



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 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.

Selektive serotoninopptakshemmere og blødning

Spørsmål til RELIS

Jente 15 år startet med Zoloft® (sertralin) for ca. seks md. siden. Står nå på 200 mg daglig, hun ble antagelig raskt trappet opp. To måneder etter oppstart fikk hun løs avføring og har blitt utredet for blod i avføring. Negativ gluten, ikke tegn på inflammatorisk tarmsykdom. Ingen andre legemidler, men omega-3 tilskudd. Lege spør om det kan være bivirkning av sertralin, tidsaspektet tatt i betraktning.

Foreløpig er assosiasjonen mellom selektive serotoninopptakshemmere (SSRIer) og blødning begrenset til observasjonsstudier og kasuistikker, og bakgrunnsstøy (confounding factors) er derfor mangelfullt beskrevet (1–3). Men flere av studiene omfatter store pasientmaterialer fra gode registre og bortsett fra manglende informasjon om livsstilsfaktorer og bruk av reseptfrie legemidler, må assosiasjonen sies å være godt dokumentert, spesielt på gastrointestinal blødning (2). Man antar at SSRI gir en ca. tre ganger økt risiko for gastrointestinal blødning gitt alene. Med underliggende faktorer som tidligere sår, kreft, alkoholisme mm. eller f.eks. samtidig bruk av ikke-steroidale antiinflammatoriske midler (NSAIDs), kortikosteroider, antikoagulantia m.fl. er risikoen mye høyere. Risiko antas å øke med dosen og med graden av serotoninhemming (3). Aktuelle SSRIer med sterkest serotoninhemming er fluoksetin, paroksetin og sertralin. Wessinger og medarbeidere har i et materiale fra USA (multisenter, kasuskontrollstudie) sett på sammenhengen mellom bruk av et SSRI og innleggelse pga. gastrointestinal blødning (4). Denne bekrefter at det er en assosiasjon mellom SSRI og gastrointestinal blødning og finner også en tidligere ikke påvist sammenheng mellom SSRI og nedre gastrointestinal blødning.

Det er bred enighet om at mekanismen bak blødningseffekten skyldes blokkering av adenosintrifosfat (ATP)-mediert aktiv transport av serotonin inn i blodplatene (5,6). Prosessen tilsvarende den som sørger for opptak av neurotransmittere i nerveceller. Platereseptoren er av subtype 5-HT_{2A}. Serotonins rolle i platene er å fremme plateaggregasjon (3–7). Det er antagelig slik at de effekter som er beskrevet stort sett er sekundære til redusert serotoninopptak i platene. Klinisk forløp støtter også denne teorien (7). Blødningskomplikasjonene er vanligvis ikke omfattende, blodtapet begrenset, krever sjelden blodtransfusjon og forsvinner kort tid etter seponering av SSRI. Type blødning beskrevet er ofte typisk for redusert platefunksjon så som blå flekker, petekkier eller purpura, neseblødninger, ekkymose eller hematomer. SSRIer er også assosiert med økt risiko for perioperative blødninger. De fleste rapportene indikerer at lokalisasjonen først og fremst er overflatisk, men også større blødninger er rapportert. Kontrollerte studier har oftest sett på sammenheng med gastrointestinale blødninger (2,7,8). Serotonin spiller en rolle også i tarmmotilitet og er involvert i regulering av kar-konstriksjon og -dilatasjon, særlig kar i slimhinner (5).

I 2000 ble det publisert noen kasuistikker på blødning assosiert med SSRIs hos barn og ungdom (9). Alle brukte sertralin, men det kan være tilfeldig. Bortsett fra ett tilfelle av blå flekker ble det hos de andre sett neseblødninger. Pasienten fikk også diaré to måneder etter oppstart med sertralin. Diaré og andre gastrointestinale symptomer er vanlige bivirkninger av SSRIs, jf. at diaré er et vanlig symptom på serotonergt syndrom. En kaskontrollstudie fra Nederland så på bivirkninger av sertralin (n=659) sammenlignet med andre SSRIs (n=592) (10). De fant at 14 prosent av pasientene på sertralin fikk diaré mot 6,8 prosent av pasientene som brukte et annet SSRI. I en annen kilde nevnes at sertralin og fluoksetin synes å gi diaré hyppigere enn andre SSRI (11).

Konklusjon

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs) som sertralin kan føre til økt blødningstendens. Hyppigst ses overflateblødninger. Effekten skyldes først og fremst redusert serotoninopptak i blodplater, er assosiert med legemidlets grad av serotoninhemming og dose. Effekten reverseres raskt ved seponering. SSRIs gir også hyppig diaré.

Referanser

1. Anon. Do SSRIs cause gastrointestinal bleeding? Drug Ther Bull 2004; 42(3): 17–18.
2. Dall M, Hallas J. Er bruk av selektive serotoninopptakshemmere assosiert med en øget risiko for blødning? Ugeskr Læger 2006; 168(23): 2232–6.
3. Meijer WEE, Heerdink ER, Nolen WA et al. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. Arch Intern Med 2004; 164: 2367–70.
4. Wessinger S, Kaplan M, Choi L et al. Increased use of selective serotonin reuptake inhibitors in patients admitted with gastrointestinal haemorrhage: a multicentre retrospective analysis. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 937–44.
5. Berk M, Jacobson BF. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced disturbances of haemostasis. CNS Drugs 1998; 10(6): 441–6.
6. Maurer-Spurej E, Pittendreigh C, Solomon K. The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. Thromb Haemost 2004; 91: 119–28.
7. Serebruany VL. Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? Am J Med 2006; 119: 113–6.
8. Dalton SO, Sørensen HT, Johansen C. SSRIs and upper gastrointestinal bleeding. What is known and how should it influence prescribing? CNS Drugs 2006; 20(2): 143–151.
9. Lake MB, Birmaher B, Wassick S et al. Bleeding and selective serotonin reuptake inhibitors in childhood and adolescence. J Child Adolesc Psychopharmacol 2000; 10(1): 35–8.
10. Meijer WE, Heerdink ER, van Eijk JT, Leufkens B. Adverse events in users of sertraline: results from an observational study in psychiatric practice in The Netherlands. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2002; 11(8): 655–62.
11. Dukes MNG, Aronson JK editors. Meyler's side effects of drugs 2000; 14th ed.: 70.

Kirsten Myhr, MScPharm, MPH
Leder, RELIS Øst, Ullevål universitetssykehus

C Lyrica "Pfizer"

Antiepileptikum.

ATC-nr: N03A X16
KAPSLER, harde 25 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg og 300 mg: Hver kapsel inneholder: Pregabalin 25 mg, resp. 75 mg, 150 mg, 225 mg og 300 mg, laktosemonohydrat, hjelpestoffer. Fargestoff: Jernoksid (E172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Perifer og sentral nevropatisk smerte hos voksne. Tilleggsbehandling ved epilepsi hos voksne med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering. Behandling av generalisert angstlidelse hos voksne.

Dosering: Doseområdet er 150–600 mg daglig fordelt på 2 eller 3 doser. Tas med eller uten mat. Nevropatisk smerte: Startdose er 150 mg pr. dag. Basert på pasientens individuelle respons og tolerabilitet kan dosen økes til 300 mg pr. dag etter 3–7 dager. Etter ytterligere en uke kan dosen økes til en maksimaldose på 600 mg pr. dag. Epilepsi: Startdose er 150 mg pr. dag. Basert på pasientens individuelle respons og tolerabilitet kan dosen økes til 300 mg pr. dag etter en uke. Etter ytterligere en uke kan dosen økes til en maksimaldose på 600 mg pr. dag. Generalisert angstlidelse: 150–600 mg fordelt på 2 eller 3 doser. Startdose 150 mg daglig. Basert på pasientens individuelle respons og tolerabilitet kan dosen økes til 300 mg daglig etter en uke. Etter ytterligere en uke kan dosen økes til 450 mg daglig. Maksimaldose på 600 mg daglig gis etter ytterligere en uke. Behovet for behandling bør vurderes jevnlig. Ved seponering anbefales gradvis nedtrapning over minst 1 uke uavhengig av indikasjon. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon/hemodialysepasienter: Dosejustering er nødvendig. Doseringsregime individualiseres i henhold til kreatininclearance (Clcr), som angitt i tabellen. Kreatininclearance kan regnes ut fra serumkreatinin (i mol/liter) etter følgende formel: $Clcr(m/minutt) = (1,23 \times (140 - \text{alder (år)}) \times \text{kroppsvikt (kg)}) / \text{serumkreatinin (i mol/liter)}$. For kvinnelige pasienter multipliseres denne brøken med 0,85.

Kreatinin-clearance	Total daglig dose pregabalin *		Doseringsregime
(Clcr)(ml/minutt)	Startdose (mg/dag)	Maksimaldose (mg/dag)	
> 60	150	600	2 eller 3 ganger daglig
30 - 60	75	300	2 eller 3 ganger daglig
15 - 30	25 - 50	150	1 eller 2 ganger daglig
< 15	25	75	1 gang daglig
Supplerende dose etter hemodialyse (mg)			
	25	100	enkeltdose**

* Total daglig dose (mg/dag) skal deles opp som indikert for doseringsregimet for å gi mg/dose.

** Supplerende dose gis som enkeltdose.

Barn og ungdom (12–17 år): Sikkerhet og effekt er ikke klarlagt. Bruk til barn og ungdom anbefales ikke.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Δ Forsiktighetsregler: Pasienter med sjeldne arvelige lidelser som galaktoseintoleranse, glukose-galaktose-malabsorpsjon eller med en spesiell form for hereditær laktasemangel (lappisk laktasemangel) bør ikke ta dette legemidlet. Justering av hypoglykemisk behandling kan være nødvendig hos diabetespasienter som får vektøkning under pregabalinbehandling. Kan gi svimmelhet og søvnighet, noe som kan øke forekomsten av skade ved uhell (fall) hos eldre, og påvirke reaksjonsevnen. Pasienter bør utvise forsiktighet ved bl.a. bilkjøring. Pregabalin som monoterapi ved partiell epilepsi etter oppnådd anfallskontroll er ikke tilstrekkelig dokumentert. Ved avslutning av kort- og langtidsbehandling er det observert seponeringssymptomer hos enkelte pasienter (insomni, hodepine, kvalme, diaré, influensasymptomer, nervøsitet, depresjon, smerte, svetting, svimmelhet). Pasienten skal informeres om dette ved behandlingsstart. Ved behandling av sentral nevropatisk smerte forårsaket av ryggmargsskade var forekomsten av bivirkninger generelt og bivirkninger relatert til sentralnervøsystemet, spesielt søvnighet, høyere. Dette kan være forårsaket av en additiv effekt ved samtidig medisinering med andre legemidler (f.eks. legemidler mot kramppe) som er nødvendige ved denne tilstanden. Dette skal tas med i vurderingen når pregabalin foreskrives ved denne tilstanden.

Interaksjoner: Additiv påvirkning av kognitive funksjoner og funksjoner på store bevegelser forårsaket av oksykodon, kan potensierte effekten av etanol og lorazepam, men gir ingen effekt på respirasjonen. Det er ikke sett noen farmakokinetiske interaksjoner mellom pregabalin og fenytoin, karbamazepin, valproinsyre, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oksykodon eller etanol. Kan tas sammen med perorale antikonsepsjonsmidler.

Graviditet/Amning: Overgang i placenta: Da erfaring fra gravide er begrenset, skal pregabalin bare gis til gravide hvis fordelene for moren oppveier en mulig risiko for fosteret. Resultater fra dyreforsøk har vist reproduksjonstoksiske effekter ved eksponering over anbefalt human eksponering, dette indikerer en mulig risiko for humane fosterskader. Adekvat prevensjon må brukes av kvinner i fertil alder. Overgang i morsmelk: Ukjent. Pregabalin skilles imidlertid ut i melk hos rotter. Det kan ikke utelukkes at barn som ammes påvirkes. Skal derfor ikke brukes under amming.

Bivirkninger: Bivirkninger: Bivirkningene er oftest milde til moderate. Ved behandling av sentral nevropatisk smerte forårsaket av ryggmargsskade var forekomsten av bivirkninger generelt og bivirkninger relatert til sentralnervøsystemet, spesielt søvnighet, høyere. Hyppigste: Søvnighet og svimmelhet. Hyppige (>1/100): Gastrointestinale: Økt appetitt, munntørhet, forstoppelse, oppkast, flatulens. Hørsel: Vertigo. Psykiske: Eufori, forvirring, redusert libido, irritabilitet. Sentralnervøsystemet: Ataksi, oppmerksomhetsproblemer, koordinasjonsproblemer, hukommelsesvansker, tremor, dysartri, parestesier. Syn: Dobbeltsyn, sløret syn. Urogenitale: Erektile dysfunksjoner. Øvrige: Utmattelse, perifer ødem, følelse av å være full, ødem, ubnormal gange, vektøkning. Mindre hyppige: Gastrointestinale: Anoreksi. Abdominal distensjon, hypersekresjon av spytt, gastroesofageal reflukssykdom, oral hypoestesi. Hud: Svette, papulust hudutslett. Lufteveier: Dyspné, tørrhet i nesen. Muskel-skjelettsystemet: Muskelsammentrekninger, hevelse i ledd, muskelkramper, myalgi, artagali, ryggsmerte, smerter i lemmene, muskeltetthet. Psykiske: Depersonalisering, anorgasmi, rastløshet, depresjon, agitasjon, humørsvingninger, forverring av søvnsløshet, redusert stemningsleie, problemer med å finne ord, hallusinasjoner, unormale drømmer, økt libido, panikkanfall, apati. Sentralnervøsystemet: Kognitive forstyrrelser, hypoestesi, synsfeltsforstyrrelser, nystagmus, talevansker, myoklonus, hyperrefleksi, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, postural svimmelhet, hyperestesi, ageusi, brennende følelse, intensjonsstremor, stupor, synkope, hukommelsestap. Sirkulatoriske: Takykardi, rødme, hetetokter. Syn: Synsforstyrrelser, tørre øyne, hovne øyne, tåkesyn, øyesmerter, synstretthet, økt tåreproduksjon. Urogenitale: Dysuri, urininkontinens, forsinket ejakulasjon, seksuell dysfunksjon. Øvrige: Asteni, fall, tørste, tett bryst, forhøyet alaninaminotransferase, forhøyet kreatininfosfor kinase i blod, forhøyet aspartataminotransferase, redusert platelet. Sjeldne (<1/1000): Blod: Neutropeni. Gastrointestinale: Hypoglykemi. Ascites, dysfagi, pankreatitt, kvalme. Hud: Kaldsvette, urticaria. Muskel-skjelettsystemet: Carvakalspasmer, nakkesmerter, rabdomyolyse. Hørsel: Hyperakusis. Lufteveier: Nasofaryngitt, hoste, nesetetthet, neseblodning, rhinitt, snorking, tett hals. Psykiske: Høypersensitivitet, manglende hemninger, økt stemningsleie, hodepine. Sentralnervøsystemet: Hypokinesi, parosmi, dysgrafi. Syn: Fotopsi, øyerritasjon, mydriasis, oscillopsi, endret dybdesyn, perifer synstap, skjelning, synsklarhet. Sirkulatoriske: 1. grads atrioventrikulært blokk, sinusastakardi, sinusartri, sinusbradykardi, hypotensjon, kaldt hender og føtter, hypertensjon. Urogenitale: Oliguri, nyresvikt, amenoré, brystsmerte, redusert utskillelse av væske fra brystene, dysmenoré, brysthypertrofi. Øvrige: Pyreksi, rigor, anasarka, anksitæd, hoven tunge, forverret smerte, forhøyet blodglukose, forhøyet kreatinin i blodet, redusert kalium i blodet, vektreduksjon, redusert antall hvite blodlegemer.

Overdosering/Forgiftning: Ved overdoser opp til 15 g ble det ikke rapportert uventede bivirkninger. Behandling av pregabalinoverdose bør omfatte generell støttende behandling og kan omfatte hemodialyse om nødvendig.

Egenskaper: **Klassifisering:** Pregabalin (S-aminometyl-5-metylheksansinsyre) har strukturell likhet med neurotransmitteren GABA (gamma-aminosyre). Virkningsmekanisme: Pregabalin bindes til en subenhet (2- protein) på spenningskontrollerte kalsiumkanaler i sentralnervøsystemet. Absorpsjon: Rask i fastende tilstand, maks. plasmakonsentrasjon innen 1 time etter administrering av enkel eller gjentatt dose. Administrering av pregabalin med mat reduserer Cmax med omtrent 25–30% og forsinket Tmax med omtrent 2,5 timer, men mat har likevel ingen klinisk signifikant effekt på graden av pregabalinsabsorpsjon. Biotilgjengelighet: >90%, uavhengig av dose. 'Steady state' oppnås innen 24–48 timer. Proteinbinding: Pregabalin bindes ikke til plasmaproteiner. Fordeling: Tilsynelatende distribusjonsvolum etter peroral administrering: Ca. 0,56 liter/kg. Halveringstid: 6,3 timer, men sikkerhet og effekt er lik for dosering 2 eller 3 ganger daglig. Plasmaclearance og renal clearance er direkte proporsjonal med kreatininclearance. Metabolisme: Ubetydelig. Ingen indikasjon på racemisering av pregabalin S-enantiomer til R-enantiomen. Utskillelse: Uforandret via nyrene. Hos eldre pasienter og pasienter med nedsatt nyrefunksjon avtar utskillelseshastigheten direkte proporsjonalt med kreatininclearance.

Pakninger og priser: 25 mg: 56 stk. kr 219,10. 75 mg: Enpac: 14 stk. kr 147,70, 56 stk. kr 485,80. 150 mg: Enpac: 14 stk. kr 208,10, 56 stk. kr 734,50. 225 mg: Enpac: 56 stk. 870,70. 300 mg: 56 stk. kr 1006,90.

Sist endret: 07.09.2006

Referanser:

1. Historien er ikke en virkelig pasientkasustikk, men bygget på opplevelser en pasient med nevropatisk smerte kan oppleve.
2. International Association for the Study of Pain. IASP Pain Terminology www.iasp-pain.org
3. Meyer-Rosberg K, et al. Peripheral Neuropathic pain a multidimensional burden for patients. Eur J Pain 2001;5:379–89
4. Nicholson B, et al. Comorbidities in Neuropathic pain. Pain Medicine 2004;5:18–27
5. Retningslinjer for smertebehandling i Norge. Godkjent av den norske lægefaglige sentralstyret. 28.10.2003
6. Preparatomatlen
7. Sabatowski R et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with PHN. Pain 1999;82:289–97
8. Dworkin RH et al. Pregabalin for the treatment of PHN. A randomized, placebo-controlled trial. Neurology 2003;60:1274–1283
9. Van Seventer et al. J Pain 2004;5 Suppl. 1:58
10. Richter et al. Relief of painful DPN with pregabalin: A randomized, placebo controlled study. T J Pain 2005;9(4):253–260
11. Lessar et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology 2004;63:204–10
12. Rosenstock et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. Pain 110(2004):628–38
13. French et al. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. Neurology 2003;60:1631–37



Partner for bedre helse™