

# Behandling av sömnproblem under



Vad finns det för aktuella kunskaper om propiomazin (Propavan), prometazin (Lergigan), zolpidem (Stilnoct), zopiklon (Imovane) och flunitrazepam under graviditet och amning?

LISA LANDERHOLM/ROLAND LENNÉSTÅL,  
ELINOR (Umeå), augusti 2005,  
Drugline nr 22913

Frågan om vilken behandling av sömnproblem som är att rekommendera under graviditet och amning har kommit upp ett flertal gånger tidigare. Anledningen till att frågan återkommer kan vara att det utifrån dagens knapphändiga dokumentation om många sömnmedel under graviditet och amning är svårt att göra en riskbedömning. Rent allmänt kan man säga att varje tillförsel av läkemedel under graviditet och amning innebär en risk för effekter på fostret, alternativt barnet, som därmed skall vägas mot läkemedlets positiva effekter för modern och kanske för fostret, alternativt barnet.

När det gäller amning kan barnets exponering för en läkemedelssubstans reduceras genom att modern intar läkemedlet strax efter amningstillfället. Det är fortfarande oklart om regelbunden användning av sömnmedel eller andra psykoaktiva medel under senare delen av graviditeten kan orsaka bestående störningar i barnets hjärnfunktion [1].

## Graviditet

**Zopiklon och zolpidem.** Zopiklon och zol-

Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset Hudinge av med dr Mia von Euler och apotekare Åsa Jansson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentoberoende, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på [www.lic.nu](http://www.lic.nu)



Foto: IBL Bildbyrå

Det är fortfarande oklart om regelbunden användning av sömnmedel eller andra psykoaktiva medel under senare delen av graviditeten kan orsaka bestående störningar i barnets hjärnfunktion.

pidem är relativt nya substanser, och det finns ofullständigt med uppgifter om deras säkerhet under graviditet [2, 3]. Experimentella studier på djur visar inte på teratogena effekter. Fallbeskrivningar och humana studier som hittills redovisats tyder inte på ökad missbildningsfrekvens, men i dagsläget är materialet alltför litet för att man ska kunna bedöma zopiklons och zolpidems säkerhet under graviditet.

Till och med 1 juli år 2004 fanns det 435 respektive 344 barn i det svenska medicinska födelseregistret, vilkas mödrar uppgivit användning av zopiklon alternativt zolpidem under tidig graviditet [1]. Det bör i sammanhanget poängteras att en del av dessa mödrar kan ha använt zopiklon alternativt zolpidem endast tillfälligt. Utifrån detta begränsade material verkar det inte som att någon ökad förekomst av missbildningar associeras med zopiklon eller zolpidem.

På grundval av den bristande dokumentationen bör dock zopiklon och zolpidem om möjligt undvikas under graviditet [1-3]. Enligt såväl bedömningen av det svenska medicinska födelseregistret som referensverket *Drugs during pregnancy and lactation* ger exponering i tidig graviditet inte anledning till att avbryta graviditeten [1, 2]. Vid bruk av zopiklon eller zolpidem under sista trimestern finns det risk för övergående negativa farmakologiska effekter, så kallade utsättningsfenomen, såsom hypo-

toni, påverkan på andningsfunktionen och hypotermi hos fostret och/eller det nyfödda barnet [1].

**Propiomazin.** I det svenska medicinska födelseregistret ingår 595 barn, vilkas mödrar uppgivit användning av propiomazin under tidig graviditet [1]. Av dessa barn hade inte fler än förväntat antal barn i en normalpopulation en missbildningsdiagnos. På grundval av bristande information rekommenderas att propiomazin, utöver tillfällig användning, inte bör användas under graviditet [1, 4].

Enligt *Drugs during pregnancy and lactation* bör sederande antihistaminer vara förstahandsvalet av sömnmedel för gravida kvinnor [2].

**Prometazin.** För prometazin, som i likhet med propiomazin är en fentiazinliknande substans, återfinns ett stort antal kvinnor (6 814) som uppgivit användning i tidig graviditet [1]. Utfallet av missbildningsdiagnos för de prometazinexponerade barnen stämmer väl överens med det man kan förvänta sig i en normalpopulation.

**Flunitrazepam.** Frågan om risken med användning av bensodiazepiner under tidig graviditet är kontroversiell. Det finns ett antal studier som tyder på att intag av bensodiazepiner under första och andra trimestern är associerat med en förhöjd risk för läppgomspalt hos barnet [5]. I tre större retrospektiva stu-

# graviditet och amning

dier har dock inget samband mellan fetal exponering för bensodiazepiner och risk för läpp-gomspalt kunnat ses. I en metaanalys, publicerad 1998 omfattande 14 epidemiologiska studier, fann man efter sammanställning av ingående kohortstudier ingen effekt på barnen efter exponering för bensodiazepiner (1,19; 0,34–4,15 (95 procents konfidensintervall)) [6]. Däremot visade i samma analys data från sex fall-kontrollstudier på ökad risk för läpp-gomspalt (1,79; 1,13–2,82).

Det finns vissa djurexperimentella data som talar för att långtidsanvändning av bensodiazepiner i slutet av graviditeten kan ge upphov till beteendrubbingar och postpartala abstinenssymtom [7]. Hur relevanta dessa djurstudier är för människa är oklart.

Flunitrazepam passerar placenta långsammare än övriga bensodiazepiner [5]. En studie har visat att tolv timmar efter intag av 1 mg flunitrazepam är koncentrationskvoten av substansen mellan navelsträngsblodet och moderns plasma lågt, (0,5 i tidig graviditet respektive 0,22 i sen graviditet). Ackumulering hos fostret kan dock inte uteslutas vid upprepad dosering.

Det finns i det svenska medicinska födelseregistret endast 168 barn, vilkas mödrar uppgivit användning av flunitrazepam i tidig graviditet [1]. Materialet är alldeles för litet för att dra några slutsatser av.

I »Läkemedelsboken« uppmanar man till extra försiktighet med bensodiazepiner och bensodiazepinliknande sömnmedel under graviditet [8]. Resonemanget grundas på att bensodiazepiner är vanebildande och att sömnbesvär tenderar att kvarstå hela graviditeten.

## Amning

**Zopiklon.** Det finns två referenser om zopiklon och amning som frekvent citeras i medicinska referensverk [2, 9]. Den första är en studie som inkluderade tre ammande kvinnor och visar låg zopiklonkoncentrationen i bröstmjolk. I den andra studien fick tolv ammande mödrar en engångsdos av zopiklon på 7,5 mg. Maximal plasmakoncentration av zopiklon inföll 1,6 timmar (0,5–4 timmar) efter intag och i bröstmjolk 2,4 timmar (1–6 timmar) efter tablettintag. Utsöndringshastigheten var densamma i plasma och bröstmjolk. Författarna kom fram till att barnet exponerades för 1,4

procent av moderns viktjusterade dos. I en del av referenslitteraturen har man angivit att barnet exponeras för 4,1 procent av moderns viktjusterade dos [9, 10], vilket är baserat på antagandet att barnet exponeras för maximala plasmakoncentrationen kontinuerligt under dygnet, så kallat worst case scenario. Då substansen har kort halveringstid och tas en gång dagligen kommer barnet under större delen av dygnet inte att exponeras för denna höga dos. Enstaka intag av zopiklon kan tolereras vid amning [2, 10], men upprepad dosering och höga doser avråds från [10].

**Zolpidem.** I en undersökning av fem ammande kvinnor uppskattades att med en eliminationshalveringstid på 1–3 timmar utgjorde utsöndringen av zolpidem i bröstmjolk mindre än 0,02 procent av den administrerade dygnsdosen [11]. Ingen ackumulering av zolpidem kunde ses vid upprepad administrering. Baserat på denna studie anser American Academy of Pediatrics att behandling med zolpidem är förenligt med amning [5]. Även i databasen Janus (Stockholms läns landstings webbplats för läkemedelsinformation) [10] och i en handbok [9] accepteras amning vid behandling med zolpidem. Inga studier beträffande zolpidems eventuella effekter på ammande barn har återfunnits.

**Propiomazin.** För propiomazin finns mycket bristfälliga uppgifter vad gäller användning vid amning. Enligt databaserna Janus [10] samt Micromedex [4] saknas information om huruvida propiomazin passerar över i modersmjolk. Eftersom dokumentation om propiomazinintag och amning saknas, bör behandling vid samtidig amning tills vidare ske med försiktighet. Propiomazin har dopaminreceptorblockerande effekter, vilket kan tänkas påverka barnets utveckling av funktioner i centrala nervsystemet [10].

**Prometazin.** Det saknas dokumentation om prometazins övergång i bröstmjolk [3, 5, 9, 10] och eventuella effekter på barn som ammas [10]. Således bör behandling med prometazin vid samtidig amning ske med försiktighet [10].

**Flunitrazepam.** Flunitrazepam passerar över i modersmjolk [3, 5, 9, 10]. Hos fem kvinnor som behandlats med enstaka

perorala doser av 2 mg flunitrazepam uppskattades barn dosen till högst 0,6 procent av moderns viktjusterade dos [9]. Generellt kan man säga att tillfällig användning av låg eller måttlig dos av bensodiazepiner, inklusive flunitrazepam, inte utgör något hinder för amning [2]. Däremot finns risker för påverkan på barnet vid upprepad behandling även vid terapeutiska doser [9, 10].

## Konklusion

När det gäller sömnmedicinering under graviditet är dokumentationen generellt begränsad. I det svenska medicinska födelseregistret och i vetenskaplig litteratur finns ett alltför begränsat antal gravida kvinnor som exponerats för denna typ av substanser för att ge några direkta rekommendationer. Ett undantag är prometazin, där dokumentationen är relativt god, varför detta skulle kunna övervägas i första hand.

Även för behandling av sömnsvårigheter vid amning är tillgängligt material litet och bristfälligt. Värt att nämna är att de humana studier som gjorts generellt är få och att endast ett fåtal kvinnor har studerats. Således är det svårt att rekommendera. Dock har zolpidem bedömts möjligt att använda vid amning.

## REFERENSER

- Källén B, Källén K. Läkemedel och fosterskador (2004-07-01). Janus, Stockholms läns landsting. <http://www.janusinfo.se> (citerad 2005-09-14)
- Schaefer C, editor. Drugs during pregnancy and lactation. Amsterdam: Elsevier Science; 2001.
- Fass.se. Läkemedelsindustriföreningen, LIF. <http://www.fass.se> (citerad 2005-09-14)
- Drugdex System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (citerad 2005-09-16)
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JMR, Power JDB, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ*. 1998;317(7162):839-43.
- Schardein JL. Chemically induced birth defects. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, Inc; 2000.
- Läkemedelsboken 2005/2006, Stockholm: Apoteket AB; 2005.
- Bennett PN, editor. Drugs and human lactation. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 1996.
- Läkemedel och amning. Janus, Stockholms läns landsting. <http://www.janusinfo.org> (uppdaterad 2002). (citerad 2005-09-14)
- Pons G, Francoual C, Guillet P, Moran C, Hermann P, Bianchetti G, et al. Zolpidem excretion in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;37(3): 245-8.