


RELIS

PRODUSENTUAVHENGIG LEGEMIDDELINFORMASJON

 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

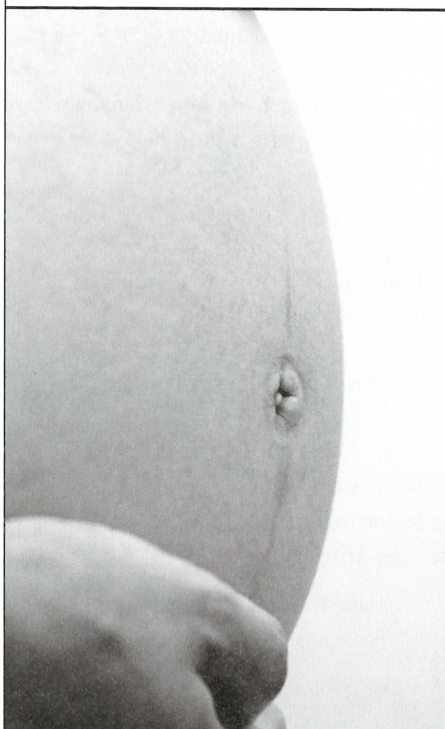
www.relis.no

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.

Reductil (sibutramin) og graviditet

Spørsmål til RELIS

RELIS har den siste tiden fått en rekke henvendelser fra allmennpraktikere om Reductil (sibutramin) og graviditet. Hvilken dokumentasjon er tilgjengelig om eventuell fosterskade etter eksponering i første trimester?



ILLUSTRASJONSFOTO: ALEX HINDS

Skader på det befruktet egg eller embryo inntil ca. tre uker etter befruktning (ca. fem uker etter begynnelse av siste menstruasjon) fører oftest til spontanabort, mens senere skader enten kan gi abort eller teratogen effekt. Små eller større strukturelle misdannelser forekommer hos ca. fire til fem prosent av alle barn. Halvparten oppdages ved fødselen og resten vanligvis i løpet av det første leveåret. I tillegg kommer ulike funksjonelle forstyrrelser uten misdannelser og defekter i mental utvikling. Sannsynligvis er xenobiotika ansvarlig for bare en liten del av fosterskadene (1).

En oppslagsverk beskriver en rapport om utfall av to graviditeter der mor hadde brukt sibutramin tidlig i svangerskapet. Kvinnene brukte 10 mg daglig i henholdsvis uke 4–6 og uke 4–8, og begge fødte friske barn som var normalt utviklet ved 18 og to måneders alder. I følge oppslagsverket tyder dyredata på lav risiko for misdannelser, men mengden humandata er for begrenset til å bestemme en eventuell risiko (2).

En svensk kilde anbefaler at sibutramin unngås tidlig i svangerskap, men dersom eksponering har skjedd er ikke dette abortindikasjon. I det svenske medisinske fødselsregisteret finnes 67 tilfeller der mor var eksponert for sibutramin i svangerskapet. Seks av barna (9 %) hadde en misdannelse, noe som er høyere enn i normalpopulasjonen. Misdannelsene som ble sett var leppeganespalte, ventrikkelseptumdefekt, forkammerseptumdefekt kombinert med åpen ductus arteriosus, polydaktyli, uspesifisert øremisdannelse og uspesifisert hudmisdannelse. De anser det som lite trolig at sibutramin har fosterskadelig effekt, men at den høye misdannelsesfrekvensen og de to tilfellene av hjertemisdannelser taler for forsiktighet (3).

I en epidemiologisk studie gjennomført av et italiensk senter for teratologi, ble 52 kvinner intervjuet om sibutramindose, bivirkninger, indikasjon, eksponeringsperiode, vekttap i behandlingsperioden, diett og andre legemidler. De ble oppringt flere ganger i løpet av svangerskapet, og til og med en måned etter nedkomst. Etter fødselen registrerte man barnets tilstand, eventuelle fødselsdefekter og neonatale komplikasjoner. Alle pasientene ble eksponert for sibutramin i første trimester, og seponerte når

ILLUSTRASJONS FOTO: VADIM ZHOLOBOV



graviditet ble oppdaget (gjennomsnittlig eksponeringstid var 16 dager). Det ble registrert åtte spontanaborter, fem elektive aborter, tre for tidlig fødte og 36 fødte til termin, totalt 40 levendefødte barn (en tvillingfødsel). Fire av ni pasienter som hadde en vektnedgang på over en kg/uke spontanaborterte og én fikk diagnostisert trisomi 18 og valgte å avslutte svangerskapet. Ingen av barna fikk påvist spesielle avvik ved 1 måneds alder. Antall pasienter er for lavt til å utelukke sjeldne misdannelser, men forfatterne mener resultatene ekskluderer en høy risiko. Oppfølgings-tiden er også for kort til å kunne utelukke kardiologiske defekter siden noen av disse først kan vise seg senere i barn-dommen. Forfatterne poengter at sibutramin og streng diett ikke er passende under graviditet (4).

Konklusjon

Mengden humandata er for liten til å utelukke at sibutramin har teratogen effekt, og i følge flere kilder bør sibutramin unngås ved graviditet. Oppfølgings-tiden av eksponerte barn har vært for kort med tanke på å avdekke eventuelle seneffekter.

Om eksponering allerede har skjedd er det imidlertid ingen grunn til å avbryte svangerskapet, men sibutramin bør seponeres.

Solveig Worren og Lars Småbrekke

Referanser

1. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (10.01.2008).
2. Briggs GG, Freeman RK et al, editors. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk 2005; 7th ed.: 1462–3.
3. Källen B, Källen K. Läkemedel och fosterskador. <http://www.janusinfo.se/gravreg/> (Sist oppdatert: 01.09.2006).
4. De Santis M, Straface G et al. Early first-trimester sibutramine exposure: pregnancy outcome and neonatal follow-up. Drug Saf 2006; 29(3): 255–9.

C Ebixa "Lundbeck"

Middel mot demens. • ATC-nr.: N06D X01

DRÅPER, oppløsning 10 mg/g; 1 g inneholdt: Memantinhidroklorid 10 mg tilsv. memantin 8,31 mg, kaliumsorbat (E 202), sorbitol, renset vann. TABLETTER, filmdrasjerte 10 mg: Hver tablett inneholdt: Memantinhidroklorid 10 mg tilsv. memantin 8,31 mg, laktose, hjelpestoffer. Med delestrek. **INDIKASJONER:** Behandling av pasienter med moderat 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 ½ tablett/10 dråper om morgenen) i den første uken. 10 mg daglig i den andre uken (en ½ tablett/10 dråper 2 ganger om dagen) og 15 mg daglig i den tredje uken (1 tablett/20 dråper om morgenen og en ½ tablett/10 dråper på ettermiddagen eller kvelden) 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/1,73 m²) anbefales maks. 10 mg. **KONTRAINDIKASJONER:** Overfølsomhet for memantin eller et eller flere av hjelpestoffene. **FORSIKTIGHETSREGLER:** Forsiktighet utvises hos pasienter med epilepsi, som har hatt tidligere episoder med krampeanfall eller pasienter som er predisponert for epilepsi. Samtidig bruk av N-metyl-D-aspartat (NMDA)-antagonister som amantadin, ketamin eller deksrometorfan 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 vegetar-kost, 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 klasse III–IV) eller ukontrollert høyt blodtrykk overvåkes nøye. Nedsatt nyrefunksjon: Ved lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50–80 ml/minutt) er det ikke nødvendig med dosejustering. Ved moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) bør daglig dose være 10 mg. Hvis godt tolerert etter minst 7 dagers behandling kan dosen økes til 20 mg/dag i.h.t. vanlig opptitreringsplan. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 5–29 ml/minutt) bør daglig dose være 10 mg/dag. Nedsatt leverfunksjon: Ved mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad A eller Child-Pugh grad B) er det ikke nødvendig med dosejustering. Det finnes ikke data om bruk av memantin hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med arvelig galaktoseintoleranse, Laplaktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke bruke tablettene. Pasienter med fruktose-intoleranse bør ikke bruke dråpene. Moderat til alvorlig Alzheimers sykdom pleier vanligvis å nedsettes evnen til å kjøre motorkjøretøy og betjene maskiner. I tillegg kan memantin endre reaksjonsevnen, slik at pasienter bør informeres om å være spesielt oppmerksomme når de kjører motorkjøretøy eller betjener maskiner. **INTERAKSJONER:** 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 deksrometorfan 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 hydrokortizid eller kombinasjonspreparater med hydrokortizid er mulig. Enkelttilfeller av økt INR ved samtidig behandling med warfarin er sett. Nøye monitorering av protrombintid eller INR anbefales. **GRAVIDITET/AMMING:** Overgang i placenta: Risiko ved bruk under graviditet er ikke klarlagt. 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. **Hypypige (>1/100):** Gastrointestinale: Forstoppelse. Sentralnervesystemet: Svimmelhet, hodepine og sømnlens. Sirkulatoriske: Hypertensjon. **Mindre hypypige:** Gastrointestinale: Oppkast. Sentralnervesystemet: Hallusinasjoner (stort sett rapportert hos pasienter med alvorlig Alzheimers sykdom), forvirring, unormal gange. Sirkulatoriske: Venetrombose/tromboembolisme. **Øvrige:** Tretthet, soppinefeksjoner. Krampeanfall er rapportert svært sjeldent. Enkelttilfeller av psykotiske reaksjoner og pankreatitt er rapportert. Alzheimers sykdom er forbundet med depresjon, selvmordstanker og selvmord og er også rapportert hos pasienter som er behandlet med memantin. **OVERDOSERING/FORGIFTNING:** Symptomer: Hvh. 200 mg og 105 mg/dag i 3 dager har vært forbundet med enten bare tretthet, svakhet og/eller diaré eller ingen symptomer. Ved overdoser på <140 mg eller ukjent dose har pasientene hatt symptomer fra sentralnervesystemet (forvirring, søvnighet, sømnlens, svimmelhet, agitasjon, aggresjon, hallusinasjoner og unormal gange), og/eller mave-tarmbesvær (oppkast og diaré). Den høyeste rapporterte overdosen, 2000 mg, ga symptomer fra sentralnervesystemet (koma i 10 dager, og senere dobbeltsyn og agitasjon). Pasienten ble behandlet symptomatisk og med plasmaferese, og kom seg uten varige mén. En pasient som hadde fått 400 mg memantin oralt fikk symptomer fra sentralnervesystemet som rastløshet, psykose, synshallusinasjoner, krampetendens, sømnlens, stupor og bevisstløshet. Pasienten ble resitueret. **Behandling:** Symptomatisk. **EGENSKAPER:** Klassifisering: Memantin er en spenningsavhengig, ikke-kompetitiv NMDA-reseptorantagonist med moderat affinitet. **Virkningsmekanisme:** Ved neurodegenerativ demens er det i økende grad bevis for at svikt i glutamaterge neurotransmittere, særlig ved aktivering av NMDA-reseptorer, medvirker til både symptom- og sykdomsforverrelse. Memantin modulerer virkningen av patologisk økte spenningsnivåer av glutamat som kan føre til neuronal dysfunksjon. **Absorpsjon:** Absolutt biotilgjengelighet ca. 100%. T_{max} oppnås etter 3–8 timer. «Steady state»-plasmakonsentrasjoner fra 70–150 ng/ml (0,5–1 µmol) med store interindividuelle variasjoner. **Proteinbinding:** Ca. 45%. **Fordeling:** Distribusjonsvolum ca. 10 liter/kg. **Halveringstid:** Memantin elimineres monoeksponensielt med terminal t_½ på 60–100 timer. Total clearance (Cl_{tot}) 170 ml/minutt/1,73 m². Renal eliminasjonsrate av memantin ved alkalisk urin kan bli redusert med en faktor på 7–9. **Metabolisme:** Ca. 80% gjenfinnes som modersubstansen. Hovedmetabolittene er inaktive. **Utskillelse:** Gjennomsnittlig 84% utskilles innen 20 dager, og mer enn 99% utskilles renalt. **OPPBEVARING OG HOLDBARHET:** Dråper: Åpnet flaske bør brukes innen 3 måneder. **PAKNINGER OG PRISER:** Dråper: 50 g kr 798,70. Tabletter: 30 stk. kr 528,60. 50 stk. kr 792,10. 100 stk. kr 1549,80.

Sist endret: 29.10.2007

REFERANSER: 1) Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. New Engl J Med 2003; 348: 1333–1341. 2) Gauthier S Int J Ger Psychiatry 2005; 20:459–464 3) 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.