



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 legemiddelinformasjonssentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyer 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.

SSRI og graviditet

Spørsmål til RELIS

Vi får jevnlig henvendelser om SSRI og bruk under svangerskap.

Hvor stor risiko er det for at det kan oppstå misdannelser eller andre neonatale tilstander?

En artikkel fra 2004 omhandler bruken av nye antidepressive legemidler under graviditet og amming (1). I denne konkluderes det med at behandling med antidepressive legemidler under graviditet ikke har vist å medføre noen økt risiko for misdannelser hos barnet, at mange av de nyere antidepressiva har begrenset dokumentasjon og at studier av langtids effekter på barn som regel mangler. Det anbefales at plasmakonsentrasjonen av legemidler følges og at det benyttes lavest mulige dose. Adaptasjonsforstyrrelser/abstinenssymptomer forekommer hos nyfødte barn som har vært eksponert for antidepressive legemidler under den senere delen av graviditeten (1,2).

Fluoksetin er den selektive serotoninreopptakshemmer (SSRI) som er mest brukt under graviditet. Studier med til sammen over 1600 kvinner har ikke dokumentert økt risiko for misdannelser. En mindre studie har funnet en noe økt risiko for mindre misdannelser, men kvinnene som hadde fått behandling var eldre enn kvinnene i kontrollgruppen og det er derfor ikke sikkert at legemidlet var årsaken (1). Dokumentasjonen for andre SSRI enn fluoksetin er mer begrenset. Publiserte data finnes for ca. 400 kvinner eksponert for citalopram, ca. 300 eksponert for paroxetin og sertralin og under 100 kvinner for fluvoksamin. Ingen tidligere publiserte studier har dokumentert at det er forskjell på de ulike SSRI hva gjelder fosterskader.

I løpet av 2005 har det tilkommet nye data: På grunn av mulige signaler om kardiovaskulære defekter etter eksponering for bupropion (Zyban) ba Food and Drug Administration (FDA) i USA produsenten, Glaxo Smith Kline, om en gjennomgang av data både for Zyban og forskjellige SSRI. Det ble gjort en analyse av sammenhengen mellom utlevering av forskjellige antidepressiva i løpet av første trimester av svangerskapet og forekomst av medfødte misdannelser. Resultatene er nå offentliggjort (3). Man fant at paroxetin, men ikke bupropion, ga økt risiko for medfødte misdannelser i forhold til andre antidepressiva. Misdannelsene var blant annet kardiovaskulære, i form av ventrikkelseptumdefekter. I september 2005 ble det sendt ut et brev om dette til amerikansk helsepersonell, et såkalt «Dear doctor-letter» (4). Så langt er ikke dette tatt inn i norsk preparatomtale.

Foreløpige resultater fra en dansk registerundersøkelse (5) viser økt forekomst av misdannelser hos barn født av mødre som var behandlet med SSRI i 1. trimester. Materialet omfattet ca. 1000 kvinner som hadde brukt SSRI i denne perioden, og hele databasen omfattet ca. 150 000 gravide. Forekomsten av misdannelser var 4/100 i kontrollgruppen uten SSRI og 5/100 i SSRI-gruppen. Resultatene er foreløpige og det er uklart om det er legemidlene, underliggende sykdom eller andre faktorer som er årsaken. Det fremgår ikke av de data som er lagt frem pr. i dag om det er gjort separate analyser for hver enkelt substans.

Det er sett bivirkninger hos nyfødte etter bruk i siste trimester. Dette har gjerne vært tilskrevet en form for seponeringsreaksjon etter fødsel, men kan også være et tegn på serotonerg hyperaktivitet tilsvarende det som ses ved store doser hos voksne (6,7). De undersøkelser som er gjort pr. i dag indikerer at nyfødtes reaksjoner er tidsbegrensede og lar seg håndtere med støttebehandling. Samtidig diskuteres om legemidlene kan ha effekt på nevrotansmittere i hjernen og om det i så fall kan gi langsiktig påvirkning av sentralnervesystemet. Foreløpig finnes det få systematiske undersøkelser av dette spørsmålet. Noen mindre studier er gjort med ett, to og sju års oppfølging av barn eksponert for SSRI i fosterstadiet og man har ikke funnet holdepunkter for utviklingsforstyrrelser. Fordi pasientmaterialet er sparsomt kan man likevel ikke utelukke slike effekter selv om de ikke har vært påvist til nå (1).

Konklusjon

Bruk av antidepressiva under graviditet og amming bør vurderes individuelt for den enkelte kvinne og bare brukes hvis fordelene oppveier en mulig risiko. Fluoksetin er det SSRI som er mest studert under graviditet, men som kan tenkes å være mindre egnet ved eventuell fremtidig amming. Nyere resultater tyder på at det kan være forskjell på SSRIs når det gjelder risiko for medfødte misdannelser, og at risikoen er større for paroxetin enn de øvrige ved eksponering i første trimester.

Tone Westergren, seksjonsleder, cand. pharm.

RELIS Sør, Rikshospitalet

Tanja Holager, seniorrådgiver, cand. pharm.

RELIS Sør, Rikshospitalet

Referanser:

1. Spigset O, Hägg S. Nya antidepressiva läkemedel under graviditet och amning. *Läkartidn* 2004; 101(13): 1176–81.
2. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (28.09.2005).
3. Glaxo Smith Kline. Study No.: EPIP083. Preliminary report on bupropion in pregnancy and the occurrence of cardiovascular and major congenital malformation. Oppdatert 6. september 2005. <http://ctr.gsk.co.uk/Summary/paroxetine/studylist.asp>
4. Important prescribing information. GlaxoSmithKline, September 2005. <http://google.fda.gov/>
5. Wogelius P, Nørgaard M, Munk EM et al. Maternal Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2005; 14: S72:143.
6. Högberg U, Wang M. SSRI under graviditet och risk för fetal neurotoxicitet. Följ försiktighets-principen och sök andra behandlingsalternativ. *Läkartidningen* 2005; 3 (102): 113–5.
7. Hallberg P, Sjöblom V. The use of serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: A review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25 (1): 59–73.

Ebixa® – Verdt å huske på!

memantine

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

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

Tabletter, filmdrasjerte 10 mg: Hver tablett inneh.: 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 legemiddelinntak. 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 deksametorfan 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 deksametorfan bør unngås pga. risiko for farmakotoksisk psykose. Andre legemidler som cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinin og nikotin innebærer en mulig risiko for økte plasmanivåer. 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 amming 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, kramppe, sømnlens, 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, Stöffler 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, Stöffler 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



Ebixa® – medisinen som dine Alzheimer-pasienter stoler på at du skal huske.