpostavili sva, da antidepresivi iz skupine zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) pri bolniku niso dovolj učinkoviti, zato

sva predlagali antidepresiva iz skupine zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI).

5. Vztrajali sva pri manjših odmerkih diazepamov.

Ob upoštevanju predlogov za optimizacijo farmakoterapije bi bolnik jemal šest različnih učinkovin, kar bi precej zmanjšalo število potencialnih interakcij (ena interakcija tipa D in sedem interakcij tipa C).

Bolnik je še vedno (17.03.2015) hospitaliziran, čaka na odpust. Jemlje klozapin 600 mg/dan, valprojsko kislino 1000 mg/dan, duloksetin 60 mg/dan, diazepam 6 mg/dan, propranolol 40 mg/dan. Psihično je stabilen, zanika vsiljivke, akustičnih halucinacij ne navaja, nima vedenjskih izpadov. Psihiatrinja ga je že večkrat pripravljala na odpust (tokrat je v bolnišnici že 6 mesecev), vendar se mu je stanje vsakokrat poslabšalo (hospitalizem).

2 DISKUSIJA

2.1 ANTIPSIHOTIKI

V klinični praksi se pogosto srečujemo s sočasno uporabo dveh ali več antipsihotikov (zlasti v akutni fazi zdravljenja), čeprav so redko indicirani in še to po skrbnem premisleku in oceni tveganja za bolnika (potencialne interakcije, dnevni odmerki, individualne lastnosti bolnika). Neučinkovito zdravljenje z dvema antipsihotikoma v optimalnih odmerkih po najmanj šestih tednih zdravljenja vodi v zdravljenje rezistentne shizofrenije in v uporabo klozapina. Običajno je učinkovit dnevni odmerek klozapina 300 do 450 mg, največji dovoljen dnevni odmerek pa je 900 mg. V primeru prisotnih pozitivnih simptomov, ki se na ustrezno najmanj šest mesečno zdravljenje z klozapinom niso zmanjšali, je možno kombinirano zdravljenje s stabilizatorji razpoloženja (lamotrigin, valprojska kislina) ali z antipsihotiki (olanzapin, risperidon, amisulprid) (2).

Pri sočasni uporabi antipsihotikov je potrebno upoštevati njihove odmerke, preračunane na ekvivalentni odmerek klorpromazina, in ustrezno prilagoditi odmerjanje (3, 4). Naš bolnik (11. hospitalizacija) je dnevno prejemal 375 mg klozapina in 30 mg haloperidola. 30 mg haloperidola je ekvivalentno 990 mg klozapina. Preračunan skupni dnevni odmerek klozapina je bil 1365 mg (375 mg + 990 mg). Največji dnevni odmerek klozapina je bil tako teoretično

presežen za 465mg. Pri bolniku smo opazili slinjenje in potenje. Ob sočasni uporabi haloperidola in klozapina je lahko zaradi zaviralnega učinka klozapina na CYP2D6 povečana serumska koncentracija haloperidola, saj se klinično pomembno presnavlja preko CYP2D6 (1,5).

Kombinacija več učinkovin, ki lahko podaljšajo QT interval ($QTc \geq 450ms$) poveča tveganje za pojav »torsade de pointes« in ventrikularnih tahiaritmij (1, 6, 7, 8). V našem primeru imata klozapin in haloperidol zmerno tveganje, pri klomipraminu pa je tveganje neopredeljeno. Poleg individualnih lastnosti bolnika je potrebno upoštevati še klinične dejavnike tveganja, kot so elektrolitsko neravnovesje, veliki odmerki antipsihotikov, druga zdravila, ki podaljšujejo QT interval (2). V bolnikovi dokumentaciji je bila zabeležena tahikardija (119/min).

2.1.2 Ukinjanje/zamenjava antipsihotika

Preglednica 1 prikazuje ukinitvev haloperidola in prehod na monoterapijo s klozapinom (9).

Preglednica 1: Postopek ukinitve haloperidola in prehoda na monoterapijo s klozapinom

ZDRAVILO	1. - 4. DAN	5. - 8. DAN	9. - 12. DAN	13. DAN
HALOPERIDOL	15 gtts 3x/dan (↓25%)	10 gtts 3x/dan (↓25%)	5gtts 3x/dan (↓25%)	ukinitev
	1. DAN	2. DAN	3. - 15. DAN	16. - 28. DAN
KLOZAPIN	100 mg 3x/dan 25 – 25 – 37,5 (mg)	100 mg 3x/dan 50 – 25 – 50 (mg)	vsak 2. dan ↑ odmerek za 25 mg (do 600 mg/dan)	če bo potrebno, ↑ odmerek za 50 mg na teden ($D_{max} = 900$ mg/dan)

Preglednica 2: Primerjava antipsihotikov glede na pogostnost neželenih učinkov (5)

UČINKOVINA	EPS	EPILEPTIČNI NAPADI	SEDACIJA ZASPANOST	QT INTERVAL	TEL. MASA	Antiholinergični neželeni učinki	OH
klasični antipsihotiki	+++	0 do +	+ do +++	0 do ++	0 do ++	0 do +++	+ do +++
aripiprazol	++	?	++	?	+	++	+
klozapin	0	+++	+++	0	+++	+++	0 do +++
kvetiapin	0/+	0	++	0 do +	+	++	++
olanzapin	++	+	++	0	+++	++	++
risperidon	++ ¹	0	++	0 do +	+	++	++
ziprazidon	++	0	++	0 do ++	0	++	+

+++ = zelo pogosti ($\geq 10\%$), ++ = pogosti (>1 do $<10\%$), + = redki (0,1 do 1%), 0 = jih ni.

¹ Odvisno od odmerka.

OH = ortostatska hipotenzija.

ALI STE VEDELI?

- Korigiran QT interval (QTc) izračunamo po Bazettovi formuli :

$$QTc = \frac{QT \text{ Interval}}{\sqrt{RR \text{ interval}}}, \quad RR \text{ Interval} = \frac{60}{HR}, \quad HR = \text{heart rate (srčni utrip)}$$

2.2 NEŽELENI UČINKI ANTIPSIHOTIKOV

Preglednica 2: prikazuje primerjavo antipsihotikov glede na pogostnost neželenih učinkov.

2.2.1 Antiholinergični učinki psihofarmakov

Številni psihofarmaki imajo afiniteto do holinergičnih receptorjev in v večji ali manjši meri povzročajo antiholinergično aktivnost. Sočasna uporaba več učinkovin z antiholinergičnimi lastnostmi poveča tveganje za neželene učinke (suha usta, moten vid, zaprtje, zastoj urina, kognitivni upad, delirij, tahikardija). Uporaba zdravila, ki ima visoko antiholinergično

Preglednica 3: Postopek zamenjave klomipramina z duloksetinom.

ZDRAVILO	1. DAN	1.-7. DAN	8. DAN
KLOMIPRAMIN	25 – 0 – 25 (mg) (↓25 mg)	25 mg 1x/dan (↓25 mg)	ukinitev
	8.-14. DAN	15. DAN	21. DAN
DULOKSETIN	/	60 – 0 – 0	dvig odmerka, če je potrebno (D _{max} = 120 mg/dan)

aktivnost, lahko povzroča enake težave kot sočasna uporaba več učinkovin z nizko antiholinergično aktivnostjo (10).

V najinem primeru je bolnik prejemal sedem učinkovin z antiholinergičnim učinkom:

- klopazin, klomipramin, butilskopolamin in tropisj z srednjo do visoko antiholinergično aktivnostjo in
- haloperidol, valprojsko kislino in diazepam z nizko antiholinergično aktivnostjo (10, 11, 12).

Bolnik je jemal butilskopolamin za blaženje EPS. Zaradi težav pri uriniranju pa tropisj.

Predvidevali sva, da se bodo po ukinitvi haloperidola in klomipramina zmanjšali EPS in antiholinergični učinki.

2.3 TRICKLIČNI ANTIDEPRESIVI (TCA)

Triciklični antidepresivi (TCA) niso zdravila prve izbire pri zdravljenju depresivnih motenj (depresivna blodnjavost). Pri zdravljenju OKM jih zamenjujejo SSRI, ki pa pri bolniku niso bili učinkoviti (2).

TCA vstopajo v številne farmakokinetične in farmakodinamične interakcije in imajo večje tveganje za kardiovaskularne zaplete v primerjavi z novejšimi antidepresivi.

2.3.1 Ukinjanje/zamenjava antidepresiva

Zamenjava klomipramina z duloksetinom poteka v treh fazah: ukinitve klomipramina, obdobje izpiranja klomipramina in uvajanje duloksetina (9). Postopek zamenjave klomipramina z duloksetinom je prikazan v preglednici 3.

3 SKLEP

Predstavljen je klinični primer optimizacije zdravljenja z zdravili. Izvid kliničnega farmacevta sva pripravili v okviru

ALI STE VEDELI?

- Dnevni odmerek antipsihotika lahko preračunamo na ekvivalentni dnevni odmerek klorpromazina (EDOK). EDOK pa nato lahko preračunamo na dnevni odmerek kateregakoli antipsihotika.

specializacije iz klinične farmacije v Psihiatrični bolnišnici Idrija na prošnjo oddelčne psihiatrinje.

V psihiatrični bolnišnični praksi redko zasledimo bolnika z enim psihofarmakom, čeprav vemo, da ima učinkovita monoterapija prednost pred polifarmakoterapijo. Sočasna uporaba več zdravil, ki delujejo na nivoju CŽS, lahko prinese več tveganja kot koristi za bolnika. Pred uvedbo dodatnega zdravila je potrebno izključiti neželene učinke zdravil kot vzrok za novonastalo simptomatiko. Kljub dobremu sodelovanju med zdravnikom in farmacevtom pa včasih ne moremo vplivati na izid zdravljenja.

Primer je spodbuda za sodelovanje med psihiatrom v bolnišnici, psihiatrom v socialno varstvenem zavodu in kliničnim farmacevtom v zunanji in/ali bolnišnični lekarni.

4 LITERATURA

1. LexiComp. Drug interaction. www.uptodate.com. Dostop: marec 2015.
2. Kores Plesničar B. Osnove psihofarmakoterapije. Medicinska fakulteta Maribor 2008; 2: 45-73, 15-17.
3. Kroken RA, Johnsen E, et al. Antipsychotic equivalent doses and Defined Daily Doses of common antipsychotics. *BMC Psychiatry* 2009; 9:24.
4. <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/9/24/table/T1> Dostop: marec 2015.
5. Bačar C. Modra psihofarmakoterapija. *PharmaSwiss* 2008; 65: 85-89.

6. Leponex tablete. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. www.cbz.si. Dostop: marec 2015.
7. Haldol 10 mg/ml peroralne kapljice. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. www.cbz.si. Dostop: marec 2015.
8. Sweetman CS. Martindale: The Complete Drug Reference. RPS Publishing, UK 2007; 35: 337, 347.
9. http://wiki.psychiatrienet.nl/index.php/Main_Page Dostop: marec 2015.
10. PL Detail-Document #271206. Drugs with Anticholinergic Activity. Prescriber's Letter, December 2011.
11. Jibson MD, Marder S, Hermann R. First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects. UpToDate 2011.
12. Hirsch M, Birnbaum RJ, Roy-Byrne PP, Solomon D. Unipolar depression in adults and tricyclic and tetracyclic drugs: Pharmacology, administration, and side effects. UpToDate 2013.







Naravno do več veselja do življenja!

Šentjanževka Apomedica trde kapsule
za depresivna stanja

- ✔ Veliki odmerki najvišje kakovosti
- ✔ Dobro prenašanje
- ✔ Ne povzročajo odvisnosti
- ✔ Hitro učinkovanje

Samo za strokovno javnost

Apomedica Pharmazeutische Produkte GmbH
Roseggerkai 3, 8010 Graz, Avstrija
www.apomedica.si **TESTIRANO V EU!**

Sestava: 1 kapsula vsebuje 425 mg suhega kvantit. ekstrakta zeli šentjanževke (Hypericum perforatum L., herba), (3,5-6:1), ki ustreza 400-1300 µg celokupnih derivatov hipericina. Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo rastlinskega izvora za kratkotrajno zdravljenje simptomov blagih depresivnih stanj pri odraslih. **Oderjanje in način uporabe:** Odrasli: 1-2 kapsuli/dan v dveh odmerkih (1 zjutraj in 1 zvečer). Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva. Kapsulo se vzame med jedjo, pogoltno celo, brez žvečenja in z obilo tekočine. Trajanje uporabe: redno, 6 tednov. Učinek nastopi postopoma po 4 tednih uporabe. Če se simptomi poslabšajo ali po 6 tednih jemanja ne izboljšajo, je najen poseet z zdravnikom. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na šentjanževko ali katerikoli pomožni snov. Sočasna uporaba ciklosporina, takrolimusa za sistemsko uporabo, amprenavira, indinavira in drugih zaviralcev proteaz, irinotekana ter varfarina in drugih kumarinov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Med uporabo se je treba izogibati intenzivnemu izpostavljanju UV svetlobi. **Interakcije:** • Učinkovine s presnovo preko CYP3A4/2C9/2C19 ali glikoproteina P (npr. amitriptilin, feksofenadin, benzodiazepini, metadon, simvastatin, digoksin, ivabradin, verapamil, finasterid); previdnost zaradi znižanja njihovih plazemskih koncentracij. • Peroralni kontraceptivi: uporabiti dodatno kontracepcijo, ker pride do znižanja plazemskih koncentracij, kar povzroči pogostejše vmesne krvavitve in zmanjšano zanesljivost zaščite. • Pred kirurškimi posegi: preveriti možnost interakcij s splošnimi ali lokalnimi anestetiki. • Povečana dejavnost encimov se normalizira v enem tednu po prenehanju jemanja zdravila. • Antidepresivi, npr. z zaviralci ponovnega prevzema serotonina (npr. sertralini, paroksetin, nefazodon), buspiron ali trigtan: lahko se okrepijo serotoninski učinki. **Neželene učinki:** neznana pogostost: nemir, alergijske kožne reakcije, prebavne težave, fototoksične reakcije, utrujenost. **Imetnik dovoljenja za promet:** Apomedica Pharmazeutische Produkte GmbH, Avstrija. **Datum zadnje revizije besedila:** 8. 8. 2014

