



Nord-Norge
Tlf. 77 64 58 90

Øst
Tlf. 23 01 64 11

Sør
Tlf. 23 07 53 80

Midt-Norge
Tlf. 73 55 01 60

Vest
Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

Sikkerhetsvurdering av parabener

Spørsmål til RELIS

På grunn av omtale i media, har RELIS fått spørsmål om sikkerhet og hormonelle virkninger av parabener (konserveringsmidler)

Parabener er en samlebetegnelse for parahydroksibensosyreestere (inkludert metyl-, etyl-, propyl-, butylparaben m.fl.). Disse har antibakterielle og antifungale egenskaper over et pH-område fra fire til åtte. Aktiviteten øker med lengden av alkylgruppen, men da vil samtidig vannløsligheten avta. Bedre vannløslighet kan oppnås ved å bruke natriumsaltet og ved å kombinere to parabener med kort alkylkjede (1). Metyl- og propylparaben er mest anvendt, og ofte i kombinasjon (2).

På grunn av deres egnede kjemiske egenskaper har parabener vært brukt som konserveringsmiddel i mat i over 50 år. De finnes i over 13000 forskjellige kosmetiske preparater, samt i en rekke emulsjoner og flytende legemidler (2). Konsentrasjonen som anvendes i legemiddelformuleringer er normalt opp til 0,25 prosent (1).

I en oversiktsartikkel fra 2004 (3) finner vi at det er utført analyser av innholdet av parabener i forskjellige kroppspeleieprodukter hvor deklart mengde ikke alltid stemmer overens med faktisk innhold, samt at metylparaben er det parabenet som oftest er brukt.

Parabener blir absorbert og metabolisert. De akkumuleres ikke i kroppen. Hovedmetabolittene blir utskilt i urin som parahydroksibensosyre, samt glycin-, glukuron- og svovel-syrederivater av parahydroksibensosyre (2).

Det finnes oversiktsartikler som beskriver sikkerhetsaspektet for både metyl- og propylparaben (2,3). Disse konkluderer med at stoffene har lav eller ingen toksisitet og at gren-

sen for akseptabelt daglig inntak trolig trygt kan heves fra ti mg/kg til 55 mg/kg for parabener. De bivirkningene som er assosiert med parabener er i all hovedsak hypersensitivetsreaksjoner, da primært hvor parabenholdige produkter er applisert på sprukken eller ødelagt hud. Parabenholdige produkter bør ikke nyttes på hudtransplanterte områder. Mennesker har inntatt to g/dag peroralt i en måned både av metyl- og propylhydroksibensoat uten å rapportere bivirkninger (2,4). Metyl- og propylparaben har ikke vist mutagene, karsinogene eller teratogene effekter (2).

Hormoneffekter av parabener

Parasubstitusjonen av den aromatiske ringen, som man ser hos parahydroksibensosyreestere, er en viktig forutsetning for østrogeneffekt av flere kjemikalier (4). Parabener og deres hovedmetabolitt parahydroksibensoat kan binde seg til østrogenreseptorer i *in vitro* modeller, men effekten er maksimalt 10000 ganger mindre enn for østradiol avhengig av lengden av alkylgruppen i esteren (2). Det er også vist at butyl- og isobutylparaben øker genekspresjonen av progesteronreseptoren. Overføring av disse *in vitro*- og dyreforsøk til humane effekter er foreløpig tvilsom (5).

På bakgrunn av parabeners østrogenlignende effekt har det vært diskutert om disse kan medføre brystkreft hos kvinner. I en studie ble 20 prøver fra humane brystkreftsvulster analysert for innhold av parabener. Studien viste en gjennomsnittlig parabenkonsentrasjon på 20,6 ng/g svulst. Av de forskjellige undersøkte parabenene var mengden av metylparaben høyest. Det vites ikke om parabenene har vært inntatt oralt eller topikalt, eller hvilke mengder som er

inntatt. Det spekuleres videre i at den høye forekomsten av metylparaben enten kan skyldes at metylparaben er mest brukt eller at metylparaben har en lavere metabolisme via hydrolyse enn de andre parabenene. Forfatterne presiserer at det er viktig også å analysere normalt brystvæv for parabener for å se om det er forskjeller i akkumulerte verdier (6).

Det er altså foreløpig uklart om det er en sammenheng mellom innhold av parabener i kroppspeieprodukter, legemidler og mat og utvikling av brystkreft hos kvinner. Per i dag finnes det ikke studier som bekrefter denne sammenheng (2).

Hos hannrotter har man sett at det ikke var noen behandlingsrelaterte forskjeller i vekt av testikler etter 4 ukers eksponering for propylparaben, man så derimot at det nedsatte spermieproduksjonen og serumtesteron i et doseavhengig forhold. Høyeste dose gitt i studien tilsvarer høyeste akseptable dose av parabener i EU og Japan (ti mg/kg/dag) (7). Forfatterne konkluderer videre med at mer detaljerte studier er nødvendige for å få kartlagt parabenenes effekt på mannlige kjønnsorganer.

I 2004 vurderte Folkehelseinstituttet, på bakgrunn av den gang kjent informasjon, at parabener er trygge å bruke (8).

Konklusjon

Parabener er mye brukt som konserveringsmiddel i mat, kosmetikk og legemidler. Disse stoffene er antatt å være ikke-toksiske. Man har funnet at deklartert mengde av parabener i kosmetiske produkter ikke alltid stemmer overens med faktisk innhold av disse. Det er vist at parabenene og dens hovedmetabolitt (parahydrokibensoat) har noe østrogenlignende effekt, men om dette har klinisk betydning hos mennesker er foreløpig svært usikkert. Vår gjennomgang støtter Folkehelseinstituttets vurdering fra 2004 av at parabener er trygge å bruke.

Børge M. Larsen og Vigdis Solhaug,
RELIS ØST, rådgivere, cand. pharm

Referanser:

1. Sweetman SC, editor. Martindale. The Complete Drug Reference 2005; 34th ed.: 1183–1184.
2. Soni MG, et al. Safety assessment of p-hydroxybenzoic acid (paraben). Food Chem Toxicol 2005; 43: 985–1013.
3. Harvey PW, Darbre P. Endocrine disrupters and human health: Could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women? A review of evidence and call for further research. J Appl Toxicol 2004; 24: 167–176.
4. RELIS database 2004; spm.nr. 1243, RELIS Midt-Norge (www.relis.no/database)
5. Pugazhendhi et al. Oestrogenic activity of p-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methylparaben in human breast cancer cell lines. J Appl Toxicol 2005; 25: 301–309.
6. Darbre PD et al. Concentrations of parabens in human breast tumours. J Appl Toxicol 2004; 24: 5–13.
7. Oishi S. Effects of propyl paraben on the male reproductive system. Food Chem Toxicol 2002; 40: 1807–1813.
8. Nytt fra folkehelsa 2004; 3 (6): 17. mars 2004.

Ebixa®

memantine

– Verdt å huske på!

C
Ebixa "Lundbeck"
Middel mot demens
ATC-nr.: N06D X01

Dråper, oppløsning 10 mg/g: 1 g inneholder:
Memantinhydroklorid 10 mg, tilsv. memantin 8,31 mg, kaliumsorbitat (E 202), sorbitol, renset vann.

Tabletter, filmdrasjerte 10 mg: Hver tablett inneholder: Memantinhydroklorid 10 mg tilsv. memantin 8,31 mg, laktose, hjelpestoffer. Med delestrek.

Indikasjoner: Behandling av pasienter med moderat alvorlig til alvorlig grad av Alzheimers sykdom.

Dosering: Behandlingen bør initieres og veiledes av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av Alzheimers demens. Behandlingen skal bare igangsettes hvis en omsorgsperson er tilgjengelig og jevnlig kan monitorere pasientens legemiddelintak. Diagnostisering bør gjøres i tråd med gjeldende retningslinjer.

Voksne/eldre: Maks. daglig dose er 20 mg. Risikoen for bivirkninger reduseres ved å gradvis øke dosen med 5 mg pr. uke i de første 3 ukene opp til vedlikeholdsdose på følgende måte: Behandlingen bør begynne med 5 mg daglig (en 1/2 tablett/10 dråper om morgenen) i den første uken. 10 mg daglig i den andre uken (en 1/2 tablett/10 dråper 2 ganger om dagen) og 15 mg daglig i den tredje uken (1 tablett/20 dråper om morgenen og en 1/2 tablett/10 dråper på ettermiddagen) anbefales. Fra den fjerde uken fortsettes behandlingen med en anbefalt vedlikeholdsdose på 20 mg daglig (1 tablett/20 dråper 2 ganger om dagen). Kan tas uavhengig av måltider. Ved moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 40–60 ml/minutt/1,73m²) anbefales maks. 10 mg.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for memantin eller et eller flere av hjelpestoffene.

Forsiktighetsregler: Forsiktighet utvises hos pasienter med epilepsi. Samtidig bruk av N-metyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister som amantadin, ketamin eller dekstrome-torfan bør unngås pga. økt risiko for bivirkninger. Overvåking av pasienter ved tilstander med økt pH-verdi i urin (f.eks. drastiske endringer i kostholdet, f.eks. fra kosthold med kjøtt til vegetarkost, eller stort inntak av syrenøytraliserende midler, renal tubulær acidose (RTA) eller alvorlige urinveisinfeksjoner med *Proteus bacteria*) kan være nødvendig. Pga. begrenset erfaring bør pasienter som nylig har hatt hjerteinfarkt, ubehandlet kongestiv hjertesvikt (NYHA III-

IV) eller ukontrollert høyt blodtrykk overvåkes nøye. Moderat alvorlig til alvorlig Alzheimers sykdom pleier vanligvis å nedsette evnen til å kjøre motorkjøretøy og betjene maskiner. I tillegg kan memantin endre reaksjonsevnen, slik at dagpasienter bør informeres om å være spesielt oppmerksomme når de kjører motorkjøretøy eller betjener maskiner.

Interaksjoner: Memantin har potensiale til å interagere med medikamenter med antikolinerg effekt. Effektene av barbiturater og neuroleptika kan bli redusert. Samtidig administrering av memantin med spasmolytiske stoffer som dantrolen eller baklofen, kan modifisere deres effekter og dosejustering kan være nødvendig. Samtidig bruk av memantin og amantadin, ketamin og dekstrome-torfan bør unngås pga. risiko for farmakotoksisk psykose. Andre legemidler som cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinin og nikotin inneberer en mulig risiko for økte plasmavæsker. Redusert ekskresjon av hydroklortiazid eller kombinasjonspreparater med hydroklortiazid er mulig.

Graviditet/Amning: Overgang i placenta: Risiko ved bruk under graviditet er ikke klarlagt. Preparatet bør derfor ikke brukes under graviditet uten at det er helt nødvendig og etter nøye vurdering av nytte/risiko.

Overgang i morsmelk: Risiko ved bruk under amning er ikke klarlagt. Det er ikke kjent om memantin skilles ut i morsmelk hos mennesker, men med tanke på hvor lipofilt stoffet er, antas dette å forekomme. Kvinner som tar memantin, bør ikke amme.

Bivirkninger: Bivirkningene er vanligvis milde til moderat alvorlige. **Hyppige (>1/100):** Sentralnervesystemet: Hallusinasjoner, forvirring, svimmelhet, hodepine og tretthet. **Mindre hyppige:** Gastrointestinale: Oppkast. Psykiske: Angst. Sirkulatoriske: Hypertoni. Urogenitale: Cystitt, økt libido.

Overdosering/Forgiftning: Symptomer: I ett tilfelle av suicidal overdose overlevde pasienten inntaket av opptil 400 mg memantin (oralt) med virkninger på sentralnervesystemet (f.eks. rastløshet, psykose, visuelle hallusinasjoner, kramper, somnolens, stupor og tap av bevissthet) som gikk tilbake uten varige mén. **Behandling:** Bør være symptomatisk.

Oppbevaring og holdbarhet: Dråper: Åpnet flaske bør brukes innen 3 måneder.

Pakninger og priser pr. 1. mars 2005: Dråper: 50 g kr 795,70, 100 g kr 1557,10. Tabletter: 30 stk. kr 556,00, 50 stk. kr. 811,90, 100 stk kr 1589,40.

Basert på godkjent SPC, SLV juni 2002

Referanser:

1. Wimo A, Winblad B, Stöfller A, et al. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Pharmacoeconomics 2003; 21 (5): 1–14.
2. Reisberg B, Doody R, Stöfller A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. New Engl J Med 2003; 348: 1333–1341.

H. Lundbeck A/S
Lysaker Torg 12
Postboks 361
N-1312 Lysaker
Tel +47 6752 9070
Fax +47 6753 7707
www.lundbeck.no

www.ebixa.com

