Interaktions-databasen:

Beskrivelse til systemleverandører

1. juli 2011

1. Indholdsfortegnelse

Indhold

1. Indholdsfortegnelse 2
2. Indledning 4
2.1. Bagved Projekt Interaktionsdatabase 5
3. Interaktionsoplysninger 6
3.1. Dokumentationsgrundlaget 6
3.2. Den faglige vedligeholdelse 6
3.3. Videnskabelig artikel 6
3.4. Definition af interaktion 6
3.5. Eksempel på en interaktion 8
4. Data til systemer 9
4.1. Systemoversigt 9
4.2. Sammenhæng til Specialitetstaksten/Takstfilerne 9
4.3. Frigivelse af data 10
4.4. XML-dokument 10
4.5. Webservice 10
Bilag 1. Personliste 11
Bilag 2. Grundlæggende arbejdsmetode 12
Bilag 2.1. Opbygningsfasen 12
Bilag 2.2. Vedligehold og opdatering 13
Bilag 2.3. Beskrivelse af interaktionen på de enkelte niveauer 13
Bilag 3. Dokumentationsgrader 15
Bilag 4. Kliniske betydninger 16
Bilag 5. Rekommandationer, farver og bivirkningstekster 17
Bilag 6. Eksempel på en interaktion 18
Bilag 7 XML-DOKUMENT 25
Bilage 7.1 DTD 25

Bilag 7.2 XSD 29
Bilag 7.4 Databasescript 42
Bilag 8. Webservice 43

2. Indledning

Formålet med Interaktionsdatabasen er at gøre behandling med medicin mere effektiv og sikker. Den indeholder en komplet og ajourført viden om de enkelte lægemidlers eventuelle uønskede virkning, når de gives i kombination.

Om dette dokument
Dette dokumentet er tænkt som baggrundsmateriale for de systemleverandører, der skal implementere brugen af interaktionsoplysningerne i de eksisterende og kommende it-systemer hos læger, på apoteker, på sygehuse og andre steder i sundhedssektoren eller i it-systemer der retter sig mod borgerne. Det beskriver således de tekniske og faglige forhold, der skal tages i betragtning ved anvendelse af interaktionsoplysninger fra Interaktionsdatabasen.

Mål
Interaktionsdatabasen blev etableret igennem Projekt Interaktionsdatabase. Formålet var at samle eksisterende tilgængelig interaktionslitteratur og herved dokumentere lægemiddelinteraktioner ud fra princippet om evidensbaseret lægemiddelinformation. Sigtet er således at give en fælles referenceramme, der kan danne grundlag for den bredest mulige konsensus om håndtering af lægemiddelinteraktioner i det danske sundhedsvæsen.

Målgruppe for interaktionsoplysningerne
Interaktionsdatabasens oplysninger er formuleret til læger, farmaceuter og andet sundhedspersonale samt borgerne.

Interaktionsdatabasens indhold
Interaktionsdatabasen beskriver ca. 2.700 interaktioner mellem registrerede lægemiddelstoffer og udvalgte naturlægemidler, fødevarer, vitaminer og mineraler. Beskrivelsen består af en litteraturgennemgang, en vurdering af litteraturen (klasseeffekt) samt beskrivelse af hver enkelt interaktion, dennes dokumentationsgrad og kliniske betydning samt en anbefaling vedrørende den praktiske håndtering af interaktionen. Interaktionsdatabasen indeholder fra juli 2011 og naturlægemidler og lægemidler forbeholdt sygehusbrug (SAD-præparater).

Data
Interaktionsdatabasen er en fælles platform, hvorfra interessenter inden for sundhedsområdet kan hente data om lægemiddelinteraktioner. Disse data kan hentes ved brug af en webservice, som et XML-dokument, der indeholder alle tilgængelige interaktionsoplysninger.

Både XML-dokumentet (afsnit 4.4) og denne webservice (afsnit 4.5) bliver beskrevet senere i indeværende dokument.

Herudover er der mulighed for at anvende Interaktionsdatabasen via konkrete forespørgsler på eventuelle interaktioner mellem enkelt eller lister af præparater. For mere information herom kontakt venligst Lægemiddelstyrelsen.

2.1. Bagved Projekt Interaktionsdatabase

Projekt Interaktionsdatabase har haft fire interessenter:

- Danmarks Apotekerforening (DA)
- Dansk Lægemiddel Information A/S (DLI)
- Den Almindelige Dansk Lægeforening (DADL)
- Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF)

Midlerne til projektet er kommet fra en bevilling fra Apotekerfonden af 1991 på i alt 7,33 millioner kroner. Projektet er gennemført i perioden fra 1. oktober 2001 til 1. februar 2004.

Vurderingen og beskrivelsen af den enkelte interaktion blev foretaget i samarbejde med et fagligt videnskabeligt udvalg.

Interaktionsdatabasen er af de fire interessenter overdraget til Lægemiddelstyrelsen, der fremover varetager den faglige vedligeholdelse, og den tekniske drift og vedligeholdelse af Interaktionsdatabasen. Lægemiddelstyrelsen har overladt arbejdet med den tekniske drift til Fujitsu-Siemens og den tekniske vedligeholdelse til Traen A/S.

3. Interaktionsoplysninger

3.1. Dokumentationsgrundlaget

Der er gennemgået og vurderet mere end 12.000 videnskabelige artikler som grundlag for Interaktionsdatabasen.

Arbejdsmetoden for opbygningen og vedligeholdelsen af databasen er beskrevet i Bilag 2.

3.2. Den faglige vedligeholdelse

Den faglige vedligeholdelse varetages af Lægemiddelstyrelsens Afdeling for Forbrugersikkerhed,.

Henvendelser vedrørende faglige spørgsmål, jf. Bilag 1.

Lægemiddelstyrelsen har inddraget et fagligt ekspertpanel i fastlæggelsen af principperne for den faglige vedligeholdelse, jf. Bilag 1.

3.3. Videnskabelig artikel

Beskrivelsen af den enkelte videnskabelige artikel indeholder følgende data:

- Forfatter(e)
- Tidsskriftets navn, publikationsår, bind og sidenumre
- Titel
- Abstract/Summary

3.4. Definition af interaktion

En interaktion er alene beskrevet som en relation mellem lægemiddelstof og lægemiddelstof (altså kun mellem to lægemidler), idet viden om interaktioner mellem flere stoffer indgivet samtidigt er sparsom eller ikke-eksisterende. Desuden foreligger der beskrivelser mellem grupper af lægemiddelstoffer, kaldet klasseeffekt. Grupperingen er foretaget på baggrund af stoffernes ensartede virkemåde og/eller omsætningsforhold.

Hvis der forefindes 6 stoffer i én stofgruppe og 4 stoffer i en anden stofgruppe, så er der en teoretisk mulighed for at finde 24 forskellige kombinationer af to vilkårlige stoffer fra de to stofgrupper; i praksis er det dog kun muligt at finde et fåtal af disse kombinationer beskrevet i de videnskabelige artikler.

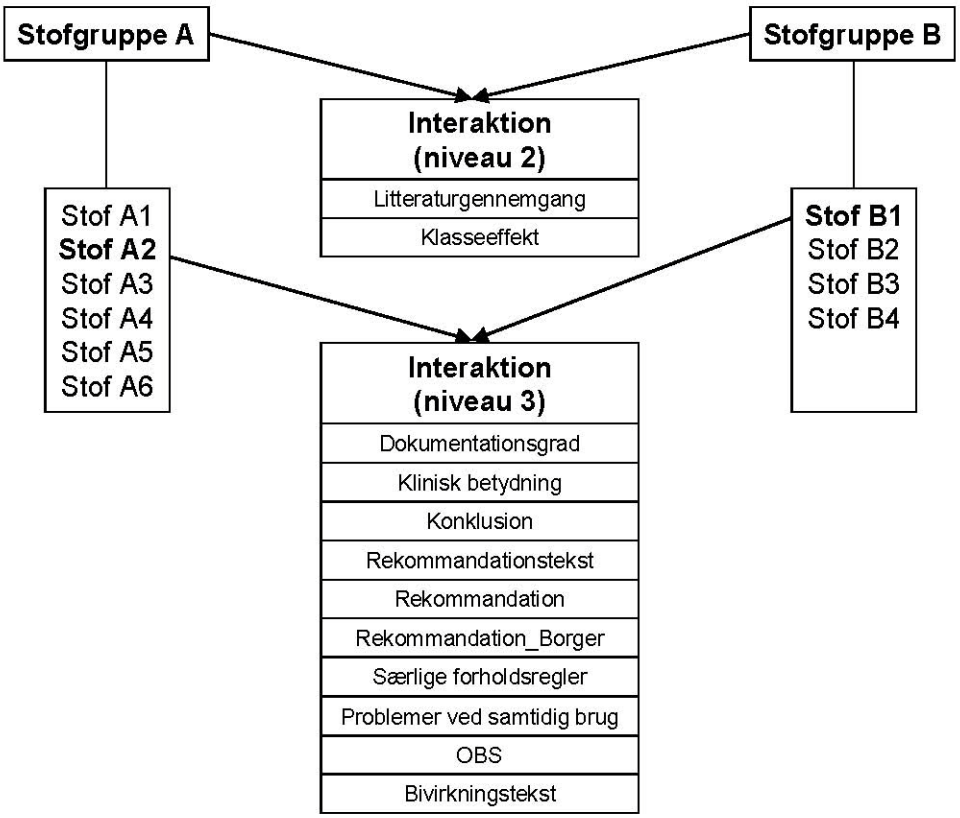
Lægemiddelstof-lægemiddelstof-kombinationerne er beskrevet på følgende måde, betegnet ”niveau 3”:

- Dokumentationsgrad – jf. Bilag 3
- Klinisk betydning – jf. Bilag 4
- Konklusion
- Rekommandationstekst
- Rekommandation – jf. Bilag 5
- Rekommandation Borger
- Særlige forholdsregler
- Problemer ved samtidig brug
- OBS
- Bivirkningstekst

Lægemiddelstofgruppe-lægemiddelstofgruppe-kombinationerne er beskrevet på følgende måde, betegnet ”niveau 2”:

- Litteraturgennemgang
- Klasseeffekt

Grafisk kan sammenhængen mellem de to niveauer beskrives således:



Figur 1: Sammenhængen mellem niveau 2 og niveau 3 for en interaktion.

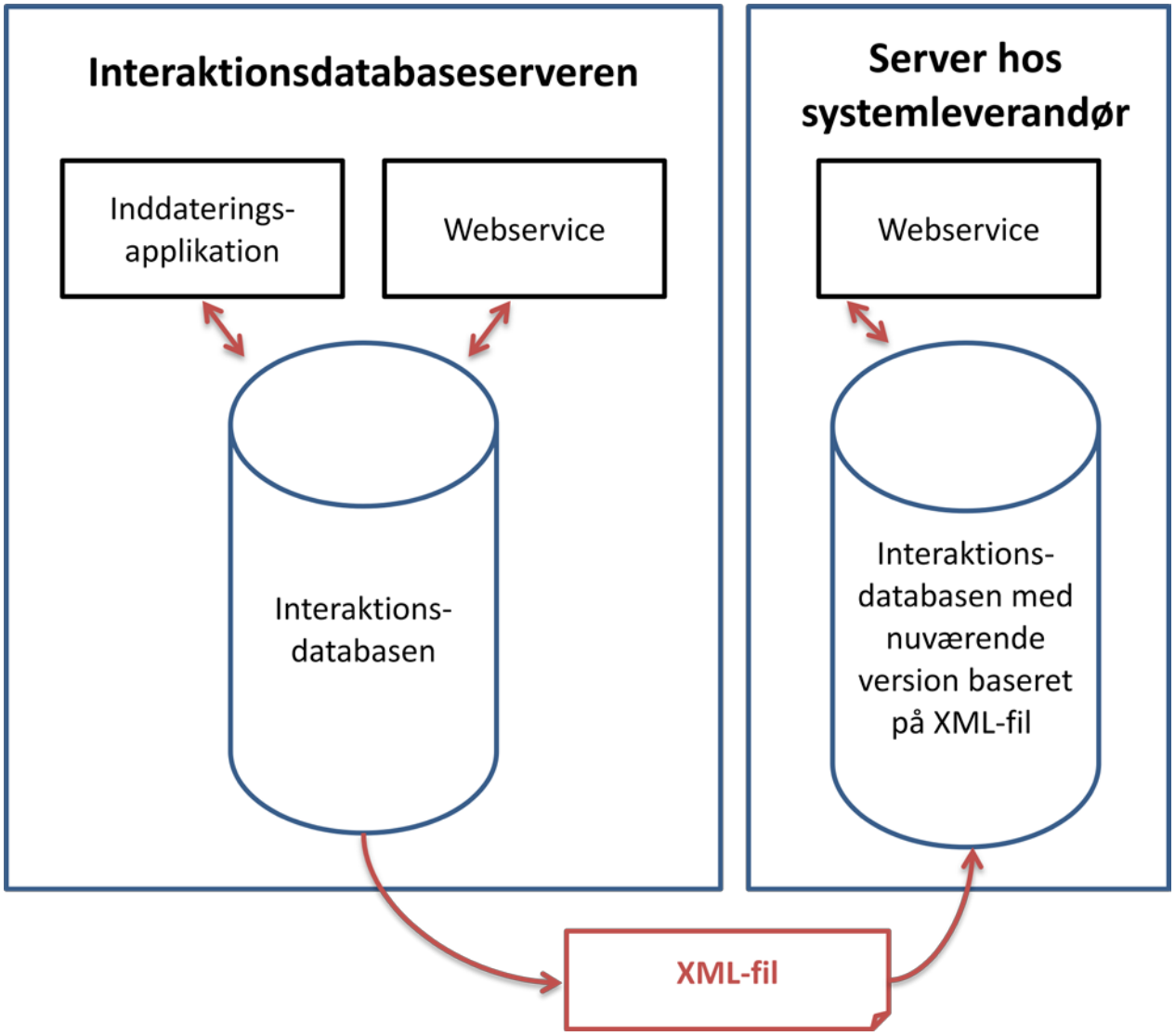
3.5. Eksempel på en interaktion

Et eksempel på en interaktion forefindes i Bilag 6.

4. Data til systemer

4.1. Systemoversigt

Inddateringsapplikationen genererer en XML-fil til den webservice, der afvikles på interaktionsdatabaseserveren. Webservicen kan tage denne XML-fil og levere det til den webservice, som systemleverandøren kalder med.



Figur 2: Systemoversigt

4.2. Sammenhæng til Specialitetstaksten/Takstfilerne

Der har tidligere været behov for en kobling til taksfilerne for at XML-filens indhold kunne anvendes. Fra juni 2011 har Lægemiddelstyrelsen udstillet en ny XML-fil, der indeholde alle relevante informationer, og koblingen til takstfilerne skal nu ikke længere finde sted.

4.3. Frigivelse af data

Nye eller opdaterede interaktionsoplysninger løbende efterhånden som det registreres i interaktionsdatabasen.

4.4. XML-dokument

Beskrivelsen af DTD'en og XSD'en for XML-dokumentet forefindes i Bilag 7.1 henholdsvis Bilag 7.2. Et databasediagram, der viser sammenhængene mellem de forskellige tabeller i XML-dokumentet forefindes i Bilag 7.3. Hvis XML-dokumentet ønskes indlæst i en database (Microsoft SQL Server), så forefindes et tilsvarende "create script" i Bilag 7.4.

4.5. Webservice

Interaktionsdatabasens webservice forefindes på https://www.pidb.dk.

Beskrivelsen af webservicen forefindes i Bilag 8.

Bilag 1. Personliste

Faglige spørgsmål kan rettes til farmaceut Mai Frederiksen, tlf. 44 88 95 58, email mafr@dkma.dk.

Tekniske spørgsmål kan rettes til specialkonsulent Allan Green, tlf. 44 88 97 69, email agr@dkma.dk.

Lægemiddelstyrelsen har inddraget nogle lægefaglige konsulenter i fastlæggelsen af principperne for den faglige vedligeholdelse:

- Overlæge, ph.d. Hanne Rolighed Christensen, Bispebjerg hospital
- Overlæge, ph.d. Per Damkier, Klinisk farmakologisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Overlæge, lektor, ph.d. Birgitte Brock, Aarhus Universitet

Bilag 2. Grundlæggende arbejdsmetode

Bilag 2.1. Opbygningsfasen

Udvælgelse

For at udvælge de lægemiddelinteraktioner, som skal medtages, har man undersøgt hvilke interaktioner, som er anført i:

- Micromedex (www.smi.dk)
- Hansten (www.drugfacts.com)
- PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/)

Foreningsmængden af interaktioner beskrevet i disse 3 kilder blev anført og de blev medtaget i databasen. Desuden blev medtaget de interaktioner, som findes beskrevet i:

- Produktresumeer (Lægemiddelstyrelsen)
- Medicin.dk (Infomatum A/S)

Disse inklusionskriterier er ”minimumskriterier”, idet relevante interaktioner som findes ved nedennævnte søgninger i PubMed blev medtaget. De udvalgte interaktioner, som skal medtages i databasen, beskrives under emnet beslutning – og skal være fuldstændig udfyldt med hensyn til stofgruppe, stof, status og statusdato.

Prioritering

De udvalgte interaktioner blev gennemgået med henblik på en prioritering, samt at foretage den nødvendige opdeling af lægemiddelstofferne i stofgrupper.

Søgning efter videnskabelige artikler

Review-artikler til udvælgelse
Der blev søgt i PubMed efter review-artikler, som generelt omhandler interaktioner med den læge-middelstofgruppe eller lægemiddelstof, som skal undersøges.

Primær litteratur til niveau 1
Efter udvælgelse af hvilke interaktioner, som skulle undersøges med den udvalgte lægemiddel-stofgruppe eller lægemiddelstof, blev der foretaget en grundig søgning på interaktionen i primær litteraturen. Litteratur bestilles via Danmarks Natur- og Lægevidenskabelige Bibliotek (www.dnlb.dk).

Bemanding

Opbygningen blev foretaget af 2 farmaceuter og en række faglige specialkonsulenter under ledelse af projektleder Mogens Brandt Kristensen.

Bilag 2.2. Vedligehold og opdatering

Indhold og opdatering

Interaktionsdatabasens indhold opdateres løbende på baggrund af månedlige systematiske litteratursøgninger fra Danmarks Natur- og Lægevidenskabelige Bibliotek. Litteratursøgningerne foretages i databaserne PubMed og Embase ud fra specielle definerede keywords og søgekriterier.

Databasen opdateres også løbende med nye lægemidler og deres eventuelle interaktioner. Datagrundlaget for nye lægemidler er også publiceret litteratur fra PubMed og Embase.

Bemanding

Vedligehold og opdatering af databasen foretages af den faglige arbejdsgruppe, som består af 4 farmaceuter og en humanbiolog i fællesskab, i alt 2,0 årsværk.

Arbejdsgruppen samarbejder med en deltidsansat speciallæge i klinisk farmakologi omkring den kliniske vurdering af lægemiddelinteraktionerne.

Bilag 2.3. Beskrivelse af interaktionen på de enkelte niveauer

Interaktionsdatabasen beskrives på 3 niveauer.

Niveau 1
Abstract over fundne artikler i PubMed kan læses i databasen. Artiklen vurderes efter en fastlagt metode med henblik på vurdering af design, dosis, antal forsøgspersoner, statistik og relevans; derudover foretages en vurdering og konklusion.

Niveau 2
Samlet diskussion af de relevante studier beskrevet i niveau 1 med referencehenvisninger, som vurderingen hviler på. Resultatet af en evt. interaktion angives så præcist som muligt. F. eks ”ved samtidig indgift af lægemiddelstof A og B stiger koncentrationen i blodet af lægemiddel-stof A gennemsnitligt 30 % (evt. +- SD), evt. range”. Evt. værdier for ændring af total clearance, samt hvilken virkningsmekanisme, der er ansvarlig for evt. interaktion. Er der lægemiddelstoffer i lægemiddelgruppen, som ikke er beskrevet i litteraturen beskrives dette ligeledes, ved at anføre, at der ikke er lokaliseret undersøgelser, som beskriver lægemiddelstof A’s på-virkning af lægemiddelstof B. Hvis der er en teoretisk sandsynlighed for interaktion angives dette efterfølgende. Litteraturhenvisninger i teksten angives.

Niveau 3
Konklusion på lægemiddelstof/lægemiddelstof-interaktionen. I den korte konklusion angives de lægemidler som interagerer, konsekvensen angivet om muligt i tal: ”koncentrationen stiger … %”. Ligeledes angives virkemekanismen, hvis den er kendt. Beskrivelsen af interaktionen på ni-veau 3 er foretaget på baggrund af niveau 1 og niveau 2 og skal kunne læses som en selvstændig tekst.

Desuden vurdering af *dokumentationsgrad*, *klinisk betydning* samt *rekommandation* og evt. *rekommandationstekst*.

Derudover skal *klasseeffekten* beskrives. Klasseeffekt er beskrivelse af interaktionen for den stofgruppe, der er knyttet til de enkelte lægemiddelstoffer beskrevet i niveau 2.

For borgerudgaven beskrives *særlige forholdsregler* og *problemer ved samtidig brug*. Feltet *OBS* kan benyttes i særlige tilfælde (men dette er ikke sket endnu). Den sundhedsprofessio-nelle

rekommandation oversættes automatisk til en *rekommandation borger*. Tillige knyttes der automatisk en farve og en bivirkningstekst, jf. Bilag 5.

Bilag 3. Dokumentationsgrader

Der er fastsat følgende dokumentationsgrader:

- *Veldokumenteret:* Mindst 2 (fra forskellige centre) humane kontrollerede undersøgelser og/eller (før og efter) undersøgelser på relevante personer med enkelt- eller flerdosisforsøg (steady state) i form af enten signifikante kinetiske eller dynamiske ændringer.

- *Dokumenteret:* En human kontrolleret undersøgelse og/eller (før og efter) undersøgelse med enkelt- eller flerdosisforsøg (steady state) i form af enten signifikante kinetiske eller dynamiske ændringer.

- *Begrænset dokumenteret:* Enten: Mere end 2 kasuistiske meddelelser med relevant under og efter kinetik eller dynamik. Eller: Humane in vitro-undersøgelser med relevante CYP-fraktioner og koncentrationer.

- *Ringe dokumenteret:* 1-2 kasuistikker. Ikke konklusive in vitro-undersøgelser.

Bilag 4. Kliniske betydninger

Der er fastsat følgende kliniske betydninger:

- *Udtalt:* Udtalt klinisk/fysiologisk effekt med enten betydende ændret terapeutisk respons (kvantitativt og/eller kvalitativt) eller hyppig optræden af alvorlige bivirkninger.

- *Moderat:* Moderat klinisk/fysiologisk effekt med enten lettere ændret terapeutisk respons eller sjælden optræden af alvorligere bivirkninger eller hyppig optræden af lettere bivirkninger. Serumkoncentrationsændringer, der i andre forsøg har været tæt associeret til ovennævnte fænomener.

- *Ringe:* Uændret eller ikke betydende biologisk respons med få og lettere bivirkninger – eller serumkoncentrationsændringer, der i andre forsøg ikke har udvist betydende ændringer i det biologiske respons.

- *Mulig:* Farmakokinetiske ændringer, som ikke er ledsaget af kendte bivirkninger eller i ændringer i det biologiske respons, eller udelukkende resultater fra in-vitro undersøgelser, der ikke kan associeres til kliniske/fysiologiske end-points.

- *Ingen:* Ingen hverken kinetiske eller fysiologiske/kliniske ændringer.

- *Uafklaret:* Uafklaret.

Bilag 5. Rekommandationer, farver og bivirkningstekster

Der er fastsat følgende rekommandationer, farver og bivirkningstekster:

<table>
<tr><th colspan="2">Rekommandationer</th><th rowspan="2">Farve</th><th rowspan="2">Bivirkningstekster</th></tr>
<tr><th>Sundhedsprofessionel udgave</th><th>Borgerudgave</th></tr>
<tr><td>Kombinationen bør undgås.</td><td rowspan="2">Du bør ikke tage denne kombination. Tal med apoteket eller din læge om et alternativ.</td><td rowspan="2">Rød</td><td rowspan="2">Du kan altid læse om bivirkninger i de enkelte præparaters indlægsseddel.</td></tr>
<tr><td>Kombinationen bør undgås. Se klasseeffekt.</td></tr>
<tr><td>Kombinationen kan anvendes med dosisjustering.</td><td rowspan="2">Du kan godt tage denne kombination, men du skal være opmærksom på særlige forholdsregler.</td><td rowspan="2">Gul</td><td rowspan="2">Hvis du oplever bivirkninger ved samtidig brug, vil det typisk være de samme bivirkninger som ved det enkelte præparat. Du kan læse om bivirkninger i det enkelte præparats indlægsseddel.</td></tr>
<tr><td>Kombinationen kan anvendes med forskudt indtagelsestidspunkt.</td></tr>
<tr><td>Kombinationen kan anvendes under visse forholdsregler.</td><td>Du kan godt tage denne kombination.</td><td>Grøn</td><td>Præparaterne påvirker ikke hinanden, men du ville kunne opleve bivirkninger, der knytter sig til det enkelte præparat. Du kan altid læse om bivirkninger på indlægssedlen.</td></tr>
</table>

Bilag 6. Eksempel på en interaktion

Niveau 2:

	Stofgruppenavn	Stofnavne
Stofgruppe A	antacida	aluminium, calcium, Cromoglicinsyre, magnesium, natriumacetat, natriumalginat, natriumchlorid, natriumcitrat, natriumdihydrogen-phosphat, natriumedetat, natriumfluorid, natriumfusidat, natriumhyalorunat, natriumhydrogencarbonat, natriumhydroxid, natriumiodid, natriumlactat, natriumnedocromil, natriumpicosulfat, natriumthiosulfat
Stofgruppe B	fluorochinoloner	ciprofloxacin, fleroxacin, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin

Litteratur-gennem-gang	**Norfloxacin** <u>Aluminium og magnesium</u> Flere undersøgelser viser, at biotilgængeligheden af norfloxacin reduceres betydeligt, når norfloxacin tages samtidig med aluminium og magnesium. Campbell NR, Kara M et al, 1992 viser, at biotilgængeligheden af norfloxacin falder ved samtidig behandling med aluminium eller magnesium, hvilket ses ved, at urinudskillelsen af 400 mg norfloxacin hos 8 forsøgspersoner reduceres med henholdsvis 86 % og 90 %. Shiba K, Sakamoto M et al, 1995 viser, at aluminium indgivet samtidig med 200 mg norfloxacin hos 5 raske forsøgspersoner reducerer AUC af norfloxacin til under 30 % af AUC af norfloxacin uden samtidig indgift af aluminium. Nix DE, Wilton JH et al, 1990 viser i et cross-over forsøg med 12 raske forsøgspersoner, at den relative biotilgængelighed af 400 mg norfloxacin indtaget 5 min efter 30 ml Maalox (magnesium + aluminium) er 9 % i forhold til 400 mg norfloxacin indtaget uden Maalox. Derudover viser forsøget, at hvis Maalox indtages 2 timer efter norfloxacin, ses ingen signifikant reduktion i den relative biotilgængelighed af norfloxacin. En enkelt case beskriver, at den klinisk effekt nedsættes, når Maalox tages samtidig med norfloxacin Noyes M og Polk RE, 1988. Calcium Nix DE, Wilton JH et al, 1990 viser, at den relative biotilgængelighed af 400 mg norfloxacin indtaget 5 min efter 30 ml calcium mikstur er ca. 37 % i forhold til norfloxacin indtaget alene.

	Ciprofloxacin <u>Aluminium og magnesium</u> Den relative biotilgængelighed af ciprofloxacin indgivet 5-10 minutter, 2 timer eller 4 timer efter Maalox nedsættes signifikant med henholdsvis 85 %, 77 % og 30 % ifølge et cross-over studie med 12 raske forsøgspersoner af Nix DE, Watson WA et al, 1989. Studiet viser yderligere, at indtagelse af Maalox enten 6 timer før eller 2 timer efter ciprofloxacin ikke ændrer biotilgængeligheden af ciprofloxacin. Ligeledes viser et randomiseret cross-over studie med 12 raske forsøgspersoner af Frost RW, Lasseter KC et al, 1992,at 1800 mg aluminium (bemærk: meget høj dosis af aluminium) indtaget 5 min før ciprofloxacin giver en relativ biotilgængelighed af ciprofloxacin på 15 %. Hoffken G, Borner K et al, 1985 viser, at biotilgængeligheden af ciprofloxacin nedsættes 94 %, når ciprofloxacin gives efter 10 doser Maalox

over 24 timer. I denne undersøgelse gives Maalox i 6 gange anbefalet dosis. Calcium Flere studier (Sahai J, Healy DP et al, 1993; Neuhofel AL, Wilton JH et al, 2002; Hoogkamer JF og Kleinbloesem CH1995 og Kato R, Ueno K et al, 2002) viser, at samtidig behandling med calcium og ciprofloxacin nedsætter biotilgængeligheden af ciprofloxacin med 30-50 %. Frost RW, Lasseter KC et al, 1992 viser, at den relative biotilgængelighed af ciprofloxacin nedsættes til 60 % ved samtidig behandling med calcium. I denne undersøgelse er calcium anvendt i 3 gange anbefalet døgndosis.

Ofloxacin

Aluminium og magnesium

2 studier viser, at biotilgængeligheden af ofloxacin ikke ændres signifikant ved samtidig behandling med aluminium, Sanchez NA, Martinez CM et al, 1994a (cross-over studie med 10 raske forsøgspersoner) og Martinez CM, Sanchez NA et al, 1991 (cross-over studie med 9 raske forsøgspersoner). Derimod er der andre studier, der viser, at biotilgængeligheden af ofloxacin ændres signifikant ved samtidig behandling med aluminium: Akerele JO og Okhamafe AO1991 udfører et cross-over studie med 5 raske forsøgspersoner, som indtager 200 mg ofloxacin samtidig med 500 mg alumini-um. Biotilgængeligheden af ofloxacin ved samtidig indtagelse af aluminium ved måling i spyt nedsættes med 20 %. Shiba K, Sakai O et al, 1992 (cross-over studie med 6 raske forsøgspersoner) og Shiba K, Sakamoto M et al, 1995 (cross-over studie med 5 raske forsøgsper-soner) viser ligeledes, at biotilgængeligheden af ofloxacin nedsættes henholdsvis 44 % og 48 % ved samtidig behandling med aluminium. En yderligere undersøgelse foretaget på patienter med kronisk bronchitis viser, at Maalox ikke ændrer Cmax for ofloxacin signifikant, Maesen FP, Davies BI et al, 1987. Akerele JO og Okhamafe AO, 1991 viser, at biotilgængeligheden af ofloxacin ikke ændres signifikant hos 5 raske forsøgspersoner, som indtager 200 mg ofloxacin samtidig med 500 mg magnesium. Shiba K, Sakai O et al, 1992 viser derimod i et cross-over studie med 6 raske forsøgspersoner en signifikant nedsættelse af biotilgængeligheden af ofloxacin på 22 % ved samtidig indtagelse af magnesium.

Calcium

2 undersøgelser viser, at biotilgængeligheden af ofloxacin ikke ændres ved samtidig behandling med calcium Akerele JO og Okhamafe AO1991 (cross-over studie med 5 raske forsøgspersoner); Shiba K, Sakai O et al, 1992 (cross-over studie med 6 raske forsøgspersoner). Flor S, Guay DR et al, 1990 (cross-over studie med 15 raske forsøgspersoner) viser, at biotilgængeligheden af ofloxacin ikke påvirkes, når behandling med henholdsvis calcium og Maalox forskydes med 2 timer.

Levofloxacin

Ved samtidig indgift af en 1500 mg calciumcarbonat-opløsning og 750 mg levofloxacin daglig i 5 dage hos 5 patienter med cystisk fibrose Pai MP, Allen SE et al, 2006 observeres et fald i Cmax på ca. 20%. Ved samme forsøg hos 5 raske patienter ses ingen signifikant ændring i Cmax for levofloxacin.

Moxifloxacin

Aluminium og magnesium

I et ikke-blindet, randomiseret cross-over studie udført med 12 raske forsøgspersoner, Stass H, Bottcher MF et al, 2001, undersøges det, om alumini-um/magnesium påvirker absorptionen af moxifloxacin. Forsøgspersonerne fik en enkelt dosis 400 mg moxifloxacin alene eller samtidig med 10 ml Maalox. Når moxifloxacin gives samtidig med Maalox, reduceres AUC og Cmax for moxifloxacin med ca. 60 %. Indtages Maalox enten 4 timer før eller 2 timer efter moxifloxacin reduceres AUC og Cmax kun ubetydeligt.

	<u>Calcium</u> I et ikke-blindet, randomiseret cross-over studie med 12 raske forsøgspersoner, Stass H, Wandel C et al, 2001, undersøges det, om calcium påvirker absorpti-onen af moxifloxacin. Forsøgspersonerne fik en enkelt dosis 400 mg moxifloxacin alene eller samtidig med 500 mg calcium. Resultatet er, at der ikke ses nogen forskel på AUC for moxifloxacin, når moxifloxacin tages alene eller med calcium. Mekanisme: Aluminium, magnesium og calcium danner kemiske forbindelser (chelater) med fluorochinoloner, hvorved absorptionen af fluorochinolonerne mindskes, Lomaestro BM og Bailie GR, 1995. Der er i litteraturen ikke lokaliseret prospektive undersøgelser/kasuistikker omhandlende interaktioner mellem antacida og de øvrige fluorochinoloner.
Klasseeffekt	Aluminium, magnesium og calcium danner forbindelser (chelater) med fluorochinoloner, hvorved absorptionen af fluorochinolonerne mindskes. Derfor bør fluorochinoloner indtages minimum 2 timer før aluminium, magnesium eller calcium. Der er ikke foretaget undersøgelser, som beskriver de øvrige antacidas påvirkning af fluorochinolonerne.

Niveau 3:

Stof A	**Stof B**	**Dokumentations-grad**	**Klinisk betydning**	**Rekomman-dation**	**Rekommanda-tion Borger**	**Rekomman-dationstekst**	**Konklusion**	**Særlige forholdsregler**	**Problemer ved samtidig brug**	OBS
alumi-nium	cipro-floxacin	veldokumente-ret	udtalt	Kombinationen kan anvendes med forskudt indtagelses-tidspunkt.	Du kan godt tage denne kombination, men du skal være opmærksom på særlige forholds-regler.	Ciprofloxacin bør indtages minimum 2 timer før alumirnium.	Biotilgænge-ligheden af ciprofloxacin nedsættes signifikant ved samtidig behandling med aluminium. Indtages aluminium enten 6 timer eller før eller 2 timer efter ciproflaxacin, ses ingen signifikant ændring af biotilgængeligheden af ciprofloxatin. Mekanisme: Alumi-nium danner kemiske forbindelser (chelater) med ciprofloxacin, hvilket reducerer absorptionen af ciproflaxicin.	Du bør tage **ciprofloxacin** mindst 2 timer før **aluminium**.	Præparaterne bør tages forskudt, fordi **ciprofloxacins** virkning kan blive svækket, hvis man på samme tidspunkt får **aluminium.**	

Stof A	**Stof B**	**Dokumentations-grad**	**Klinisk betydning**	**Rekomman-dation**	**Rekommanda-tion Borger**	**Rekomman-dationstekst**	**Konklusion**	**Særlige forholdsregler**	**Problemer ved samtidig brug**	OBS
calcium	oflo-xacin	begrænset dokumentation	mulig	Kombinationen kan anvendes med forskudt indtagelses-tidspunkt.	Du kan godt tage denne kombination, men du skal være opmærksom på særlige forholds-regler.	Ofloxacin bør indtages minimum 2 timer før calcium.	Calcium danner kemiske forbindelser (chelater) med ofloxacin, hvilket mindsker absorptionen af ofloxacin. Hvorvidt denne interaktion er klinisk relevant er dog endnu ikke afklaret. 2 studier har ikke kunnet påvise klinisk relevant interaktion.	Du bør tage **ofloxacin** mindst 2 timer før **calcium**.	Præparaterne bør tages forskudt, fordi **ofloxacins** virkning kan blive svækket, hvis du på samme tidspunkt får **calcium.**	

Referencer:

- Akerele JO;Okhamafe AO; J Antimicrob Chemother 1991;28: 87-94; Influence of oral co-administered metallic drugs on ofloxacin pharmacokinetics
- Campbell NR;Kara M;Hasinoff BB;Haddara WM;McKay DW; Br J Clin Pharmacol 1992;33: 115-116; Norfloxacin interaction with antacids and minerals
- Flor S;Guay DR;Opsahl JA;Tack K;Matzke GR; Antimicrob Agents Chemother 1990;34: 2436-2438; Effects of magnesium-aluminum hydroxide and calcium car-bonate antacids on bioavailability of ofloxacin
- Frost RW;Lasseter KC;Noe AJ;Shamblen EC;Lettieri JT; Antimicrob Agents Chemother 1992;36: 830-832; Effects of aluminum hydroxide and calcium carbonate antacids on the bioavailability of ciprofloxacin
- Hoffken G;Borner K;Glatzel PD;Koeppe P;Lode H; Eur J Clin Microbiol 1985;4: 345; Reduced enteral absorption of ciprofloxacin in the presence of antacids
- Hoogkamer JF;Kleinbloesem CH; Drugs 1995;49 Suppl 2: 346-348; The effect of milk consumption on the pharmacokinetics of fleroxacin and ciprofloxacin in healthy volunteers
- Maesen FP;Davies BI;Geraedts WH;Sumajow CA; J Antimicrob Chemother 1987;19: 848-850; Ofloxacin and antacids [letter]
- Martinez CM;Sanchez NA;Colino Gandarillas CI;Dominguez-Gil A; Antimicrob Agents Chemother 1991;35: 2102-2105; Effects of two cations on gastrointestinal absorption of ofloxacin
- Neuhofel AL;Wilton JH;Victory JM;Hejmanowsk LG;Amsden GW; J Clin Pharmacol 2002;42: 461-466; Lack of bioequivalence of ciprofloxacin when administered with calcium-fortified orange juice: a new twist on an old interaction
- Nix DE;Watson WA;Lener ME;Frost RW;Krol G;Goldstein H;Lettieri J;Schentag JJ; Clin Pharmacol Ther 1989;46: 700-705; Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin
- Nix DE;Wilton JH;Ronald B;Distlerath L;Williams VC;Norman A; Antimicrob Agents Chemother 1990;34: 432-435; Inhibition of norfloxacin absorption by antac-ids
- Sahai J;Healy DP;Stotka J;Polk RE; Br J Clin Pharmacol 1993;35: 302-304; The influence of chronic administration of calcium carbonate on the bioavailability of oral ciprofloxacin
- Sanchez NA;Martinez CM;Dominguez-Gil HA;a Antimicrob Agents Chemother 1994;38: 2510-2512; Oral absorption of ofloxacin administered together with alu-minum
- Sanchez NA;Martinez CM;Dominguez-Gil HA;b J Antimicrob Chemother 1994;34: 119-125; Comparative study of the influence of Ca2+ on absorption parameters of ciprofloxacin and ofloxacin
- Shiba K;Sakai O;Shimada J;Okazaki O;Aoki H;Hakusui H; Antimicrob Agents Chemother 1992;36: 2270-2274; Effects of antacids, ferrous sulfate, and ranitidine on absorption of DR-3355 in humans
- Shiba K;Sakamoto M;Nakazawa Y;Sakai O; Drugs 1995;49 Suppl 2: 360-361; Effects of antacid on absorption and excretion of new quinolones
- Sadowski DC; Drug Saf 1994;11: 395-407; Drug interactions with antacids. Mechanisms

Eksempel på Abstract/Summary:

Following recent concern over probable interactions between the 4- quinolones and metal ions, the effect of co-administered drugs--sodium bicarbonate, potassium citrate, ferrous sulphate, magnesium trisilicate, calcium carbonate and aluminium hydroxide--on the saliva and urine pharmacokinetics of ofloxacin in healthy human volunteers has been investigated. The Cmax and AUC0-9 in saliva were generally in the range 1.05-1.40 mg/L and 4.89-6.16 mg.h/L, respectively, and were unaffected (P less than 0.05) by the metallic drugs, except aluminium hydroxide which lowered these values. Again, only aluminium hydroxide modified the Ka of ofloxacin, resulting in a slower absorption rate. However, none of the metallic drugs altered the T1/2 beta of the 4- quinolone in saliva. In-vitro studies using simulated gastric fluid showed that ferrous sulphate, aluminium hydroxide and calcium carbonate reduced ofloxacin availability to 67.4%, 69.3% and 73.8%, respectively. This effect was ascribed to the formation of complexes between ofloxacin and the metal ions concerned. Substantial correlation between in-vitro and in-vivo availability data was demonstrated in all cases except for ofloxacin combinations with ferrous sulphate and calcium carbonate. In general, there was also good correlation between the saliva and urine data.

Bilag 7 XML-DOKUMENT

Bilage 7.1 DTD

Nedenstående følger DTD'en for XML-dokumentet:

```
<?xml version="1.0" encoding="ISO-8859-1"?>
<!-- TOP-DEFINITION ALLE UDTRÆKS-ENTITETER -->
<!ELEMENT UDTRAEK (NIVEAU2ER, STOFTYPER, STOFFER, STOFGRUPPER, STOFGRUPPERINGER,
SUBSTANSER, PRAEPARATGRUPPERINGER, PRAEPARATER, TEKSTER, REFERENCETYPER,
REFERENCER, INTERAKTIONER, INTERAKTION_STOFGRUPPER, NIVEAU3ER, NIVEAU3_STOFFER,
REFERENCETILKNYTNINGER, REFERENCESTOFFER, KLINISKEBETYDNINGER,
DOKUMENTATIONSGRADER, REKOMMANDATIONER, CYP_NAVNE, CYP_EGENSKABER, CYP_KILDER,
LINKSTEDER, LINKTYPER, LINKS)>
<!ATTLIST UDTRAEK
           navn CDATA #REQUIRED
>
<!-- GWENERIC ELEENTS -->
<!ELEMENT br (#PCDATA | a | b | sub | sup | i | u | p | P | B)*>
<!ELEMENT sup (#PCDATA | a | br | b | sub | i | u | p | P | B)*>
<!ELEMENT sub (#PCDATA | a | br | b | sup | i | u | p | P | B)*>
<!ELEMENT b (#PCDATA | a | br | sub | sup | i | u | p | P | B)*>
<!ELEMENT B (#PCDATA | a | br | sub | sup | i | u | p | P)*>
<!ELEMENT i (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | u | p | P | B)*>
<!ELEMENT u (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | i | p | P | B)*>
<!ELEMENT a (#PCDATA | br | b | sub | sup | i | u | p | P | B)*>
<!ELEMENT p (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | i | u | P | B)*>
<!ELEMENT P (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | i | u | p | B)*>
<!ATTLIST a
           dlinkdb CDATA #IMPLIED
           dlinkid CDATA #IMPLIED
           id CDATA #IMPLIED
>
<!-- STOFTYPER -->
<!ELEMENT STOFTYPER (STOFTYPE)*>
<!ELEMENT STOFTYPE (ID_Stoftype, Forkortelse, Navn, Tekst)>
<!ELEMENT ID_Stoftype (#PCDATA)>
<!ELEMENT Forkortelse (#PCDATA)>
<!ELEMENT Navn (#PCDATA)>
<!ELEMENT Tekst (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | i | u | p | P | B)*>
<!-- STOFFER -->
<!ELEMENT STOFFER (STOF)*>
<!ELEMENT STOF (ID_Stof, ID_Stoftype, Navn, Sortering, Tekst_XML, Dosis,
Metabolisering, CYP_DATA?)>
<!ELEMENT ID_Stof (#PCDATA)>
<!ELEMENT Dosis (#PCDATA)>
<!ELEMENT Metabolisering (#PCDATA)>
<!ELEMENT CYP_DATA (CYP_EMNE)*>
<!ELEMENT ID_CYP_Egenskab (#PCDATA)>
<!ELEMENT CYP_EMNE (ID_CYP_Navn, ID_CYP_Egenskab, ID_CYP_Kilde)>
<!ELEMENT ID_CYP_Navn (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_CYP_Kilde (#PCDATA)>
<!-- ELEMENT ID_Stoftype (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
```

```
<!-- ELEMENT Navn (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED  -->
<!ELEMENT Sortering (#PCDATA)>
<!ELEMENT Tekst_XML (#PCDATA)>
<!-- STOFGRUPPER -->
<!ELEMENT STOFGRUPPER (STOFGRUPPE)*>
<!ELEMENT STOFGRUPPE (ID_Stofgruppe, Navn, Sortering, Tekst_XML)*>
<!ELEMENT ID_Stofgruppe (#PCDATA)>
<!-- ELEMENT ID_Stoftype (#PCDATA)  IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Sortering (#PCDATA)  IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Tekst_XML (#PCDATA)  IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- STOFGRUPPERINGER -->
<!ELEMENT STOFGRUPPERINGER (STOFGRUPPERING)*>
<!ELEMENT STOFGRUPPERING (ID_Stofgruppering, ID_Stof, ID_Stofgruppe)*>
<!ELEMENT ID_Stofgruppering (#PCDATA)>
<!-- ELEMENT ID_Stof (#PCDATA)  IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT ID_Stofgruppe (#PCDATA)  IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- TEKSTER -->
<!-- SUBSTANSER -->
<!ELEMENT SUBSTANSER (SUBSTANS)*>
<!ELEMENT SUBSTANS (ID_Substans, ID_Stof, Substansnavn)>
<!ELEMENT ID_Substans (#PCDATA)>
<!ELEMENT Substansnavn (#PCDATA)>
<!-- PRAEPARATGRUPPERINGER -->
<!ELEMENT PRAEPARATGRUPPERINGER (PRAEPARATGRUPPERING)*>
<!ELEMENT PRAEPARATGRUPPERING (ID_Praeparatgruppering, ID_Praeparat,
ID_Substans)>
<!ELEMENT ID_Praeparatgruppering (#PCDATA)>
<!-- PRAEPARATER -->
<!ELEMENT PRAEPARATER (PRAEPARAT)*>
<!ELEMENT PRAEPARAT (ID_Praeparat, Praeparatidentifier, Praeparatnavn, Form,
Styrke>
<!ELEMENT ID_Praeparat (#PCDATA)>
<!ELEMENT Praeparatidentifier (#PCDATA)>
<!ELEMENT Praeparatnavn (#PCDATA)>
<!ELEMENT Form (#PCDATA)>
<!ELEMENT Styrke (#PCDATA)>
<!-- TEKSTER -->
<!ELEMENT TEKSTER (TEKST)*>
<!ELEMENT TEKST (ID_Tekst, Tekst_Beskrivelse, Teksttype)>
<!ELEMENT ID_Tekst (#PCDATA)>
<!ELEMENT Tekst_Beskrivelse (#PCDATA)>
<!ELEMENT Teksttype (#PCDATA)>
<!-- REFERENCETYPER -->
<!ELEMENT REFERENCETYPER (REFERENCETYPE)*>
<!ELEMENT REFERENCETYPE (ID_Referencetype, Forkortelse, Navn, Sorteringsnr)>
<!ELEMENT ID_Referencetype (#PCDATA)>
<!-- ELEMENT Forkortelse (#PCDATA)  IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Navn (#PCDATA)  IS ALLREADY DEFINED -->
<!ELEMENT Sorteringsnr (#PCDATA)>
<!-- REFERENCETILKNYTNINGER -->
<!ELEMENT REFERENCESTOFFER (REFERENCESTOF)*>
<!ELEMENT REFERENCESTOF (ID_Referencestof, ID_Referencetilknytning, ID_Stof)*>
<!ELEMENT ID_Referencestof (#PCDATA)>
<!-- REFERENCETILKNYTNINGER -->
<!ELEMENT REFERENCETILKNYTNINGER (REFERENCETILKNYTNING)*>
<!ELEMENT REFERENCETILKNYTNING (ID_Referencetilknytning, ID_Interaktion,
ID_Reference)*>
<!ELEMENT ID_Referencetilknytning (#PCDATA)>
<!-- REFERENCER -->
```

```
<!ELEMENT REFERENCER (REFERENCE)*>
<!ELEMENT REFERENCE (ID_Reference, ID_Referencetype, Ref_Manager_Nr,
Forfatter_forkortelse, Abstract_Summary)>
<!ELEMENT ID_Reference (#PCDATA)>
<!ELEMENT Ref_Manager_Nr (#PCDATA)>
<!-- ELEMENT ID_Referencetype (#PCDATA)  IS ALLREADY DEFINED -->
<!ELEMENT Forfatter_forkortelse (#PCDATA)>
<!ELEMENT Abstract_Summary (#PCDATA)>
<!-- NIVEAU2ER -->
<!ELEMENT NIVEAU2ER (NIVEAU2)*>
<!ELEMENT NIVEAU2 (ID_Niveau2, Versionsdato, ID_Interaktion,
Litteraturgennemgang, Klasseeffekt, Klasseeffekt_Borger?)>
<!ELEMENT ID_Niveau2 (#PCDATA)>
<!ELEMENT Versionsdato (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_Interaktion (#PCDATA)>
<!ELEMENT Litteraturgennemgang (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | i | u | p | P
| B)*>
<!ELEMENT Klasseeffekt (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | i | u | p | P | B)*>
<!ELEMENT Klasseeffekt_Borger (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | i | u | p | P
| B)*>
<!-- INTERAKTIONER -->
<!ELEMENT INTERAKTIONER (INTERAKTION)*>
<!ELEMENT INTERAKTION (ID_Interaktion, Redigeringsdato, Litteraturdato, Nr)>
<!-- ELEMENT ID_Interaktion (#PCDATA)  IS ALLREADY DEFINED -->
<!ELEMENT Redigeringsdato (#PCDATA)>
<!ELEMENT Litteraturdato (#PCDATA)>
<!ELEMENT Nr (#PCDATA)>
<!-- INTERAKTION_STOFGRUPPER -->
<!ELEMENT INTERAKTION_STOFGRUPPER (INTERAKTION_STOFGRUPPE)*>
<!ELEMENT INTERAKTION_STOFGRUPPE (ID_Interaktion_Stofgruppe, ID_Interaktion,
ID_Stofgruppe, ID_Stofgruppe1_Sort, ID_Stofgruppe2_Sort, Sortering_Stofgruppe1,
Sortering_Stofgruppe2)>
<!ELEMENT ID_Interaktion_Stofgruppe (#PCDATA)>
<!-- ELEMENT ID_Interaktion (#PCDATA)  IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT ID_Stofgruppe (#PCDATA)  IS ALLREADY DEFINED -->
<!ELEMENT ID_Stofgruppe1_Sort (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_Stofgruppe2_Sort (#PCDATA)>
<!ELEMENT Sortering_Stofgruppe1 (#PCDATA)>
<!ELEMENT Sortering_Stofgruppe2 (#PCDATA)>
<!-- NIVEAU3ER-->
<!ELEMENT NIVEAU3ER (NIVEAU3)*>
<!ELEMENT NIVEAU3 (ID_Niveau2, ID_Niveau3, ID_Dokumentationsgrad,
ID_KliniskBetydning, ID_Rekommandation, Tekst, Tekst_Borger?,
Rekommandationstekst, ID_Stof1, ID_Stof2)>
<!-- ELEMENT ID_Niveau2 (#PCDATA)  IS ALLREADY DEFINED -->
<!ELEMENT ID_Niveau3 (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_Dokumentationsgrad (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_KliniskBetydning (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_Rekommandationstekst (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_Rekommandation (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_Stof1 (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_Stof2 (#PCDATA)>
<!ELEMENT Tekst_Borger (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | i | u | p | P | B)*>
<!-- ELEMENT Tekst (#PCDATA)  IS ALLREADY DEFINED -->
<!ELEMENT Rekommandationstekst (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | i | u | p | P
| B)*>
<!-- NIVEAU3_STOFFER-->
<!ELEMENT NIVEAU3_STOFFER (NIVEAU3_STOF)*>
```

```
<!ELEMENT NIVEAU3_STOF (ID_Niveau3_Stof, ID_Niveau3, ID_Stof, ID_Stof1_Sort,
ID_Stof2_Sort, Sortering_stof1, Sortering_stof2)>
<!ELEMENT ID_Niveau3_Stof (#PCDATA)>
<!-- ELEMENT ID_Niveau3 (#PCDATA)  IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT ID_Stof (#PCDATA)  IS ALLREADY DEFINED -->
<!ELEMENT ID_Stof1_Sort (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_Stof2_Sort (#PCDATA)>
<!ELEMENT Sortering_stof1 (#PCDATA)>
<!ELEMENT Sortering_stof2 (#PCDATA)>
<!-- KLINISKEBETYDNINGER-->
<!ELEMENT KLINISKEBETYDNINGER (KLINISKBETYDNING)*>
<!ELEMENT KLINISKBETYDNING (ID_KliniskBetydning, Forkortelse, Navn, Tekst)>
<!-- ELEMENT ID_KliniskBetydning (#PCDATA)  IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Forkortelse (#PCDATA)  IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Navn (#PCDATA)  IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Tekst (#PCDATA)  IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- DOKUMENTATIONSGRADER -->
<!ELEMENT DOKUMENTATIONSGRADER (DOKUMENTATIONSGRAD)*>
<!ELEMENT DOKUMENTATIONSGRAD (ID_Dokumentationsgrad, Forkortelse, Navn, Tekst)>
<!-- ELEMENT ID_Dokumentationsgrad  (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Forkortelse  (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Navn  (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Tekst  (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- REKOMMANDATIONSTEKSTER -->
<!ELEMENT REKOMMANDATIONER (REKOMMANDATION)*>
<!ELEMENT REKOMMANDATION (ID_Rekommandation, Tekst, Tekst_Borger?,
Sorteringsnr)>
<!-- ELEMENT ID_Rekommandationstekst  (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED  -->
<!-- ELEMENT Tekst (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED  -->
<!-- ELEMENT Sorteringsnr (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED  -->
<!-- CYP_NAVNE -->
<!ELEMENT CYP_NAVNE (CYP_NAVN)*>
<!ELEMENT CYP_NAVN (ID_CYP_Navn, CYP_Navn)>
<!ELEMENT CYP_Navn (#PCDATA)>
<!-- CYP_EGENSKABER -->
<!ELEMENT CYP_EGENSKABER (CYP_EGENSKAB)*>
<!ELEMENT CYP_EGENSKAB (ID_CYP_Egenskab, CYP_Egenskab_Tekst)>
<!ELEMENT CYP_Egenskab_Tekst (#PCDATA)>
<!-- CYP_KILDER -->
<!ELEMENT CYP_KILDER (CYP_KILDE)*>
<!ELEMENT CYP_KILDE (ID_CYP_Kilde, CYP_Kilde_Tekst)>
<!ELEMENT CYP_Kilde_Tekst (#PCDATA)>
<!-- LINKSTEDER -->
<!ELEMENT LINKSTEDER (LINKSTED)*>
<!ELEMENT LINKSTED (ID_LinkSted, Tekst)>
<!ELEMENT ID_LinkSted (#PCDATA)>
<!-- LINKTYPER -->
<!ELEMENT LINKTYPER (LINKTYPE)*>
<!ELEMENT LINKTYPE (ID_LinkType, Tekst)>
<!ELEMENT ID_LinkType (#PCDATA)>

<!-- LINKS -->
<!ELEMENT LINKS (LINK)*>
<!ELEMENT LINK (ID_Link, ID_LinkType, ID_LinkSted, ID_LinkEjer, ID_LinkReferent,
ID_Interaktion, LinkTekst)>
<!ELEMENT ID_Link (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_LinkEjer (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_LinkReferent (#PCDATA)>
<!ELEMENT LinkTekst (#PCDATA)>
```

Bilag 7.2 XSD

Nedenstående følger XSD'en for XML-dokumentet:

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!-- edited with XMLSPY v2004 rel. 2 U (http://www.xmlspy.com) by Jan Kold
(Dansk Lægemiddel Information A/S) -->
<!--W3C Schema generated by XMLSPY v2004 rel. 2 U (http://www.xmlspy.com)-->
<xs:schema xmlns:xs="http://www.w3.org/2001/XMLSchema"
elementFormDefault="qualified">
  <xs:element name="Abstract_Summary" type="xs:string"/>
  <xs:complexType name="BType" mixed="true">
    <xs:choice minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
      <xs:element name="a" type="aType"/>
      <xs:element name="br" type="brType"/>
      <xs:element name="sub" type="subType"/>
      <xs:element name="sup" type="supType"/>
      <xs:element name="i" type="iType"/>
      <xs:element name="u" type="uType"/>
      <xs:element name="p" type="pType"/>
      <xs:element name="P" type="PType"/>
    </xs:choice>
  </xs:complexType>
  <xs:complexType name="CYP_DATAType">
    <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
      <xs:element name="CYP_EMNE" type="CYP_EMNEType"/>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
  <xs:complexType name="CYP_EGENSKABType">
    <xs:sequence>
      <xs:element ref="ID_CYP_Egenskab"/>
      <xs:element ref="CYP_Egenskab_Tekst"/>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
  <xs:complexType name="CYP_EGENSKABERType">
    <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
      <xs:element name="CYP_EGENSKAB" type="CYP_EGENSKABType"/>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
  <xs:complexType name="CYP_EMNEType">
    <xs:sequence>
      <xs:element ref="ID_CYP_Navn"/>
      <xs:element ref="ID_CYP_Egenskab"/>
      <xs:element ref="ID_CYP_Kilde"/>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
  <xs:element name="CYP_Egenskab_Tekst" type="xs:string"/>
  <xs:complexType name="CYP_KILDEType">
    <xs:sequence>
      <xs:element ref="ID_CYP_Kilde"/>
      <xs:element ref="CYP_Kilde_Tekst"/>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
  <xs:complexType name="CYP_KILDERType">
    <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
      <xs:element name="CYP_KILDE" type="CYP_KILDEType"/>
    </xs:sequence>
```

```
</xs:complexType>
<xs:element name="CYP_Kilde_Tekst" type="xs:string"/>
<xs:complexType name="CYP_NAVNType">
  <xs:sequence>
    <xs:element ref="ID_CYP_Navn"/>
    <xs:element ref="CYP_Navn"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="CYP_NAVNEType">
  <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="CYP_NAVN" type="CYP_NAVNType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:element name="CYP_Navn" type="xs:string"/>
<xs:complexType name="DOKUMENTATIONSGRADType">
  <xs:sequence>
    <xs:element ref="ID_Dokumentationsgrad"/>
    <xs:element ref="Forkortelse"/>
    <xs:element ref="Navn"/>
    <xs:element name="Tekst" type="TekstType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="DOKUMENTATIONSGRADERType">
  <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="DOKUMENTATIONSGRAD" type="DOKUMENTATIONSGRADType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:element name="Dosis" type="xs:string"/>
<xs:element name="Forfatter_forkortelse" type="xs:string"/>
<xs:element name="Forkortelse" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_CYP_Egenskab" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_CYP_Kilde" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_CYP_Navn" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Dokumentationsgrad" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Interaktion" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Interaktion_Stofgruppe" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_KliniskBetydning" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Link" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_LinkEjer" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_LinkReferent" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_LinkSted" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_LinkType" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Niveau2" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Niveau3" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Niveau3_Stof" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Reference" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Referencestof" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Referencetilknytning" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Referencetype" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Rekommandation" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Rekommandationstekst" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Stof" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Stof1" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Stof1_Sort" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Stof2" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Stof2_Sort" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Stofgruppe" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Stofgruppe1_Sort" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Stofgruppe2_Sort" type="xs:string"/>
```

```
  <xs:element name="ID_Stofgruppering" type="xs:string"/>
  <xs:element name="ID_Stoftype" type="xs:string"/>
  <xs:element name="ID_Tekst" type="xs:string"/>
  <xs:complexType name="INTERAKTIONType">
    <xs:sequence>
      <xs:element ref="ID_Interaktion"/>
      <xs:element ref="Redigeringsdato"/>
      <xs:element ref="Litteraturdato"/>
      <xs:element ref="Nr"/>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
  <xs:complexType name="INTERAKTIONERType">
    <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
      <xs:element name="INTERAKTION" type="INTERAKTIONType"/>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
  <xs:complexType name="INTERAKTION_STOFGRUPPEType">
    <xs:sequence>
      <xs:element ref="ID_Interaktion_Stofgruppe"/>
      <xs:element ref="ID_Interaktion"/>
      <xs:element ref="ID_Stofgruppe"/>
      <xs:element ref="ID_Stofgruppe1_Sort"/>
      <xs:element ref="ID_Stofgruppe2_Sort"/>
      <xs:element ref="Sortering_Stofgruppe1"/>
      <xs:element ref="Sortering_Stofgruppe2"/>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
  <xs:complexType name="INTERAKTION_STOFGRUPPERType">
    <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
      <xs:element name="INTERAKTION_STOFGRUPPE"
type="INTERAKTION_STOFGRUPPEType"/>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
  <xs:complexType name="KLINISKBETYDNINGType">
    <xs:sequence>
      <xs:element ref="ID_KliniskBetydning"/>
      <xs:element ref="Forkortelse"/>
      <xs:element ref="Navn"/>
      <xs:element name="Tekst" type="TekstType"/>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
  <xs:complexType name="KLINISKEBETYDNINGERType">
    <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
      <xs:element name="KLINISKBETYDNING" type="KLINISKBETYDNINGType"/>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
  <xs:complexType name="KlasseeffektType" mixed="true">
    <xs:choice minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
      <xs:element name="a" type="aType"/>
      <xs:element name="br" type="brType"/>
      <xs:element name="b" type="bType"/>
      <xs:element name="sub" type="subType"/>
      <xs:element name="sup" type="supType"/>
      <xs:element name="i" type="iType"/>
      <xs:element name="u" type="uType"/>
      <xs:element name="p" type="pType"/>
      <xs:element name="P" type="PType"/>
      <xs:element name="B" type="BType"/>
    </xs:choice>
```

```
</xs:complexType>
<xs:complexType name="Klasseeffekt_BorgerType" mixed="true">
  <xs:choice minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="a" type="aType"/>
    <xs:element name="br" type="brType"/>
    <xs:element name="b" type="bType"/>
    <xs:element name="sub" type="subType"/>
    <xs:element name="sup" type="supType"/>
    <xs:element name="i" type="iType"/>
    <xs:element name="u" type="uType"/>
    <xs:element name="p" type="pType"/>
    <xs:element name="P" type="PType"/>
    <xs:element name="B" type="BType"/>
  </xs:choice>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="LINKType">
  <xs:sequence>
    <xs:element ref="ID_Link"/>
    <xs:element ref="ID_LinkType"/>
    <xs:element ref="ID_LinkSted"/>
    <xs:element ref="ID_LinkEjer"/>
    <xs:element ref="ID_LinkReferent"/>
    <xs:element ref="ID_Interaktion"/>
    <xs:element ref="LinkTekst"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="LINKSType">
  <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="LINK" type="LINKType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="LINKSTEDType">
  <xs:sequence>
    <xs:element ref="ID_LinkSted"/>
    <xs:element name="Tekst" type="TekstType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="LINKSTEDERType">
  <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="LINKSTED" type="LINKSTEDType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="LINKTYPEType">
  <xs:sequence>
    <xs:element ref="ID_LinkType"/>
    <xs:element name="Tekst" type="TekstType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="LINKTYPERType">
  <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="LINKTYPE" type="LINKTYPEType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:element name="LinkTekst" type="xs:string"/>
<xs:element name="Litteraturdato" type="xs:string"/>
<xs:complexType name="LitteraturgennemgangType" mixed="true">
  <xs:choice minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="a" type="aType"/>
    <xs:element name="br" type="brType"/>
```

```
      <xs:element name="b" type="bType"/>
      <xs:element name="sub" type="subType"/>
      <xs:element name="sup" type="supType"/>
      <xs:element name="i" type="iType"/>
      <xs:element name="u" type="uType"/>
      <xs:element name="p" type="pType"/>
      <xs:element name="P" type="PType"/>
      <xs:element name="B" type="BType"/>
    </xs:choice>
  </xs:complexType>
  <xs:element name="Metabolisering" type="xs:string"/>
  <xs:complexType name="NIVEAU2Type">
    <xs:sequence>
      <xs:element ref="ID_Niveau2"/>
      <xs:element ref="Versionsdato"/>
      <xs:element ref="ID_Interaktion"/>
      <xs:element name="Litteraturgennemgang" type="LitteraturgennemgangType"/>
      <xs:element name="Klasseeffekt" type="KlasseeffektType"/>
      <xs:element name="Klasseeffekt_Borger" type="Klasseeffekt_BorgerType"
minOccurs="0"/>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
  <xs:complexType name="NIVEAU2ERType">
    <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
      <xs:element name="NIVEAU2" type="NIVEAU2Type"/>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
  <xs:complexType name="NIVEAU3Type">
    <xs:sequence>
      <xs:element ref="ID_Niveau2"/>
      <xs:element ref="ID_Niveau3"/>
      <xs:element ref="ID_Dokumentationsgrad"/>
      <xs:element ref="ID_KliniskBetydning"/>
      <xs:element ref="ID_Rekommandation"/>
      <xs:element name="Tekst" type="TekstType"/>
      <xs:element name="Tekst_Borger" type="Tekst_BorgerType" minOccurs="0"/>
      <xs:element name="Rekommandationstekst" type="RekommandationstekstType"/>
      <xs:element ref="ID_Stof1"/>
      <xs:element ref="ID_Stof2"/>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
  <xs:complexType name="NIVEAU3ERType">
    <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
      <xs:element name="NIVEAU3" type="NIVEAU3Type"/>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
  <xs:complexType name="NIVEAU3_STOFType">
    <xs:sequence>
      <xs:element ref="ID_Niveau3_Stof"/>
      <xs:element ref="ID_Niveau3"/>
      <xs:element ref="ID_Stof"/>
      <xs:element ref="ID_Stof1_Sort"/>
      <xs:element ref="ID_Stof2_Sort"/>
      <xs:element ref="Sortering_stof1"/>
      <xs:element ref="Sortering_stof2"/>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
  <xs:complexType name="NIVEAU3_STOFFERType">
    <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
```

```
    <xs:element name="NIVEAU3_STOF" type="NIVEAU3_STOFType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:element name="Navn" type="xs:string"/>
<xs:element name="Nr" type="xs:string"/>
<xs:complexType name="PType" mixed="true">
  <xs:choice minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="a" type="aType"/>
    <xs:element name="br" type="brType"/>
    <xs:element name="b" type="bType"/>
    <xs:element name="sub" type="subType"/>
    <xs:element name="sup" type="supType"/>
    <xs:element name="i" type="iType"/>
    <xs:element name="u" type="uType"/>
    <xs:element name="p" type="pType"/>
    <xs:element name="B" type="BType"/>
  </xs:choice>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="REFERENCEType">
  <xs:sequence>
    <xs:element ref="ID_Reference"/>
    <xs:element ref="ID_Referencetype"/>
    <xs:element ref="Ref_Manager_Nr"/>
    <xs:element ref="Forfatter_forkortelse"/>
    <xs:element ref="Abstract_Summary"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="REFERENCERType">
  <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="REFERENCE" type="REFERENCEType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="REFERENCESTOFType">
  <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element ref="ID_Referencestof"/>
    <xs:element ref="ID_Referencetilknytning"/>
    <xs:element ref="ID_Stof"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="REFERENCESTOFFERType">
  <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="REFERENCESTOF" type="REFERENCESTOFType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="REFERENCETILKNYTNINGType">
  <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element ref="ID_Referencetilknytning"/>
    <xs:element ref="ID_Interaktion"/>
    <xs:element ref="ID_Reference"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="REFERENCETILKNYTNINGERType">
  <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="REFERENCETILKNYTNING" type="REFERENCETILKNYTNINGType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="REFERENCETYPEType">
  <xs:sequence>
    <xs:element ref="ID_Referencetype"/>
```

```
    <xs:element ref="Forkortelse"/>
    <xs:element ref="Navn"/>
    <xs:element ref="Sorteringsnr"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="REFERENCETYPERType">
  <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="REFERENCETYPE" type="REFERENCETYPEType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="REKOMMANDATIONType">
  <xs:sequence>
    <xs:element ref="ID_Rekommandation"/>
    <xs:element name="Tekst" type="TekstType"/>
    <xs:element name="Tekst_Borger" type="Tekst_BorgerType" minOccurs="0"/>
    <xs:element ref="Sorteringsnr"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="REKOMMANDATIONERType">
  <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="REKOMMANDATION" type="REKOMMANDATIONType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:element name="Redigeringsdato" type="xs:string"/>
<xs:element name="Ref_Manager_Nr" type="xs:string"/>
<xs:complexType name="RekommandationstekstType" mixed="true">
  <xs:choice minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="a" type="aType"/>
    <xs:element name="br" type="brType"/>
    <xs:element name="b" type="bType"/>
    <xs:element name="sub" type="subType"/>
    <xs:element name="sup" type="supType"/>
    <xs:element name="i" type="iType"/>
    <xs:element name="u" type="uType"/>
    <xs:element name="p" type="pType"/>
    <xs:element name="P" type="PType"/>
    <xs:element name="B" type="BType"/>
  </xs:choice>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="STOFType">
  <xs:sequence>
    <xs:element ref="ID_Stof"/>
    <xs:element ref="ID_Stoftype"/>
    <xs:element ref="Navn"/>
    <xs:element ref="Sortering"/>
    <xs:element ref="Tekst_XML"/>
    <xs:element ref="Dosis"/>
    <xs:element ref="Metabolisering"/>
    <xs:element name="CYP_DATA" type="CYP_DATAType" minOccurs="0"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="STOFFERType">
  <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="STOF" type="STOFType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="STOFGRUPPEType">
  <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element ref="ID_Stofgruppe"/>
```

```
    <xs:element ref="Navn"/>
    <xs:element ref="Sortering"/>
    <xs:element ref="Tekst_XML"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="STOFGRUPPERType">
  <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="STOFGRUPPE" type="STOFGRUPPEType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="STOFGRUPPERINGType">
  <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element ref="ID_Stofgruppering"/>
    <xs:element ref="ID_Stof"/>
    <xs:element ref="ID_Stofgruppe"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="STOFGRUPPERINGERType">
  <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="STOFGRUPPERING" type="STOFGRUPPERINGType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="STOFTYPEType">
  <xs:sequence>
    <xs:element ref="ID_Stoftype"/>
    <xs:element ref="Forkortelse"/>
    <xs:element ref="Navn"/>
    <xs:element name="Tekst" type="TekstType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="STOFTYPERType">
  <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="STOFTYPE" type="STOFTYPEType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:element name="Sortering" type="xs:string"/>
<xs:element name="Sortering_Stofgruppe1" type="xs:string"/>
<xs:element name="Sortering_Stofgruppe2" type="xs:string"/>
<xs:element name="Sortering_stof1" type="xs:string"/>
<xs:element name="Sortering_stof2" type="xs:string"/>
<xs:element name="Sorteringsnr" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Substans" type="xs:string"/>
<xs:element name="Substansnavn" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Praeparatgruppering" type="xs:string"/>
<xs:element name="ID_Praeparat" type="xs:string"/>
<xs:element name="Praeparatidentifier" type="xs:string"/>
<xs:element name="Praeparatnavn" type="xs:string"/>
<xs:element name="Form" type="xs:string"/>
<xs:element name="Styrke" type="xs:string"/>
<xs:complexType name="SUBSTANSERType">
  <xs:sequence>
    <xs:element ref="ID_Substans"/>
    <xs:element ref="ID_Stof"/>
    <xs:element ref="Substansnavn"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="PRAEPARATGRUPPERINGERType">
  <xs:sequence>
    <xs:element ref="ID_Praeparatgruppering"/>
```

```
    <xs:element ref="ID_Praeparat"/>
    <xs:element ref="ID_Substans"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="PRAEPARATERType">
  <xs:sequence>
    <xs:element ref="ID_Praeparat"/>
    <xs:element ref="Praeparatidentifier"/>
    <xs:element ref="Praeparatnavn"/>
    <xs:element ref="Form"/>
    <xs:element ref="Styrke"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="TEKSTType">
  <xs:sequence>
    <xs:element ref="ID_Tekst"/>
    <xs:element ref="Tekst_Beskrivelse"/>
    <xs:element ref="Teksttype"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="TEKSTERType">
  <xs:sequence minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="TEKST" type="TEKSTType"/>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="TekstType" mixed="true">
  <xs:choice minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="a" type="aType"/>
    <xs:element name="br" type="brType"/>
    <xs:element name="b" type="bType"/>
    <xs:element name="sub" type="subType"/>
    <xs:element name="sup" type="supType"/>
    <xs:element name="i" type="iType"/>
    <xs:element name="u" type="uType"/>
    <xs:element name="p" type="pType"/>
    <xs:element name="P" type="PType"/>
    <xs:element name="B" type="BType"/>
  </xs:choice>
</xs:complexType>
<xs:element name="Tekst_Beskrivelse" type="xs:string"/>
<xs:complexType name="Tekst_BorgerType" mixed="true">
  <xs:choice minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="a" type="aType"/>
    <xs:element name="br" type="brType"/>
    <xs:element name="b" type="bType"/>
    <xs:element name="sub" type="subType"/>
    <xs:element name="sup" type="supType"/>
    <xs:element name="i" type="iType"/>
    <xs:element name="u" type="uType"/>
    <xs:element name="p" type="pType"/>
    <xs:element name="P" type="PType"/>
    <xs:element name="B" type="BType"/>
  </xs:choice>
</xs:complexType>
<xs:element name="Tekst_XML" type="xs:string"/>
<xs:element name="Teksttype" type="xs:string"/>
<xs:element name="UDTRAEK">
  <xs:complexType>
    <xs:sequence>
```

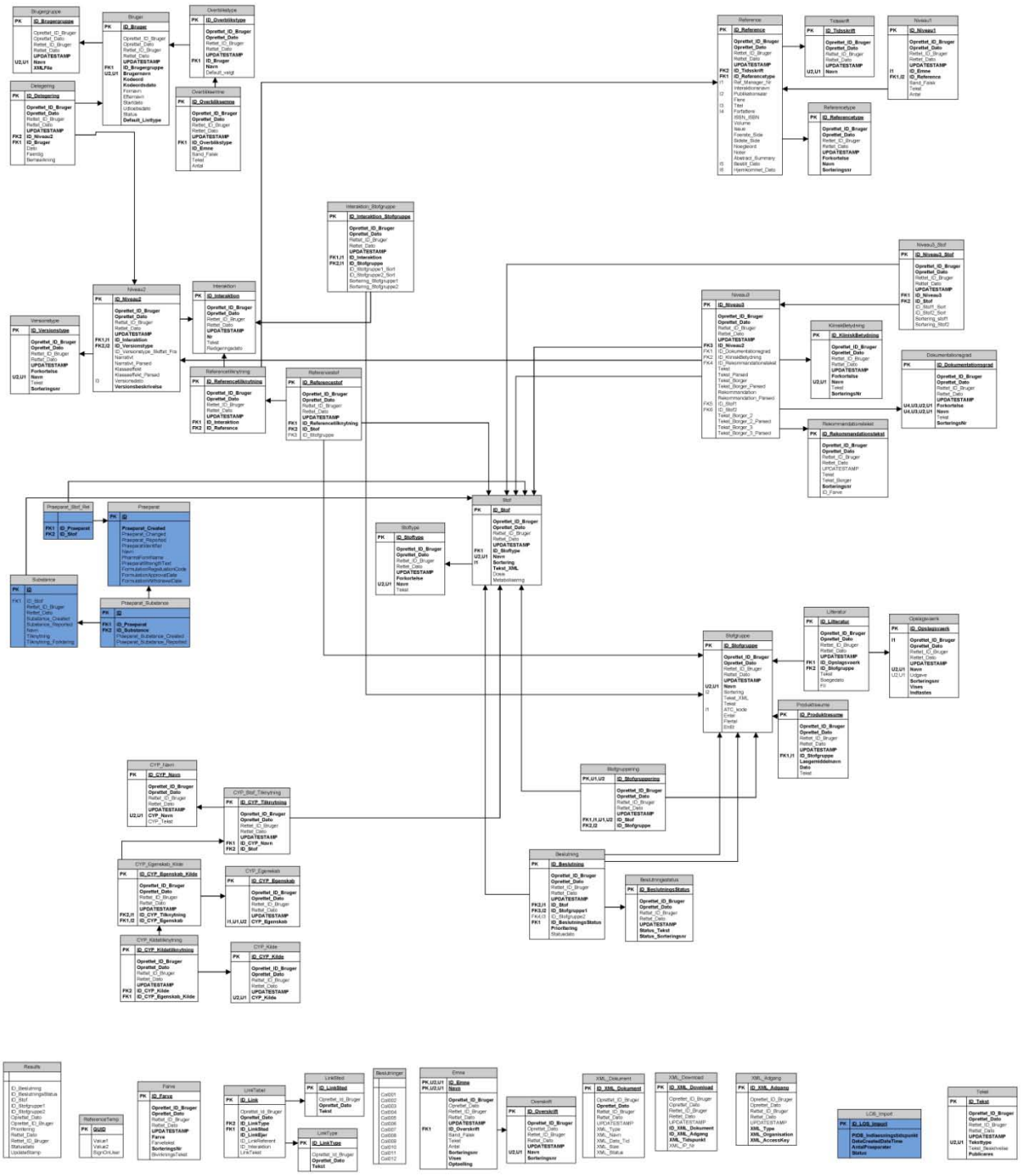
```
        <xs:element name="NIVEAU2ER" type="NIVEAU2ERType"/>
        <xs:element name="STOFTYPER" type="STOFTYPERType"/>
        <xs:element name="STOFFER" type="STOFFERType"/>
        <xs:element name="STOFGRUPPER" type="STOFGRUPPERType"/>
        <xs:element name="STOFGRUPPERINGER" type="STOFGRUPPERINGERType"/>
        <xs:element name="SUBSTANSER" type="SUBSTANSERType"/>
        <xs:element name="PRAEPARATGRUPPERINGER"
type="PRAEPARATGRUPPERINGERType"/>
        <xs:element name="PRAEPARATER" type="PRAEPARATERType"/>
        <xs:element name="TEKSTER" type="TEKSTERType"/>
        <xs:element name="REFERENCETYPER" type="REFERENCETYPERType"/>
        <xs:element name="REFERENCER" type="REFERENCERType"/>
        <xs:element name="INTERAKTIONER" type="INTERAKTIONERType"/>
        <xs:element name="INTERAKTION_STOFGRUPPER"
type="INTERAKTION_STOFGRUPPERType"/>
        <xs:element name="NIVEAU3ER" type="NIVEAU3ERType"/>
        <xs:element name="NIVEAU3_STOFFER" type="NIVEAU3_STOFFERType"/>
        <xs:element name="REFERENCETILKNYTNINGER"
type="REFERENCETILKNYTNINGERType"/>
        <xs:element name="REFERENCESTOFFER" type="REFERENCESTOFFERType"/>
        <xs:element name="KLINISKEBETYDNINGER" type="KLINISKEBETYDNINGERType"/>
        <xs:element name="DOKUMENTATIONSGRADER"
type="DOKUMENTATIONSGRADERType"/>
        <xs:element name="REKOMMANDATIONER" type="REKOMMANDATIONERType"/>
        <xs:element name="CYP_NAVNE" type="CYP_NAVNEType"/>
        <xs:element name="CYP_EGENSKABER" type="CYP_EGENSKABERType"/>
        <xs:element name="CYP_KILDER" type="CYP_KILDERType"/>
        <xs:element name="LINKSTEDER" type="LINKSTEDERType"/>
        <xs:element name="LINKTYPER" type="LINKTYPERType"/>
        <xs:element name="LINKS" type="LINKSType"/>
      </xs:sequence>
      <xs:attribute name="navn" type="xs:string" use="required"/>
    </xs:complexType>
  </xs:element>
  <xs:element name="Versionsdato" type="xs:string"/>
  <xs:complexType name="aType" mixed="true">
    <xs:choice minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
      <xs:element name="br" type="brType"/>
      <xs:element name="b" type="bType"/>
      <xs:element name="sub" type="subType"/>
      <xs:element name="sup" type="supType"/>
      <xs:element name="i" type="iType"/>
      <xs:element name="u" type="uType"/>
      <xs:element name="p" type="pType"/>
      <xs:element name="P" type="PType"/>
      <xs:element name="B" type="BType"/>
    </xs:choice>
    <xs:attribute name="dlinkdb" type="xs:string"/>
    <xs:attribute name="dlinkid" type="xs:string"/>
    <xs:attribute name="id" type="xs:string"/>
  </xs:complexType>
  <xs:complexType name="bType" mixed="true">
    <xs:choice minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
      <xs:element name="a" type="aType"/>
      <xs:element name="br" type="brType"/>
      <xs:element name="sub" type="subType"/>
      <xs:element name="sup" type="supType"/>
      <xs:element name="i" type="iType"/>
      <xs:element name="u" type="uType"/>
```

```
    <xs:element name="p" type="pType"/>
    <xs:element name="P" type="PType"/>
    <xs:element name="B" type="BType"/>
  </xs:choice>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="brType" mixed="true">
  <xs:choice minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="a" type="aType"/>
    <xs:element name="b" type="bType"/>
    <xs:element name="sub" type="subType"/>
    <xs:element name="sup" type="supType"/>
    <xs:element name="i" type="iType"/>
    <xs:element name="u" type="uType"/>
    <xs:element name="p" type="pType"/>
    <xs:element name="P" type="PType"/>
    <xs:element name="B" type="BType"/>
  </xs:choice>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="iType" mixed="true">
  <xs:choice minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="a" type="aType"/>
    <xs:element name="br" type="brType"/>
    <xs:element name="b" type="bType"/>
    <xs:element name="sub" type="subType"/>
    <xs:element name="sup" type="supType"/>
    <xs:element name="u" type="uType"/>
    <xs:element name="p" type="pType"/>
    <xs:element name="P" type="PType"/>
    <xs:element name="B" type="BType"/>
  </xs:choice>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="pType" mixed="true">
  <xs:choice minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="a" type="aType"/>
    <xs:element name="br" type="brType"/>
    <xs:element name="b" type="bType"/>
    <xs:element name="sub" type="subType"/>
    <xs:element name="sup" type="supType"/>
    <xs:element name="i" type="iType"/>
    <xs:element name="u" type="uType"/>
    <xs:element name="P" type="PType"/>
    <xs:element name="B" type="BType"/>
  </xs:choice>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="subType" mixed="true">
  <xs:choice minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
    <xs:element name="a" type="aType"/>
    <xs:element name="br" type="brType"/>
    <xs:element name="b" type="bType"/>
    <xs:element name="sup" type="supType"/>
    <xs:element name="i" type="iType"/>
    <xs:element name="u" type="uType"/>
    <xs:element name="p" type="pType"/>
    <xs:element name="P" type="PType"/>
    <xs:element name="B" type="BType"/>
  </xs:choice>
</xs:complexType>
<xs:complexType name="supType" mixed="true">
  <xs:choice minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
```

```
      <xs:element name="a" type="aType"/>
      <xs:element name="br" type="brType"/>
      <xs:element name="b" type="bType"/>
      <xs:element name="sub" type="subType"/>
      <xs:element name="i" type="iType"/>
      <xs:element name="u" type="uType"/>
      <xs:element name="p" type="pType"/>
      <xs:element name="P" type="PType"/>
      <xs:element name="B" type="BType"/>
    </xs:choice>
  </xs:complexType>
  <xs:complexType name="uType" mixed="true">
    <xs:choice minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
      <xs:element name="a" type="aType"/>
      <xs:element name="br" type="brType"/>
      <xs:element name="b" type="bType"/>
      <xs:element name="sub" type="subType"/>
      <xs:element name="sup" type="supType"/>
      <xs:element name="i" type="iType"/>
      <xs:element name="p" type="pType"/>
      <xs:element name="P" type="PType"/>
      <xs:element name="B" type="BType"/>
    </xs:choice>
  </xs:complexType>
</xs:schema>
```

Bilag 7.3 Databasediagram

Databasediagrammet viser sammenhængene mellem de forskellige tabeller i XML-dokumentet:



Bilag 7.4 Databasescript

Nedenstående følger et "create script" for en database (Microsoft SQL Server), der modsvarer XML-dokumentet:

```
CREATE TABLE [dbo].[Praeparat](
           [ID] [uniqueidentifier] NOT NULL,
           [Praeparat_Created] [datetime] NOT NULL,
           [Praeparat_Changed] [datetime] NULL,
           [Praeparat_Reported] [datetime] NULL,
           [PraeparatIdentifier] [nvarchar](50) NULL,
           [Navn] [nvarchar](255) NULL,
           [PharmaFormName] [nvarchar](255) NULL,
           [PraeparatStrengthText] [nvarchar](255) NULL,
           [FormulationRegsituationCode] [nvarchar](50) NULL,
           [FormulationApprovalDate] [datetime] NULL,
           [FormulationWithdrawelDate] [datetime] NULL,
 CONSTRAINT [PK_Praeparat] PRIMARY KEY CLUSTERED ([ID] ASC)
)

CREATE TABLE [dbo].[Substance](
           [ID] [uniqueidentifier] NOT NULL,
           [ID_Stof] [uniqueidentifier] NULL,
           [Rettet_ID_Bruger] [uniqueidentifier] NULL,
           [Rettet_Dato] [datetime] NULL,
           [Substance_Created] [datetime] NULL,
           [Substance_Reported] [datetime] NULL,
           [Navn] [varchar](255) NULL,
           [Tilknytning] [bit] NULL,
           [Tilknytning_Forklaring] [varchar](255) NULL,
 CONSTRAINT [PK_Substance] PRIMARY KEY CLUSTERED (     [ID] ASC)
)


ALTER TABLE [dbo].[Substance]  WITH CHECK ADD  CONSTRAINT [FK_Substance_Stof]
FOREIGN KEY([ID_Stof])
REFERENCES [dbo].[Stof] ([ID_Stof])
GO

ALTER TABLE [dbo].[Substance] CHECK CONSTRAINT [FK_Substance_Stof]
GO

CREATE TABLE [dbo].[Praeparat_Stof_Rel](
           [ID_Praeparat] [uniqueidentifier] NOT NULL,
           [ID_Stof] [uniqueidentifier] NOT NULL
) ON [PRIMARY]

GO

ALTER TABLE [dbo].[Praeparat_Stof_Rel]  WITH CHECK ADD  CONSTRAINT
[FK_Praeparat_Stof_Rel_Praeparat] FOREIGN KEY([ID_Praeparat])
REFERENCES [dbo].[Praeparat] ([ID])
GO

ALTER TABLE [dbo].[Praeparat_Stof_Rel] CHECK CONSTRAINT
[FK_Praeparat_Stof_Rel_Praeparat]
GO
```

```
ALTER TABLE [dbo].[Praeparat_Stof_Rel]  WITH CHECK ADD  CONSTRAINT
[FK_Praeparat_Stof_Rel_Stof] FOREIGN KEY([ID_Stof])
REFERENCES [dbo].[Stof] ([ID_Stof])
GO

ALTER TABLE [dbo].[Praeparat_Stof_Rel] CHECK CONSTRAINT
[FK_Praeparat_Stof_Rel_Stof]
GO


CREATE TABLE [dbo].[Praeparat_Substance](
           [ID] [uniqueidentifier] NOT NULL,
           [ID_Praeparat] [uniqueidentifier] NOT NULL,
           [ID_Substance] [uniqueidentifier] NOT NULL,
           [Praeparat_Substance_Created] [datetime] NULL,
           [Praeparat_Substance_Reported] [datetime] NULL,
 CONSTRAINT [PK_Praeparat_Substance] PRIMARY KEY CLUSTERED ([ID] ASC)
) ON [PRIMARY]

GO

ALTER TABLE [dbo].[Praeparat_Substance]  WITH CHECK ADD  CONSTRAINT
[FK_Praeparat_Substance_Praeparat] FOREIGN KEY([ID_Praeparat])
REFERENCES [dbo].[Praeparat] ([ID])
GO

ALTER TABLE [dbo].[Praeparat_Substance] CHECK CONSTRAINT
[FK_Praeparat_Substance_Praeparat]
GO

ALTER TABLE [dbo].[Praeparat_Substance]  WITH CHECK ADD  CONSTRAINT
[FK_Praeparat_Substance_Substance] FOREIGN KEY([ID_Substance])
REFERENCES [dbo].[Substance] ([ID])
GO

ALTER TABLE [dbo].[Praeparat_Substance] CHECK CONSTRAINT
[FK_Praeparat_Substance_Substance]
GO
```

Bilag 8. Webservice

XML_DATO_2 omdøbes til XML_DATO_3

Wsdl:


```
<?xml version="1.0" encoding="utf-8" ?>
- <wsdl:definitions xmlns:soap="http://schemas.xmlsoap.org/wsdl/soap/"
  xmlns:tm="http://microsoft.com/wsdl/mime/textMatching/"
  xmlns:soapenc="http://schemas.xmlsoap.org/soap/encoding/"
  xmlns:mime="http://schemas.xmlsoap.org/wsdl/mime/"
  xmlns:tns="https://www.pidb.dk/WS"
  xmlns:s="http://www.w3.org/2001/XMLSchema"
  xmlns:soap12="http://schemas.xmlsoap.org/wsdl/soap12/"
  xmlns:http="http://schemas.xmlsoap.org/wsdl/http/"
```

```
    targetNamespace="https://www.pidb.dk/WS"
    xmlns:wsdl="http://schemas.xmlsoap.org/wsdl/">
- <wsdl:types>
- <s:schema elementFormDefault="qualified" targetNamespace="https://www.pidb.dk/WS">
- <s:element name="XML_Dato_3">
- <s:complexType>
- <s:sequence>
  <s:element minOccurs="0" maxOccurs="1" name="AccessKey" type="s:string" />
    </s:sequence>
    </s:complexType>
    </s:element>
- <s:element name="XML_Dato_3Response">
- <s:complexType>
- <s:sequence>
  <s:element minOccurs="1" maxOccurs="1" name="XML_Dato_3Result"
    type="tns:XML_Dato_Doc" />
    </s:sequence>
    </s:complexType>
    </s:element>
- <s:complexType name="XML_Dato_Doc">
- <s:sequence>
  <s:element minOccurs="0" maxOccurs="1" name="ID_XML_Dokument" type="s:string" />
  <s:element minOccurs="0" maxOccurs="1" name="XML_Type" type="s:string" />
  <s:element minOccurs="0" maxOccurs="1" name="XML_Navn" type="s:string" />
  <s:element minOccurs="0" maxOccurs="1" name="XML_Size" type="s:string" />
  <s:element minOccurs="0" maxOccurs="1" name="XML_Dato_Tid" type="s:string" />
    </s:sequence>
    </s:complexType>
- <s:element name="XML_Dato_2">
- <s:complexType>
- <s:sequence>
  <s:element minOccurs="0" maxOccurs="1" name="AccessKey" type="s:string" />
    </s:sequence>
    </s:complexType>
    </s:element>
- <s:element name="XML_Dato_2Response">
- <s:complexType>
- <s:sequence>
  <s:element minOccurs="1" maxOccurs="1" name="XML_Dato_2Result"
    type="tns:XML_Dato_Doc" />
    </s:sequence>
    </s:complexType>
    </s:element>
- <s:element name="XML_Dato">
- <s:complexType>
- <s:sequence>
  <s:element minOccurs="0" maxOccurs="1" name="AccessKey" type="s:string" />
    </s:sequence>
    </s:complexType>
    </s:element>
- <s:element name="XML_DatoResponse">
```

```
- <s:complexType>
- <s:sequence>
  <s:element minOccurs="1" maxOccurs="1" name="XML_DatoResult"
     type="tns:XML_Dato_Doc" />
    </s:sequence>
    </s:complexType>
    </s:element>
- <s:element name="XML_Download">
- <s:complexType>
- <s:sequence>
  <s:element minOccurs="0" maxOccurs="1" name="AccessKey" type="s:string" />
  <s:element minOccurs="0" maxOccurs="1" name="ID_XML_Dokument" type="s:string" />
    </s:sequence>
    </s:complexType>
    </s:element>
- <s:element name="XML_DownloadResponse">
- <s:complexType>
- <s:sequence>
- <s:element minOccurs="0" maxOccurs="1" name="XML_DownloadResult">
- <s:complexType mixed="true">
- <s:sequence>
  <s:any />
    </s:sequence>
    </s:complexType>
    </s:element>
    </s:sequence>
    </s:complexType>
    </s:element>
    </s:schema>
    </wsdl:types>
- <wsdl:message name="XML_Dato_3SoapIn">
  <wsdl:part name="parameters" element="tns:XML_Dato_3" />
    </wsdl:message>
- <wsdl:message name="XML_Dato_3SoapOut">
  <wsdl:part name="parameters" element="tns:XML_Dato_3Response" />
    </wsdl:message>
- <wsdl:message name="XML_Dato_2SoapIn">
  <wsdl:part name="parameters" element="tns:XML_Dato_2" />
    </wsdl:message>
- <wsdl:message name="XML_Dato_2SoapOut">
  <wsdl:part name="parameters" element="tns:XML_Dato_2Response" />
    </wsdl:message>
- <wsdl:message name="XML_DatoSoapIn">
  <wsdl:part name="parameters" element="tns:XML_Dato" />
    </wsdl:message>
- <wsdl:message name="XML_DatoSoapOut">
  <wsdl:part name="parameters" element="tns:XML_DatoResponse" />
    </wsdl:message>
- <wsdl:message name="XML_DownloadSoapIn">
  <wsdl:part name="parameters" element="tns:XML_Download" />
    </wsdl:message>
```

```
- <wsdl:message name="XML_DownloadSoapOut">
  <wsdl:part name="parameters" element="tns:XML_DownloadResponse" />
    </wsdl:message>
- <wsdl:portType name="PIDBWebserviceSoap">
- <wsdl:operation name="XML_Dato_3">
  <wsdl:input message="tns:XML_Dato_3SoapIn" />
  <wsdl:output message="tns:XML_Dato_3SoapOut" />
    </wsdl:operation>
- <wsdl:operation name="XML_Dato_2">
  <wsdl:input message="tns:XML_Dato_2SoapIn" />
  <wsdl:output message="tns:XML_Dato_2SoapOut" />
    </wsdl:operation>
- <wsdl:operation name="XML_Dato">
  <wsdl:input message="tns:XML_DatoSoapIn" />
  <wsdl:output message="tns:XML_DatoSoapOut" />
    </wsdl:operation>
- <wsdl:operation name="XML_Download">
  <wsdl:input message="tns:XML_DownloadSoapIn" />
  <wsdl:output message="tns:XML_DownloadSoapOut" />
    </wsdl:operation>
    </wsdl:portType>
- <wsdl:binding name="PIDBWebserviceSoap" type="tns:PIDBWebserviceSoap">
  <soap:binding transport="http://schemas.xmlsoap.org/soap/http" />
- <wsdl:operation name="XML_Dato_3">
  <soap:operation soapAction="https://www.pidb.dk/WS/XML_Dato_3" style="document"
    />
- <wsdl:input>
  <soap:body use="literal" />
    </wsdl:input>
- <wsdl:output>
  <soap:body use="literal" />
    </wsdl:output>
    </wsdl:operation>
- <wsdl:operation name="XML_Dato_2">
  <soap:operation soapAction="https://www.pidb.dk/WS/XML_Dato_2" style="document"
    />
- <wsdl:input>
  <soap:body use="literal" />
    </wsdl:input>
- <wsdl:output>
  <soap:body use="literal" />
    </wsdl:output>
    </wsdl:operation>
- <wsdl:operation name="XML_Dato">
  <soap:operation soapAction="https://www.pidb.dk/WS/XML_Dato" style="document" />
- <wsdl:input>
  <soap:body use="literal" />
    </wsdl:input>
- <wsdl:output>
  <soap:body use="literal" />
    </wsdl:output>
```

```
    </wsdl:operation>
- <wsdl:operation name="XML_Download">
  <soap:operation soapAction="https://www.pidb.dk/WS/XML_Download"
    style="document" />
- <wsdl:input>
  <soap:body use="literal" />
    </wsdl:input>
- <wsdl:output>
  <soap:body use="literal" />
    </wsdl:output>
    </wsdl:operation>
    </wsdl:binding>
- <wsdl:binding name="PIDBWebserviceSoap12" type="tns:PIDBWebserviceSoap">
  <soap12:binding transport="http://schemas.xmlsoap.org/soap/http" />
- <wsdl:operation name="XML_Dato_3">
  <soap12:operation soapAction="https://www.pidb.dk/WS/XML_Dato_3"
    style="document" />
- <wsdl:input>
  <soap12:body use="literal" />
    </wsdl:input>
- <wsdl:output>
  <soap12:body use="literal" />
    </wsdl:output>
    </wsdl:operation>
- <wsdl:operation name="XML_Dato_2">
  <soap12:operation soapAction="https://www.pidb.dk/WS/XML_Dato_2"
    style="document" />
- <wsdl:input>
  <soap12:body use="literal" />
    </wsdl:input>
- <wsdl:output>
  <soap12:body use="literal" />
    </wsdl:output>
    </wsdl:operation>
- <wsdl:operation name="XML_Dato">
  <soap12:operation soapAction="https://www.pidb.dk/WS/XML_Dato" style="document"
    />
- <wsdl:input>
  <soap12:body use="literal" />
    </wsdl:input>
- <wsdl:output>
  <soap12:body use="literal" />
    </wsdl:output>
    </wsdl:operation>
- <wsdl:operation name="XML_Download">
  <soap12:operation soapAction="https://www.pidb.dk/WS/XML_Download"
    style="document" />
- <wsdl:input>
  <soap12:body use="literal" />
    </wsdl:input>
- <wsdl:output>
```

```
  <soap12:body use="literal" />
    </wsdl:output>
    </wsdl:operation>
    </wsdl:binding>
- <wsdl:service name="PIDBWebservice">
- <wsdl:port name="PIDBWebserviceSoap" binding="tns:PIDBWebserviceSoap">
  <soap:address location="http://192.168.254.32/pidb/ws/PIDBWS.asmx" />
    </wsdl:port>
- <wsdl:port name="PIDBWebserviceSoap12" binding="tns:PIDBWebserviceSoap12">
  <soap12:address location="http://192.168.254.32/pidb/ws/PIDBWS.asmx" />
    </wsdl:port>
    </wsdl:service>
    </wsdl:definitions>
```