



Metformin vid amning

Är behandling med metformin förenlig med amning?

En nyförlöst kvinna med typ 2-diabetes som under graviditeten behandlades med insulin önskar återuppta behandlingen med metformin.

Maria Brodén/Ylva Böttiger, DRIC (Huddinge), april 2004, Drugline nr 20894

Prevalensen av typ 2-diabetes har ökat med 30 procent det senaste decenniet. Ökningen är störst bland unga personer, vilket inkluderar gravida och ammande kvinnor [1].

Metformin har ovanliga fysikalkemiska egenskaper, vilket resulterar i hög vattenlöslighet och väldigt låg fettlöslighet. Substansen absorberas inte fullständigt från mag-tarmkanalen (biotillgänglighet 50–60 procent). Behandling med metformin ger inte upphov till hypoglykemi hos vare sig diabetiker eller friska personer [1].

Två studier återfanns i litteraturen vilka beskrev metformins övergång i bröstmjolk [1,2]. Den ena studien inkluderade sju ammande kvinnor som behandlades med 1 500 mg metformin

per dygn i medeltal [1]. Den andra studien inkluderade tre ammande kvinnor, vilka behandlades med 1 000 mg metformin per dygn [2]. I bägge studierna mättes metforminkoncentrationen i mödrarnas bröstmjolk och i spädbarnens plasma vid jämviktskoncentration. Metforminkoncentrationerna var väldigt låga eller ej detekterbara i spädbarnens plasma. Den viktjusterade dosen av metformin var 0,3 respektive 0,2 procent. Inget spädbarn fick några biverkningar. Slutsatsen i bägge studierna var att metforminbehandling kan anses förenlig med amning [1, 2].

Effekten på spädbarns utveckling vid långvarig exponering för små mängder metformin är okänd. Som alltid skall beslut om amning

vid läkemedelsbehandling tas efter en bedömning av risk och nytta för modern och spädbarnet. Eftersom metformin till 90 procent utsöndras via njurarna kan barn med nedsatt njurfunktion, i synnerhet prematurt födda, ha en ökad känslighet för metformin [1].

Sammanfattningsvis kan sägas att metforminbehandling tycks vara förenlig med amning. Tillgängliga data är dock begränsade, och effekten på spädbarns utveckling vid långvarig exponering för små mängder metformin är okänd.

Referenser

1. Hale TW, Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R, Ilett KF. Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia* 2002;45:1509-14.
2. Gardiner SJ, Kirkpatrick CM, Begg EJ, Zang M, Moore MP, Saville DJ. Transfer of metformin into human milk. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:71-7.



Kombination av Ezetrol och simvastatin

Interagerar ezetimib (Ezetrol) med metotrexat eller simvastatin? Kan ezetimib ge myopati? Är risken för myalgi ökad när ezetimib kombineras med simvastatin?

Frågan gäller en patient som nyligen ordinerats ezetimib 10 mg. Patienten behandlas med metotrexat 15 mg/vecka, samt simvastatin 40 mg dagligen.

Marine Andersson/Ylva Böttiger, DRIC (Huddinge), mars 2004, Drugline nr 20591

Ezetimib (Ezetrol) är ett läkemedel som hämmar upptaget av kolesterol från tunntarmen. Ezetimib är i monoterapi godkänt på indikationen primär hyperkolesterolemi till patienter som ej tolererar statinbehandling. Ezetimib i kombination med en statin är godkänt vid familjär hyperkolesterolemi [1, 2].

Ezetimib konjugeras till en aktiv glukuronid i lever och tunntarm. Både moder-substansen ezetimib och dess glukuronid är till stor del bundna till plasmaprotein (>90 procent), och båda utsöndras via galla (85 procent) och urin (15 procent), med en halveringstid på ca 22 timmar [1, 2].

Inga rapporter om interaktion mellan ezetimib och metotrexat hittades i litteraturen. Metotrexat utsöndras huvudsakligen (90 procent) oförändrat i urinen, och metabolismen är minimal vid låga doser, som i det aktuella fallet [3].

Simvastatin metaboliseras via cytokrom P-450-isoenzymet 3A4 (CYP3A4) [4]. Administrering av 20 mg ezetimib påverkade inte CYP3A4-aktiviteten i en studie med 12 friska försökspersoner [5]. I en randomiserad, kontrollerad studie med 82 patienter hade ezetimib ingen signifikant effekt på simvastatins farmakokinetik [6].

I WHO's biverkningsdatabas finns 16 rapporter om myalgi, en om myopati och en om rabdomyolys vid användning av ezetimib [7]. Sambandsbedömning är inte gjord i dessa fall, och teoretiskt sett kan patienterna även ha behandlats med någon statin.

Myalgi och myopati är kända, dosberoende biverkningar av simvastatin. Myalgi är en vanlig biverkan, medan myopati är sällsynt [8]. Enligt sammanvägda, och därmed svårtolkade, data från tillverkaren av ezetimib skall kombinationen av en statin och ezetimib öka

risken för myalgi från 2,4 till 3,2 procent [1].

Sammanfattningsvis föreligger ingen känd interaktion mellan ezetimib och metotrexat eller simvastatin. Tillgängliga data tyder på att risken för myalgi kan vara något högre vid kombinationen ezetimib och en statin, än med endast statinbehandling.

Referenser

1. Läkemedelsmonografi Ezetrol (ezetimib). Information från Läkemedelsverket 2003;14(4):82-6.
2. Jiu L, Cheng JW. Pharmacology and therapeutics of ezetimibe (SCH 58235), a cholesterol-absorption inhibitor. *Clin Ther* 2003;25(9):2352-87.
3. Drugline nr 19796 (år 2003).
4. Drugline nr 18937 (år 2002).
5. Zhu Y, Statkevich P, Kosoglou T, Zambas D, Patrick J et al. Effects of SCH 58235 on the activity of drug metabolizing enzymes in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:152.
6. Kosoglou T, Meyer I, Veltri EP, Statkevich B, Yang B, Zhu Y, et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:309-19.
7. Vigibase (WHO's biverkningsdatabas) (citerad 2004-01-21).
8. Drugline nr 18935 (år 2002).