

Klinisk farmakologi och Uppsala
Läkemedelsinformationscentral (ULIC)

Psykofarmaka vid graviditet och amning

Sammanställd 2018-10-09

Sammanställt av Klinisk farmakologi, Akademiska sjukhuset.
Kontaktperson: Pär Hallberg, par.hallberg@akademiska.se.

Innehåll

SSRI.....	4
Graviditet	4
Sammanfattning	4
Svar	4
Amning	5
Sammanfattning	5
Svar	5
<i>Sertralin</i>	5
<i>Citalopram</i>	6
<i>Escitalopram</i>	6
<i>Fluoxetin</i>	6
<i>Fluvoxamin</i>	6
<i>Paroxetin</i>	7
SNRI.....	7
Graviditet	7
Venlafaxin	7
Duloxetin	8
Amning	9
Venlafaxin	9
Duloxetin	10
Tricykliska antidepressiva	10
Graviditet	10
Sammanfattning	10
Svar	11
Amning.....	11
Klomipramin.....	11
Amitriptylin	12
Nortriptylin.....	13
Tetracykliska antidepressiva	13
Graviditet	13
Mirtazapin	13
Mianserin	14
Amning.....	14
Mirtazapin.....	14
Mianserin	15
Övriga antidepressiva medel	15
Graviditet	15
Vortioxetin	15
Bupropion	16
Agomelatin.....	16
Amning.....	16
Vortioxetin	16
Bupropion	16
Agomelatin.....	17
Melatonin.....	17
Graviditet	17
Sammanfattning	17
Svar	17
Amning.....	18

Sammanfattning	18
Svar	18
Neuroleptika	18
Graviditet	18
Alimemazin.....	18
Aripiprazol.....	18
Klozapin.....	19
Olanzapin	20
Risperidon	20
Paliperidon.....	21
Quetiapin	21
Prometazin.....	22
Hydroxizin	22
Propiomazin	23
Haloperidol.....	23
Melperon.....	24
Sertindol.....	24
Ziprasidon.....	25
Flupentixol.....	25
Klorprotixen	25
Zuklopentixol.....	26
Övriga neuroleptika av fentiazintyp (levomepromazin, flufenazin, perfenazin och proklorperazin)	26
Amning.....	27
Alimemazin.....	27
Aripiprazol.....	27
Klozapin.....	28
Olanzapin	28
Risperidon	29
Paliperidon	29
Quetiapin	29
Övriga neuroleptika av fentiazintyp (levomepromazin, flufenazin, perfenazin och proklorperazin)	30
Prometazin.....	30
Hydroxizin	31
Propiomazin	31
Haloperidol.....	31
Melperon.....	31
Sertindol.....	32
Ziprasidon.....	32
Flupentixol.....	32
Klorprotixen	33
Zuklopentixol.....	33
Bensodiazepiner.....	33
Graviditet	33
Sammanfattning	33
Svar	33
Amning.....	35
Sammanfattning	35
Svar	35
Bensodiazepinbesläktade läkemedel.....	36
Graviditet	36
Sammanfattning	36
Svar	36
Amning.....	37

Sammanfattning	37
Svar	37
Antiepileptika.....	37
Graviditet	37
Allmänt om antiepileptika under graviditet.....	37
Karbamazepin	38
Lamotrigin	38
Pregabalin	39
Valproat.....	39
Topiramat.....	40
Amning.....	40
Karbamazepin	40
Lamotrigin	41
Valproat.....	41
Pregabalin	42
Topiramat.....	42
Litium	42
Graviditet	42
Sammanfattning	42
Svar	42
Amning.....	43
Sammanfattning	43
Svar	43
Centralstimulerande medel mot ADHD	43
Graviditet	43
Sammanfattning	43
Svar	44
Amning.....	44
Sammanfattning	44
Svar	44
Atomoxetin	45
Graviditet	45
Sammanfattning	45
Svar	45
Amning.....	45
Sammanfattning	45
Svar	45
Referenser.....	46
Tabell 1. Studier av karbamazepin och risken för missbildningar.....	54
Tabell 2. Studier av lamotrigin och risken för missbildningar.....	57
Tabell 3. Studier av topiramat och risken för missbildningar.....	60
Tabell 4. Studier av valproat och risken för missbildningar.....	61
Tabell 5. Studier av pregabalin och risken för missbildningar.....	64

SSRI

Graviditet

Senast uppdaterad 2018-08-17

Sammanfattning

En ökad risk för hjärtfel (2% jämfört med förväntad förekomst på 1%) har satts i samband med exponering för fluoxetin och paroxetin under tidig graviditet. Beträffande övriga SSRI är data motsägelsefulla beträffande risken för hjärtmissbildningar, men ingen ökad risk har med säkerhet kunnat påvisas. Fluoxetin och paroxetin bör om möjligt undvikas under tidig graviditet. Bland övriga SSRI föreligger störst erfarenhet av citalopram och sertralin.

För SSRI som grupp finns en ökad risk för persisterande pulmonell hypertension vid exponering under sen graviditet. Bland nyfödda som exponerats för SSRI-preparat under tredje trimestern finns även utsättningssymptom beskrivna.

Vad gäller effekter på utvecklingen efter födseln är undersökningar med långtidsuppföljning ännu ofullständiga.

Svar

Behandling med SSRI under graviditet har varit föremål för många epidemiologiska studier. En ökad risk för hjärtfel har satts i samband med exponering för fluoxetin och paroxetin under tidig graviditet [1-9], även om vissa studier inte har kunnat bekräfta fyndet [10, 11]. I övrigt är ingen ökad risk för missbildningar visad [1, 12-30]. Risken för hjärtmissbildning har för både fluoxetin och paroxetin uppskattats till omkring 2% (jmf med förväntad förekomst på 1%). Beträffande övriga SSRI är data motsägelsefulla beträffande risken för hjärtmissbildningar [1, 6, 31], men ingen ökad risk har med säkerhet kunnat påvisas. Fluoxetin och paroxetin bör om möjligt undvikas under tidig graviditet. Bland övriga SSRI föreligger störst erfarenhet av citalopram och sertralin. Escitalopram är S-enantiomeren av citalopram. Även om escitalopram inte är ett av de mest använda läkemedlen under graviditet finns ingen anledning att tro att det skulle skilja sig åt från citalopram ur fosterskadesynpunkt.

I det svenska Medicinska Födelseregistret fanns 2017-04-01 totalt 28217 barn, vilkas mödrar uppgivit användning av SSRI-preparat i tidig graviditet [32]. Av dessa hade 623 barn en missbildningsdiagnos (2,2%), vilket är nära den förväntade frekvensen (2,1%). Vidare var 2273 barn (8,1%) mot 1743 förväntade (6,1%) för tidigt födda, vilket är en aning höjd frekvens. Det fanns 744 barn (mot 410 förväntade) som hade låg Apgarpoäng vid 5 minuter. Den höga andelen kan förmodligen, åtminstone till en del, förklaras av en fetal läkemedelspåverkan. Dock fanns det ingen överrisk för dödföddhet eller död under neonatalperioden bland barn till mödrar som använt SSRI (129 barn mot 155 förväntade).

Bland nyfödda som exponerats för SSRI-preparat under tredje trimestern finns utsättningssymptom beskrivna [28, 32-34]. Detta kan yttra sig som sprittighet, oro och eventuellt kramper samt andningssvårigheter. Symptomen kan uppträda mer än ett dygn efter förlossningen och tycks i regel relativt snabbt försvinna, men det kan finnas behov för observation på neonatalavdelning. När det gäller effekter på längre sikt finns några mindre studier som följt upp barn upp till förskoletiden/tidig skolålder [28, 32, 35-41]. Resultaten har varit motsägelsefulla och det går för närvarande inte att dra några slutsatser kring en eventuell effekt. Långtidsdata är fortfarande mycket begränsade. Ett samband mellan behandling med SSRI under graviditeten och autism hos barnen har diskuterats, men studieresultaten är

motsägelsefulla och det kan vara andra faktorer som samvarierar med SSRI-behandlingen som ligger bakom riskökningen som noterats i vissa studier [42-46].

Exponering för SSRI in utero tycks öka risken för pulmonell hypertension hos den nyfödda [47-51]. En metaanalys publicerad 2013 kunde dock bara påvisa en ökad risk vid SSRI-behandling under sen graviditet, medan behandling under tidig graviditet inte verkade öka risken [52]. Pulmonell hypertension förekommer hos omkring 1-2 av 1000 nyfödda, och med SSRI-behandling av mamman drabbas ca 3 barn.

Det är också värt att poängtera att grundsjukdomen i sig kan utgöra en risk för fostret och att utsättande av en fungerande behandling kan leda till försämrat tillstånd för modern [53].

Amning

Senast uppdaterad 2018-08-20

Sammanfattning

Begränsade data föreligger inom detta område. Alla SSRI utsöndras i bröstmjolk, men en viss skillnad tycks föreligga; fluoxetin>citalopram/escitalopram>paroxetin>sertralin>fluvoxamin. Symtom som skrikighet, sömnproblem och oro har förekommit hos ammade barn vars mödrar har intagit SSRI, men risken för barnet anses vara liten. Data är otillräckliga för att avgöra vilket SSRI som är att föredra vid amning, och det finns därför inte belägg för att byta en pågående och fungerande behandling med ett SSRI till ett annat. Vid nyinsättning kan man dock välja ett preparat som rapporterats passera över i bröstmjolk i låg grad. Läkeemedelsverket bedömer att nyttan med amning generellt överstiger den potentiella risken i detta sammanhang, men att en riskbedömning får ske i samråd med modern i varje enskilt fall.

Svar

Begränsade data föreligger beträffande möjliga effekter på ammade barn då modern behandlas med ett SSRI [28]. Alla SSRI utsöndras i bröstmjolk [28], men en viss skillnad i omfattning tycks föreligga. Detta åskådliggörs enligt: fluoxetin>citalopram/escitalopram>paroxetin>sertralin>fluvoxamin [28, 54]. Symtom som skrikighet, sömnproblem och oro har förekommit hos ammade barn vars mödrar har intagit SSRI, men risken för barnet anses vara liten [28, 54]. Eventuella långtidseffekter på barn som exponerats för SSRI via bröstmjolk är bristfälligt undersökta [54].

Data är otillräckliga för att tillåta slutsatser beträffande vilket SSRI som kan anses vara att föredra vid amning, och det finns därför inte belägg för att byta en pågående och fungerande behandling med ett SSRI till ett annat [28]. Om det är fråga om nyinsättning kan man dock välja ett preparat som rapporterats passera över i bröstmjolk i låg grad [28]. Läkeemedelsverket bedömer i sin behandlingsrekommendation för depression från 2004 att nyttan med amning generellt överstiger den potentiella risken i detta sammanhang, men att en riskbedömning får ske i samråd med modern i varje enskilt fall [55].

Sertralin

Baserat på data från åtta studier samt fallrapporter där lakterande mödrar använt sertralin har barndosen uppskattats till högst 2,3% av moderns viktjusterade dygnsdos [28, 56, 57]. Låga plasmanivåer har uppmätts hos några barn, medan man i andra fall inte kunnat detektera sertralin hos barn som exponerats via amning. Hos ett barn uppmättes mycket höga nivåer motsvarande drygt 50% av moderns plasmanivå [58]. Inga negativa effekter noterades dock hos barnet. I en annan studie uppvisade ett 11 veckor gammalt barn högre serumkoncentration av sertralin än modern medan man hos andra barn i samma studie, vars uppskattade dagliga dos baserat på data från bröstmjölken var högre, endast detekterade låga nivåer [59]. Detta kan tyda på möjlig ackumulering hos vissa barn. Inga negativa effekter till följd av exponeringen

noterades. Några fall av misstänkta biverkningar finns beskrivna i litteraturen [60]. I ett fall sågs benign myoclonus under sömnen hos ett 4 månader gammalt barn och i ett annat spontant övergående agitation. Det tredje barnet, fött med kejsarsnitt i vecka 33 och helammat, utvecklade under sitt första levnadsdygn hypotermi, tremor, muskelkramp och gällt gråt [61]. Modern hade stått på sertralin under graviditeten och fortsatte med detta efter förlossningen. Symtomen förvärrades och amningen avbröts efter 9 dygn, efter att serumkoncentrationer inom det terapeutiska intervallet hos vuxna hade uppmätts hos barnet. Det visade sig senare att barnet hade intermediär aktivitet hos CYP2C19- och CYP2D6-isoenzymerna, som båda deltar i metabolismen av sertralin. I ytterligare en fallrapport beskrivs insomni och rastlöshet hos det ammade barnet [62]. I en retrospektiv studie av 30 barn som ammadess av mödrar behandlade med sertralin (uppföljningstid ca 3 månader) sågs misstänkta biverkningar hos 13%, f.f.a. insomni och rastlöshet [63].

Citalopram

Fem studier av totalt 30 lakterande mödrar som behandlades med citalopram har återfunnits i litteraturen [20, 56, 64-66]. Inga negativa effekter hos barnen noterades. Sex fallrapporter med totalt sju ammande mödrar har också återfunnits [57, 62, 67-70]. I fem av dessa fall noterades detekterbara nivåer av citalopram i bröstmjolk, och i det sjätte och sjunde uppmättes inte koncentrationen. Hos ett av barnen rapporterades sömnsvårigheter [69]; inga andra negativa effekter rapporterades hos de andra barnen. Den högsta rapporterade exponeringen för citalopram via bröstmjolk är ca 18% av moderns viktjusterade citalopramdos [28, 56]. Hos ammade barn har i vissa fall uppmätts 3,8-12,8% av moderns serumkoncentration av citalopram [67, 69], men i flera rapporter har inga detekterbara nivåer påvisats.

Escitalopram

Baserat på data från 28 kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till max 9% [57, 71-73]. Inga negativa effekter har rapporterats hos elva ammade barn [71, 74-76]. Nekrotiserande enterokolit har rapporterats hos ett ammat barn [72]. Se även bakgrunden för citalopram.

Fluoxetin

Sex studier av ammande kvinnor som behandlades med fluoxetin har återfunnits i litteraturen [56, 66, 77-80], liksom sex fallrapporter [28, 57, 81-83]. Den högsta rapporterade exponeringen hos det ammade barnet har angetts till 20% av moderns viktjusterade dos och den högsta rapporterade serumkoncentrationen till 6,4% av moderns serumkoncentration. Ett fåtal möjliga biverkningar hos de ammade barnen har rapporterats (kolik, krampliknande episoder, irritabilitet, gråt, och nedsatt aptit). De högsta rapporterade serumkoncentrationerna har varit jämförbara med terapeutiska koncentrationer och har rapporterats hos tre barn, vilket kan betyda att risk för ackumulering kan föreligga i vissa fall; i det ena fallet [77] sågs inga negativa effekter hos barnet, hos det andra barnet [84] sågs ihållande gråt, irritabilitet, sömnsvårigheter, kräkningar och lös avföring, och i det tredje fallet utvecklades serotonergt syndrom [83]. I en studie, som var av fall-kontrolldesign (26 barn ammade av kvinnor som behandlades med fluoxetin, och 38 som ammadess av kvinnor som inte använde något läkemedel), noterades en möjlig påverkan på viktutvecklingen i den förstnämnda barngruppen [80]. Metodologiska problem gör dock fyndet osäkert [28].

Fluvoxamin

En studie av ammande kvinnor som behandlades med fluvoxamin har återfunnits i litteraturen [85]. Fyra kvinnor behandlades med fluvoxamin i doser av 100-150 mg/dag; inga detekterbara serumnivåer av läkemedlet återfanns hos deras barn och inga negativa effekter rapporterades. Åtta fallrapporter av totalt 10 ammande kvinnor har också återfunnits [57, 65, 86-91], utan rapporter om negativa effekter på de ammade barnen. Den högsta rapporterade viktjusterade exponeringen för det ammade barnet är 1,6%

av moderns dos [28]. Hos ett barn uppmättes dock höga plasmakoncentrationer av fluvoxamin uppmätts (45% av moderns plasmakoncentration) [91].

Paroxetin

Sju studier av sammanlagt 84 ammande kvinnor som behandlades med paroxetin har återfunnits i litteraturen [56, 66, 85, 92-95]. I dessa studier var serumkoncentrationen av paroxetin hos de ammade barnen ej detekterbara eller icke kvantifierbara. Inga negativa effekter hos barnen rapporterades. Det finns även en fallrapport som påvisat utsöndring av paroxetin i bröstmjolk [57]. Den högsta rapporterade viktjusterade exponeringen för det ammande barnet är 3,2% av moderns dos [28, 56]. I en retrospektiv studie av 42 barn som ammad av mödrar behandlade med paroxetin (uppföljningstid ca 3 månader) sågs misstänkta biverkningar hos 12%, f.f.a. insomni och rastlöshet [63]. I en fallrapport beskrivs förstoppning hos det ammade barnet [62].

SNRI

Graviditet

Senast uppdaterad 2018-08-20

Venlafaxin

Sammanfattning

För venlafaxin finns begränsade humandata avseende användning under graviditet. Tillgängligt material har ej visat någon teratogen effekt. I likhet med andra serotoninåterupptagshämmare kan utsättningsymtom förekomma hos nyfödda om venlafaxin används fram till eller strax före födseln.

Svar

För venlafaxin finns begränsade humandata avseende användning under graviditet [96-99]. Någon teratogen effekt har sammantaget inte visats utifrån tillgängligt material.

I en prospektiv kohortstudie ingick 95 barn som hade exponerats för venlafaxin in utero i tidig graviditet [11]. Andelen som hade någon missbildning var i detta material inte skiljt från barn (n=2266875) som inte hade exponerats för venlafaxin eller ett SSRI (odds ratio=1,06 [0,86-1,32]). I en annan prospektiv studie ingick 738 barn som hade exponerats in utero för venlafaxin under första trimestern [9]. Jämfört med barn födda till mödrar med depression som inte hade behandlats med antidepressiva läkemedel under första trimestern (n=14847) sågs ingen ökad risk för allvarliga missbildningar. Det fanns en något förhöjd risk för missbildningar i respirationsorganen, men detta fynd måste bekräftas i fler studier.

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 totalt 1 715 barn vars mödrar rapporterat användning av venlafaxin i tidig graviditet. Det fanns 39 barn som hade en missbildningsdiagnos (2,3%) mot 35-36 förväntade. Följande missbildningar kan nämnas: 17 barn hade något hjärtfel (12 förväntade), ett barn hade gom- eller läppgomsplatt (2 förväntade), ett barn hade någon missbildning i eller kring njurarna (2 förväntade), fem barn hade hypospadi (4 förväntat) och fyra barn hade någon kromosomdefekt (2-3 förväntat). Nio barn var intrauterint döda (6 förväntade). Vidare var 166 barn för tidigt födda (106 förväntade) och 45 barn hade låg Apgarpoäng vid 5 minuter (24 förväntade). Missbildningsfrekvensen var således normal och ingen typ av missbildning föreföll vara överrepresenterad.

I likhet med andra serotoninåterupptagshämmare (SSRI/SNRI) kan utsättningsssymtom (ex. irritabilitet, tremor, hypotoni, ihållande gråt, sugsvårigheter och sömnsvårigheter) förekomma hos nyfödda om venlafaxin används fram till eller strax före födseln [96]. Kramper finns också beskrivna hos nyfödda som exponerats för venlafaxin in utero [97]. Vissa nyfödda som exponeras för venlafaxin sent under den tredje trimestern har utvecklat komplikationer som kräver sondmatning, andningsstöd eller långvarig sjukhusvård [96]. Sådana komplikationer kan uppstå omedelbart efter förlossningen. Två fallrapporter om kramper hos barn som exponerats för venlafaxin har publicerats [100, 101].

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN) (se kapitel om SSRI). Få studier har undersökt ett samband mellan PPHN och SNRI-behandling. I en undersökning av 419 barn exponerade för SNRI under sen graviditet sågs ingen ökad risk för PPHN jämfört med 141097 icke-exponerade [51]. Det är dock för tidigt att utesluta en risk även för SNRI.

Nekrotiserande enterokolit finns beskrivet hos ett prematurt tvillingpar som exponerats för venlafaxin under hela graviditeten [99]. Sambandet med venlafaxin är oklart då nekrotiserande enterokolit är en känd komplikation av prematuritet.

Det är inte till fullo utrett huruvida antidepressiv medicinering använd under senare delen av graviditeten på ett ogynnsamt sätt kan påverka fostrets hjärnutveckling [98].

Duloxetin

Sammanfattning

Någon fosterskadande effekt av duloxetin (Cymbalta) har inte setts, men humandata är begränsade och otillräckliga för att bedöma riskerna vid användning under graviditet. Liksom vid användning av SSRI har neonatala effekter beskrivits när modern använt duloxetin mot slutet av graviditeten.

Försiktighet med användning av duloxetin under tidig graviditet kan rekommenderas, tills ytterligare erfarenhet finns.

Svar

För den kombinerade serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmaren (SNRI) duloxetin saknas adekvata data från människa för att kunna bedöma risken med användning under graviditet. Enligt produktresumén för Cymbalta har djurstudier visat reproduktionstoxikologiska effekter, dock bedöms risken för människa som okänd [102]. Standardverket "Drugs in Pregnancy and Lactation" [97] anges att djurstudier tyder på en risk för fosterskadande effekter vid doser motsvarande <10 gånger den rekommenderade dosen hos människor (60 mg/dag), men att begränsade humandata gör att man inte kan bedöma risken för fostret.

Nyligen har preliminära resultat av en prospektiv observationell multicenter kohortstudie som utvärderade foster efter exponering för duloxetin under graviditeten, publicerats [103]. I studien rapporteras utfallen av 624 graviditeter (208 kvinnor som använde duloxetin under graviditet, 208 kvinnor som använde andra antidepressiva Im, och 208 som rapporterade ingen användning av antidepressiv terapi). Frekvensen av allvarliga missbildningar var liknande bland de tre grupperna ($p = 0.992$). Förekomst av allvarliga missbildningar (dvs, klumpfot, njuragenes, hydronefros) var 1.8% bland de 165 duloxetin-exponerade levande nyfödda. De flesta kvinnor (99%) fick duloxetin före graviditeten och fortsatte behandling genom tidig graviditet ($n = 206$). 74.5% av kvinnorna avbröt behandling med duloxetin i slutet

av den första trimestern (n = 155); medan 24.5% av kvinnorna fortsatte duloxetinbehandling under hela graviditeten (n = 51).

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 totalt 294 barn vars mödrar uppgivit användning av duloxetin i tidig graviditet [98]. Sex av barnen mot sex förväntade, hade någon missbildningsdiagnos. Två barn (1-2 förväntade) hade någon hjärtmissbildning: ett barn hade dubbelt inflöde till vänster kammare, ett barn hade en ventrikelseptumdefekt och förmaksseptumdefekt. Ett barn hade en gomspalt, ett en kromosomavvikelse, ett hade polydaktyli, och ett barn hade syndaktyli. Missbildningsfrekvensen var som sagt normal, men hela 34 barn (12%) mot 18 förväntade (6%) var födda för tidigt.

Liksom vid användning av SSRI har neonatala effekter beskrivits, när modern använt duloxetin mot slutet av graviditeten [98, 104, 105]. Detta kan yttra sig som sprittighet, oro och eventuellt kramper samt andningssvårigheter. Utsättning av preparatet innan förväntad förlossning kan därför övervägas beroende på moderns behov. I ett fall beskrivet i litteraturen stod modern på 90 mg duloxetin per dag i samband med förlossningen [104]. Barnet var vid nedkomst blått, hade dålig syresättning och Apgar-värden på 7 och 9. Barnets vårdades på intensivavdelning med syrgas under några dagar. Senare uppstod även skakningar och plötsliga, ryckiga rörelser. Barnet följdes upp vid två års ålder och var då friskt med normal utveckling. I ett annat fall stod modern på 90 mg duloxetin, samt 100 mg lamotrigin och 800 mg quetiapin per dag [105]. Barnet krävdes långvarig inläggning på sjukhus på grund av tremor, sprittighet, ökad muskeltonus, takypné, dåligt födointag, och kraftig viktnedgång efter födseln, som bedömdes som neonatal abstinenssymtom från duloxetin. Barnet följdes upp vid tre års ålder och var då friskt med normal utveckling.

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN) (se kapitel om SSRI). Få studier har undersökt ett samband mellan PPHN och SNRI-behandling. I en undersökning av 419 barn exponerade för SNRI under sen graviditet sågs ingen ökad risk för PPHN jämfört med 141097 icke-exponerade [51]. Det är dock för tidigt att utesluta en risk även för SNRI.

Det har inte till fullo utretts om antidepressiv medicinering under graviditeten kan påverka fostrets hjärnutveckling på ett ogynnsamt sätt [98].

Försiktighet med användning av duloxetin under tidig graviditet kan rekommenderas, tills ytterligare erfarenhet finns.

Amning

Senast uppdaterad 2018-08-20

Venlafaxin

Sammanfattning

Risken för ett friskt fullgånget barn bedöms vara låg vid terapeutiska doser men höga koncentrationer av venlafaxins aktiva metabolit har uppmätts hos några ammade barn. Höga koncentrationer av venlafaxins aktiva metabolit har dock uppmätts hos några ammade barn.

Svar

Venlafaxin och dess aktiva metabolit O-desmetylvenlafaxin (ODV) passerar över i bröstmjolk. Enligt de fallrapporter som refereras i databasen LactMed får barnet i sig 3,5-11,8% av moderns viktjusterade dos, där metaboliten ODV står för huvuddelen [60]. I en studie hos åtta barn till mödrar behandlade med venlafaxin för post partum-depression beräknades barnets dos av ODV till 3,5-6,2% av moderns

viktjusterade dos [106]. De plasmanivåer som uppmätts hos ammade barn till mödrar behandlade med venlafaxin är 0-9 µg/L för venlafaxin och 3-243 µg/L för ODV [60, 106].

Enligt FASS har symtom som gråt, irritabilitet och onormalt sömnmönster rapporterats hos ammade barn [96]. Det anges också att symtom som motsvarar de vid utsättning av venlafaxin har rapporterats även efter att amningen har avslutats. Hos de 35 barn exponerade för venlafaxin i bröstmjölken som beskrivs i databasen LactMed har dock inga biverkningar noterats [60]. Barnens viktkurvor och mentala och psykomotoriska utveckling har varit normal. De flesta fallrapporterna gäller dock små barn, och långtidsuppföljning saknas.

Janusinfo bedömer att risken för ett ammat barn om modern behandlas med venlafaxin är låg vid terapeutiska doser men att höga koncentrationer av ODV har uppmätts hos några barn [107]. De rekommenderar att ammade barn observeras med avseende på biverkningar (såsom sederig), och att koncentrationsbestämning hos barnet övervägs.

Duloxetin

Sammanfattning

Risken för ett fullgånget friskt barn är troligen låg vid terapeutiska doser, men kliniska data är bristfälliga.

Svar

För duloxetin finns mycket begränsad information när det gäller passage över i bröstmjölken. Hos sex kvinnor som stod på duloxetin 40 mg två gånger dagligen och där minst 12 veckor förflutit efter partus, detekterades låga nivåer i mjölken [60, 108]. 3,6-15 mikrogram per dygn utsöndrades i mjölken, vilket motsvarande en dos om maximalt 0,25% av moderns. Hos två kvinnor som tog 60 mg duloxetin per dygn beräknades att barnet fick i sig 0,4-0,81% av moderns viktjusterade dos [109, 110].

Plasmahalter har mätts hos två barn [60, 109, 111]. Ett barn som ammadades (det framgår inte i vilken utsträckning) av en mor behandlad med 60 mg duloxetin dagligen, hade vid 18 dagars ålder en plasmakoncentration motsvarande 0,82% av moderns. Hos ett annat 32 dagar gammalt helammat barn vars moder stod på 60 mg duloxetin var duloxetinkoncentrationen odetekterbart. Barnen uppvisade inga tecken till negativa effekter.

Källan "Läkemedel och amning" bedömer att "Risken för ett fullgånget friskt barn är troligen låg vid terapeutiska doser, men kliniska data är bristfälliga" [107].

Tricykliska antidepressiva

Graviditet

Senast uppdaterad 2018-08-20

Sammanfattning

Studier av användning av tricykliska och tetracykliska antidepressiva under graviditet har inte kunnat bekräfta någon ökad risk för missbildningar. Enda undantaget utgör klomipramin där enstaka studier rapporterat en liten, men statistiskt signifikant ökning av hjärtmissbildningar. Om möjligt bör därför klomipramin undvikas i tidig graviditet.

Svar

Studier av användning av tricykliska och tetracykliska antidepressiva under graviditet har inte kunnat bekräfta någon ökad risk för missbildningar [9, 10, 112-115]. Undantaget utgör klomipramin där enstaka studier rapporterat en liten, men statistiskt signifikant ökning av hjärtmissbildningar [116]. Om möjligt bör därför klomipramin undvikas i tidig graviditet. En studie rapporterade en ökad risk för missbildningar i ögon, öron, ansikte/hals samt gastrointestinalkanalen, men fyndet måste bekräftas i andra studier [9]. Mest data är tillgängliga för klomipramin, följt av amitriptylin. Erfarenheten av nortriptylin är begränsad.

Liksom för SSRI och SNRI har studier visat att barn födda av kvinnor som i sen graviditet använt tricykliska antidepressiva har en något ökad förekomst av olika neonatala symptom som respirationsproblem och tecken på neurologisk påverkan, till exempel kramper, irritabilitet och uppfödningsproblem [98, 117]. Dessa tycks i regel relativt snabbt försvinna men kan resultera i neonatalvård. För tricykliska antidepressiva finns även urinretention hos de nyfödda barnen rapporterat.

När det gäller eventuella risker för barnets utveckling på lång sikt, finns endast ett fåtal systematiska studier. Dessa visar inte någon effekt på barnets kognitiva utveckling [98, 118].

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2017-04-01 totalt 2248 barn vars mödrar rapporterat användning av tri- eller tetracykliska antidepressiva i tidig graviditet. Av barnen hade 59 (mot 46 förväntade) en missbildningsdiagnos. Missbildningsfrekvensen är alltså något, men inte signifikant, förhöjd. Det fanns 23 barn (mot 16 förväntade) som hade något hjärtfel och 16 barn (10 förväntade) med någon skelettmissbildning, men av dem var 8 lindriga (fotfelställningar). Övriga skelettmissbildningar var inte överrepresenterade.

Det fanns 2012-08-25 totalt 629 barn vars mödrar uppgivit användning av amitriptylin i tidig graviditet. Av dessa hade 14 någon missbildningsdiagnos mot 13 förväntade. Missbildningsfrekvensen var således inte ökad. I samma register fanns 2012-08-25 totalt 1280 barn vars mödrar rapporterat användning av klomipramin. Av dessa hade 40 barn (3,1%) någon missbildningsdiagnos mot 26-27 förväntade (2,1%). Missbildningsfrekvensen var således signifikant förhöjd. Det fanns 16 barn som hade en hjärtfelsdiagnos (9 förväntade) och två barn hade en extremitetsreduktion. Det fanns 2013-12-31 totalt 47 barn vars mödrar uppgivit användning av nortriptylin i tidig graviditet. Inget av barnen hade någon missbildningsdiagnos.

Amning

Senast uppdaterad 2018-08-20

Klomipramin

Sammanfattning

Exponeringen för klomipramin via bröstmjölken tycks vara liten och inga negativa effekter hos ammade barn har beskrivits. Erfarenheten är dock begränsad. Klomipramin är troligen kompatibelt med amning.

Svar

Klomipramin passerar över i bröstmjolk. Den högsta uppskattade barndosen via bröstmjölken är 3,9% av moderns viktjusterade dygnsdos, utifrån de mätningar som gjorts på bröstmjolk [107, 119]. Uppgifter om plasmanivåer hos ett fåtal ammade barn återfinns i källan LactMed. Låga till odetekterbara nivåer av klomipramin och dess aktiva metabolit sågs hos fyra ammade barn (moderns doser var 75-125 mg klomipramin) [120]. Högre nivåer sågs hos ett barn vars moder tog 150 mg klomipramin, men det hade också exponerats in utero och dag 10, 14 och 35 efter förlossningen uppmättes sjunkande nivåer på 45,

24 respektive 10 mikrogram/liter av klomipramin i serum [121]. Inga negativa effekter beskrivs hos dessa barn. I övrigt återfinns mycket begränsat med information om effekter av klomipramin på ammade barn vid litteratursökning. Uppföljning under 1-3 år av en grupp av 20 ammade barn vars mödrar tog tricykliska antidepressiva (TCA) fann inga negativa effekter på tillväxt eller utveckling [60]. I en studie ingick två mödrar som tog 100 mg respektive 75-125 mg klomipramin per dag under amning, utan rapporterade negativa effekter. Ytterligare 25 barn, vars mödrar stod på TCA (inkl några på klomipramin) under graviditet och amning, uppvisade normala resultat avseende tillväxt och utveckling vid uppföljning mellan 15 och 71 månaders ålder.

Källan om amning och läkemedel via Janusinfo bedömer att risken för ett ammat barn om modern behandlas med klomipramin är måttlig [107]. WHO klassar klomipramin som kompatibelt med amning [99]. Källan LactMed anger att begränsade data indikerar att klomipramin är acceptabelt under amning [60]. American Academy of Pediatrics klassar klomipramin som ett läkemedel där effekten på ammade barn är okänd "but may be of concern" [99].

Amitriptylin

Sammanfattning

Exponeringen för amitriptylin via bröstmjölken tycks vara liten och inga negativa effekter hos ammade barn har beskrivits. Erfarenheten är dock begränsad. Amitriptylin är troligen kompatibelt med amning.

Svar

Baserat på data från 6 lakterande kvinnor som stod på 75-175 mg amitriptylin passerar amitriptylin och dess aktiva metabolit över i låg grad i bröstmjolk [60]. Baserat på data från sex kvinnor kan den relativa barndosen beräknas upp till 1,36% [107]. Plasmanivån av amitriptylin var inte detekterbar hos fyra ammade barn, vars mödrar använt 75-175 mg amitriptylin dagligen. Hos ett ammat barn vars mor tog 100 mg amitriptylin dagligen uppmättes en plasmanivå på 7,5 mikrogram/l [60].

Enligt källan LactMed har minst 23 barn som exponerats för amitriptylin via bröstmjolk (maternella doser 75-175 mg dagligen) beskrivits i litteraturen utan negativa effekter [60]. Man hänvisar till en uppföljning under 1-3 år av 20 barn som exponerades för tricykliska antidepressiva under amning i vilken man inte såg några negativa effekter på tillväxt och utveckling. I en annan studie inkluderades 25 barn som exponerades för tricykliska antidepressiva (18 amitriptylin) under graviditet och amning. Barnen undersöktes vid 15 och 71 månaders ålder och hade normal tillväxt och utveckling. En annan uppföljning upp till 30 månaders ålder inkluderade 2 barn som exponerades för amitriptylin under amning [119]. Ett av dessa barn hade hela uppföljningstiden låga poäng enligt Bayleyskalan för mental och psykomotorisk utveckling, men man uppger att det gränsade till lågt redan innan modern startade sin medicinering. Barnet hade också låga poäng på ett neurologiskt test (Amiel-Tison). Barnet var något hypotont före och under den läkemedelsexponerade amningen men hade inga sugproblem och viktuppgången var normal. I en fallrapport beskrivs matningssvårigheter och uttalad sederig hos ett ammat barn där modern behandlades med amitriptylin 10 mg/dag [122].

Källan om amning och läkemedel via Janusinfo bedömer att risken för ett ammat barn om modern behandlas med klomipramin är måttlig [107]. Enligt ett standardverk för läkemedel vid graviditet och amning klassar American Academy of Pediatrics amitriptylin som ett läkemedel vars effekt på ett ammat barn är okänd men som kan innebära en risk ("may be of concern") [97, 99].

Nortriptylin

Sammanfattning

Exponeringen för nortriptylin via bröstmjölken tycks vara liten och inga negativa effekter hos ammade barn har beskrivits. Erfarenheten är dock begränsad. Nortriptylin är troligen kompatibelt med amning.

Svar

Nortriptylin passerar över till bröstmjolk i låg grad [60, 107]. Barndosen uppskattas till högst ca 2,9% av moderns viktjusterade dygnsdos [107]. Ej detekterbara eller i ett fall låg plasmakoncentration av läkemedlet uppmättes hos fem ammade barn. Totalt 44 barn som ammas av mödrar som behandlats med nortriptylin uppvisade inga synbara negativa effekter [60]. Sammanlagt 27 av dessa barn följdes mellan 15-71 månader och befanns ha normal tillväxt och utveckling. Källan om amning och läkemedel via Janusinfo bedömer att risken för ett ammat barn om modern behandlas med nortriptylin är låg [60].

Tetracykliska antidepressiva

Graviditet

Senast uppdaterat 2018-08-20

Mirtazapin

Sammanfattning

Tillgängliga data tyder inte på att mirtazapin under tidig graviditet skulle orsaka missbildningar, men data är begränsade. I likhet med andra antidepressiva läkemedel kan förvänta sig utsättningsymtom hos det nyfödda barnet om exponering skett i sen graviditet.

Svar

Erfarenheten av behandling med mirtazapin vid graviditet hos människa är mycket begränsad. I det svenska Medicinska födeleregistret fanns 2012-08-25 uppgift om 602 barn vars mödrar uppgivit användning av mirtazapin i tidig graviditet [123]. Av dem hade 16 någon missbildningsdiagnos mot 12-13 förväntade. Missbildningsfrekvensen var således något, men inte anmärkningsvärt hög, och det fanns ingen grupp som föreföll vara överrepresenterad.

I en kohortstudie som generellt undersökte säkerhetsprofilen av mirtazapin beskrivs kortfattat utfallet av 40 graviditeter där exponering för mirtazapin skett under den första trimestern [124]. Utfallen inkluderade åtta missfall, åtta elektiva aborter, samt fyra fall av för tidig födsel. Ett barn hade öppetstående ductus arteriosus. I en annan kohortstudie som undersökte risken för fosterskadande effekt av mirtazapin vid exponering under första trimestern ingick 104 kvinnor [125]. Dessa matchades med kontroller utan depression och som ej exponerades för kända fosterskadande läkemedel, samt med kontroller som erhöll andra antidepressiva läkemedel. Inga skillnader mellan grupperna förelåg beträffande allvarliga missbildningar, missfall eller födelsevikt. Exponering för mirtazapin (13%) liksom andra antidepressiva läkemedel (10%) var dock associerad med en högre risk för för tidig födsel jämfört med ingen exponering (2%). I en tredje kohortstudie där man studerade utfallet efter in utero exponering av olika antidepressiva (mirtazapin, bupropion, citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon, paroxetin, sertralin, trazodon, venlafaxin) sågs generellt ingen ökad risk för missbildningar [97]. Bland de 68 barn som exponerats för mirtazapin under graviditeten sågs ett fall av trakeomalaci och ett fall av vesikoureteral reflux. I en fjärde kohortstudie jämfördes förekomsten av missbildning hos 357 barn exponerade för mirtazapin under första trimestern med lika många barn som hade exponerats för

SSRI [126]. En lika stor jämförelsegrupp av barn som inte hade exponerats för något känt teratogent läkemedel eller SSRI ingick också. I denna studie sågs ingen skillnad i förekomsten av missbildningar mellan de olika grupperna. I en annan fallserie av 26 barn där exponering för mirtazapin skett under första trimestern observerades inga missbildningar [127].

Mirtazapin är liksom andra antidepressiva läkemedel associerad med utsättningssymtom hos det nyfödda barnet om exponering skett i sen graviditet [127]; sådana effekter kan innefatta tremor, kramper, slöhet, andnings-, och cirkulationspåverkan. Övergående hypotermi efter exponering för mirtazapin under hela graviditeten har beskrivits hos ett tvillingpar [128].

Ett samband mellan användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, och persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN) diskuteras. Inga studier har undersökt sambandet mellan PPHN och mirtazapinbehandling, men baserat på verkningsmekanismen kan en potentiell risk inte uteslutas för mirtazapin.

När det gäller eventuella risker för påverkan på barnets utveckling på lång sikt, saknas det både fallbeskrivningar och studier [123].

Mianserin

Sammanfattning

Erfarenheten är otillräcklig för att kunna bedöma den eventuella effekten på fostret av mianserin. I likhet med andra antidepressiva läkemedel kan förvänta sig utsättningssymtom hos det nyfödda barnet om exponering skett i sen graviditet.

Svar

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 totalt 136 barn vars mödrar uppgivit användning av mianserin i tidig graviditet [123]. Ett barn (3 förväntade) hade en missbildningsdiagnos – en läppgomspalt. Missbildningsfrekvensen var således inte förhöjd.

I en kohortstudie där 48 barn exponerade in utero för mianserin under första trimestern ingick sågs ett fall av missbildning, vilket inte skiljde sig från det förväntade antalet [113].

När det gäller eventuell påverkan på barnets utveckling på lång sikt, saknas studier för mianserin.

Amning

Senast uppdaterad 2018-08-20

Mirtazapin

Sammanfattning

Det föreligger mycket begränsat med data avseende mirtazapin och amning. Baserat på data från 11 ammande kvinnor tycks dygnsdoser upp till 120 mg ge låga nivåer i bröstmjolk. Hos ett ammat barn har en plasmakoncentration motsvarande 30% av moderns uppmätts. Om barnet ammas bör det observeras med avseende på biverkningar.

Svar

Det föreligger mycket begränsat med data avseende mirtazapin och amning. Mirtazapin passerar över till bröstmjolk [129]. Baserat på data från 11 ammande kvinnor med dygnsdoser upp till 120 mg har den

totala barndosen (moderssubstans + metabolit) beräknats till 0,7-5,8% av moderns viktjusterade dos [97, 107]. I huvudsak har låga eller ej detekterbara nivåer påvisats hos ammade barn. Hos ett 2 månader gammalt ammat barn som också exponerats för mirtazapin under graviditet noterade modern högre födelsevikt jämfört med tre äldre syskon, snabbare viktuppgång och möjliga symtom på ökad trötthet eftersom det sov hela natten vid 2 månaders ålder. Hos barnet uppmättes en plasmakoncentration på 10 ng/ml vilket motsvarade ca 30% av moderns koncentration [130]. Författarna till fallet noterar att barnets snabbare viktuppgång och möjliga trötthetssymtom inte nödvändigtvis behövde ha ett samband med mirtazapin. I övrigt noterades inga negativa effekter hos de totalt 54 ammade barn som finns beskrivna i litteraturen [60, 107]. Enligt en tidigare utredning av läkemedelsinformationscentralen i Stockholm har ett fall av misstänkt biverkning i samband med amning rapporterats till läkemedelsföretaget [131]. I detta fall var det ett nio månader gammalt ammat barn som uppvisade illamående, diarré och kräkning sex dagar efter att modern började med mirtazapin 15 mg/dag.

Både källan Lactmed och Janusinfo bedömer att risken för ett ammat barn är låg om modern behandlas med mirtazapin [60, 107].

Mianserin

Sammanfattning

Risken för ett friskt fullgånget barn bedöms vara låg vid terapeutiska doser, men kliniska data är bristfälliga.

Svar

Mianserin passerar över till bröstmjolk i låg grad. Baserat på data från två kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till <2% [60, 132]. Icke detekterbara koncentrationer mättes hos ett barn. Inga negativa effekter har rapporterats hos två ammade barn.

Källan Janusinfo bedömer risken för ett fullgånget barn som låg vid terapeutiska data [107]. Källan Lactmed anger att biverkningar hos ett ammat barn inte förväntas, men att barnet noggrant bör monitoreras [60].

Övriga antidepressiva medel

Graviditet

Senast uppdaterat 2018-08-21

Vortioxetin

Sammanfattning

Vortioxetin är ett relativt nytt läkemedel och dokumentation rörande användning under graviditet är i nuläget så bristfällig att man inte kan göra en riskvärdering.

Svar

Inga uppgifter om användning av vortioxetin under graviditet har återfunnits i litteraturen [97, 123, 133].

Bupropion

Sammanfattning

Bupropion bör tills vidare undvikas under tidig graviditet eftersom erfarenheten är begränsad. Det finns en misstanke om en något ökad risk för hjärtmissbildningar, men signalen är inte bekräftad.

Svar

Källan Läkemedel och fosterpåverkan rekommenderar att bupropion tills vidare bör undvikas under tidig graviditet eftersom erfarenheten är begränsad [123]. I en studie undersöktes 105 nyfödda exponerade för bupropion – ingen hade någon missbildning [134]. I ytterligare en ingick 105 exponerade, vilka jämfördes med 928 kontroller [135]. Ingen ökad risk för missbildningar observerades. I tre fall-kontrollstudier påvisades en viss riskökning för hjärtmissbildningar [136-138], men resultaten har inte reproducerats i en annan undersökning [139].

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 totalt 99 fall med exponering för bupropion [123]. Två barn hade någon missbildningsdiagnos mot 1-2 förväntade. Ett av barnen hade en ventrikelseptumdefekt och ett ospecificerat hjärtfel samt hypospadi. Missbildningsfrekvensen var således inte ökad.

Agomelatin

Sammanfattning

Agomelatin är ett relativt nytt läkemedel och dokumentation rörande användning under graviditet är i nuläget så bristfällig att man inte kan göra en riskvärdering.

Svar

Inga uppgifter om användning av vortioxetin under graviditet har återfunnits i litteraturen [97, 123, 133].

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 endast fyra fall med denna exponering [123]. Två av barnen hade någon missbildningsdiagnos: ett barn hade en förmaksseptumdefekt och ett barn en pes ekvinovarus.

Amning

Senast uppdaterat 2018-08-21

Vortioxetin

Sammanfattning

Vortioxetin är ett relativt nytt läkemedel och dokumentation rörande användning vid amning är i nuläget så bristfällig att man inte kan göra en riskvärdering.

Svar

Inga uppgifter om användning av vortioxetin vid amning har återfunnits i litteraturen [60, 97, 107, 133].

Bupropion

Sammanfattning

Bupropion bör så långt det är möjligt undvikas vid amning pga den möjliga risken för kramper hos barnet.

Svar

Bupropion passerar över till bröstmjolk i låg grad. Baserat på data från 15 kvinnor kan den relativa barndosen av bupropion och dess aktiva metaboliter beräknas till maximalt 2% [140-142]. Några plasmakoncentrationer har inte kunnat uppmätas hos de tre barn där koncentrationsbestämning gjorts [140, 143]. Ett prematurt barn hade hög koncentration i urin, medan tre fullgångna barn hade icke-detekterbara koncentrationer [142]. Inga negativa effekter har rapporterats hos två ammade barn [144]. Sedation (1 fall) och kramper (2 fall) finns rapporterat hos barn som ammas av bupropionbehandlad mamma [145-148].

Källan Läkemedel och amning avråder från behandling med bupropion vid amning pga den möjliga risken för kramper hos barnet [107]. Källan LactMed bedömer dock att bupropion kan användas om modern är i behov av det, men att ett annat läkemedel kan vara att föredra [60].

Agomelatin

Sammanfattning

Agomelatin doseras en gång per dygn före sänggående. Agomelatins korta halveringstid innebär att risken för barnet bedöms vara låg, under förutsättning att minst 4 timmar förflutit från dosintag till amning.

Svar

Agomelatin passerar över till bröstmjolk i låg grad. Baserat på data från en kvinna kan den relativa barndosen beräknas till <1% [149]. Kliniska data saknas [60, 97, 107]. Källan Läkemedel och amning bedömer att agomelatins korta halveringstid gör att risken för barnet bedöms vara låg, under förutsättning att minst 4 timmar förflutit från dosintag till amning [107].

Melatonin

Graviditet

Senast uppdaterat 2018-08-21

Sammanfattning

Data är otillräckliga för att bedöma eventuella risker av melatonin för fostret.

Svar

Melatonin är ett kroppseget ämne och det pågår en diskussion i litteraturen om dess betydelse för reproduktion och eventuella effekter av att tillföra melatonin vid assisterad befruktning [150]. Det saknas adekvata data från tillförsel av exogen melatonin under graviditet för att bedöma eventuella risker för fostret [133].

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 totalt 28 barn vars mödrar uppgivit användning av melatonin i tidig graviditet [123]. Inget av barnen hade någon missbildning.

Källan Janusinfos bedömning är att det inte borde föreligga någon betydande riskökning för fosterskador vid exponering för melatonin under graviditet [123].

Amning

Senast uppdaterat 2018-08-21

Sammanfattning

Risken för ett ammande barn är troligen låg vid enstaka doser.

Svar

Melatonin förekommer naturligt i bröstmjolk [151], men dokumentation kring amning vid behandling med exogent tillfört melatonin saknas. Risken för barnet bedöms enligt källorna Läkemedel [107] och amning samt LactMed [60] vara låg vid enstaka doser.

Neuroleptika

Graviditet

Alimemazin

Senast uppdaterad 2018-08-21

Sammanfattning

Erfarenheterna av alimemazin i tidig graviditet är begränsade men inga hållpunkter för en fosterskadande effekt finns. Alimemazin bör inte användas under sista trimestern då risk för neurologisk påverkan på barnet inte kan uteslutas.

Svar

Erfarenheten av exponering för alimemazin under graviditet är begränsad. Inga publicerade undersökningar har återfunnits i litteraturen [97, 133].

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2013-12-31 totalt 289 barn vars mödrar uppgivit användning av alimemazin i tidig graviditet [123]. Fem barn hade missbildningsdiagnoser mot sex förväntade. Missbildningsfrekvensen var alltså helt normal.

Källan Läkemedel och fosterpåverkan bedömer att alimemazin under den sista trimestern endast bör ges på strikt indikation [123]. Givna i hög dos under den sista trimestern har andra neuroleptika som klorpromazin och flufenazin givit upphov till långvarig men övergående neurologisk påverkan av extrapyramidal natur hos barnet. Det kan inte uteslutas att dessa egenskaper finns hos samtliga substanser med dopaminreceptorblockerande förmåga.

Aripiprazol

Senast uppdaterad 2018-08-21

Sammanfattning

Behandling med aripiprazol bör, om möjligt, undvikas under graviditet då erfarenhet av sådan behandling är liten. Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge övergående utsättningssymtom hos barnet, som agitation och såväl hyper- som hypotoni. Under senare delen av graviditeten, bör därför dosen hållas så låg som möjligt.

Svar

I en fall-kontrollstudie av 86 barn som exponerats för aripiprazol i tidig graviditet observerades ingen ökad risk för missbildningar jämfört med 172 icke-exponerade [152]. Det finns även ett antal fallrapporter om totalt åtta barn som exponerats för aripiprazol in utero [97]. Inget av barnen hade någon missbildning.

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 totalt 31 barn vars mödrar uppgivit användning av aripiprazol i tidig graviditet [123]. Ett barn hade någon missbildning (0-1 förväntat): barnet hade en gomspalt.

Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge biverkningar hos barnet som övergående utsättningssymtom, t.ex. agitation, hyper- och hypotoni samt extrapyramidala effekter [123, 153]. Den neurologiska påverkan är övergående men kan vara långvarig efter hög dosering. Behov av observation på BB eller kontakt med BVC/barnläkare kan ibland behövas. När det gäller eventuell påverkan på barnens utveckling på längre sikt saknas kunskap.

Källorna Läkemedel och fosterpåverkan samt Drugs in pregnancy and lactation bedömer att behandling med aripiprazol om möjligt bör undvikas pga den begränsade erfarenheten [97, 123].

Klozapin

Senast uppdaterad 2018-08-21

Sammanfattning

Behandling med klozapin bör, om möjligt, undvikas under graviditet då erfarenheten av sådan behandling är liten. Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge övergående utsättningssymtom hos barnet, som agitation och såväl hyper- som hypotoni. Under senare delen av graviditeten, bör därför dosen hållas så låg som möjligt.

Svar

Erfarenheten av användning av klozapin under graviditet är begränsad. Totalt 21 fall av exponering för klozapin in utero finns beskrivna i litteraturen [97, 154]. Ett av barnen hade någon missbildning (ljumskbräck och kryptorkidism). I en fall-kontrollstudie undersöktes förekomsten av missbildningar hos barn exponerade för olika antipsykotika under graviditeten jämfört med icke-exponerade [155]. Av dessa hade sex barn exponerats för klozapin, av vilka inget hade någon missbildning.

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 totalt 30 barn vars mödrar rapporterat användning av klozapin i tidig graviditet [123]. Ett barn hade ektopisk anus.

Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge biverkningar hos barnet som övergående utsättningssymtom, t.ex. agitation, hyper- och hypotoni samt extrapyramidala effekter [123, 153]. Den neurologiska påverkan är övergående men kan vara långvarig efter hög dosering. Behov av observation på BB eller kontakt med BVC/barnläkare kan ibland behövas. När det gäller eventuell påverkan på barnens utveckling på längre sikt saknas kunskap.

Källan Läkemedel och fosterpåverkan bedömer att behandling med klozapin om möjligt bör undvikas under graviditet då erfarenheten av sådan behandling är liten [123]. I standardverket Drugs in pregnancy and lactation gör man bedömningen att fördelen med behandling med klozapin, om det ges vid svår psykisk sjukdom, sannolikt är större än den möjliga risken för fostret [97].

Olanzapin

Senast uppdaterad 2018-08-21

Sammanfattning

Det finns inga hållpunkter för en fosterskadande effekt av olanzapin, men erfarenheten är fortfarande begränsad. Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge övergående utsättningssymtom hos barnet, som agitation och såväl hyper- som hypotoni. Under senare delen av graviditeten, bör därför dosen hållas så låg som möjligt.

Svar

I en fall-kontrollstudie undersöktes förekomsten av missbildningar hos barn exponerade för olika antipsykotika under graviditeten jämfört med icke-exponerade [155]. Av dessa hade 60 barn exponerats för olanzapin. Ingen skillnad i förekomst av missbildningar noterades. I en prospektiv fallserie av 610 graviditeter där modern hade behandlats med olanzapin noterades missbildningar hos 4,4% av barnen, vilket inte var skilt från historiska populationskontroller [156]. I en annan fallserie av 18 graviditeter noterades ett fall av myelomeningocele [157]. I ytterligare en fallserie av 3 graviditeter sågs inga missbildningar [158], och inte heller i en annan av 6 graviditeter [159].

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 totalt 214 barn vars mödrar rapporterat användning av olanzapin i tidig graviditet. Två av barnen hade någon missbildning (4-5 förväntade).

Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge biverkningar hos barnet som övergående utsättningssymtom, t.ex. agitation, hyper- och hypotoni samt extrapyramidala effekter [123, 153]. Den neurologiska påverkan är övergående men kan vara långvarig efter hög dosering. Behov av observation på BB eller kontakt med BVC/barnläkare kan ibland behövas. När det gäller eventuell påverkan på barnens utveckling på längre sikt saknas kunskap.

Källan Läkemedel och fosterpåverkan gör ingen bedömning av användningen av olanzapin under graviditet utan hänvisar till att behandling bör ske i samråd med specialist [123]. I standardverket *Drugs in pregnancy and lactation* gör man bedömningen att fördelen med behandling med olanzapin, om det ges vid svår psykisk sjukdom, sannolikt är större än den möjliga risken för fostret [97].

Risperidon

Senast uppdaterad 2018-08-21

Sammanfattning

Behandling med risperidon under graviditet bör, om möjligt, undvikas då erfarenheten av sådan användning är ringa. Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge övergående utsättningssymtom hos barnet, som agitation och såväl hyper- som hypotoni. Under senare delen av graviditeten, bör därför dosen hållas så låg som möjligt.

Svar

Erfarenheten av användning av risperidon under graviditet är begränsad. I en fall-kontrollstudie undersöktes förekomsten av missbildningar hos barn exponerade för olika antipsykotika under graviditeten jämfört med icke-exponerade [155]. Av dessa hade 49 barn exponerats för risperidon. Det var ingen skillnad i förekomst av missbildningar mellan denna grupp och icke-exponerade. I en annan fall-kontrollstudie av 68 barn exponerade för risperidon in utero sågs ingen skillnad jämfört med historiska kontroller [160].

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 totalt 93 barn vars mödrar rapporterat användning av risperidon i tidig graviditet [123]. Tre barn hade någon missbildningsdiagnos mot 2 förväntade.

Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge biverkningar hos barnet som övergående utsättningssymtom, t.ex. agitation, hyper- och hypotoni samt extrapyramidala effekter [123, 153]. Den neurologiska påverkan är övergående men kan vara långvarig efter hög dosering. Behov av observation på BB eller kontakt med BVC/barnläkare kan ibland behövas. När det gäller eventuell påverkan på barnens utveckling på längre sikt saknas kunskap.

Källan Läkemedel och fosterpåverkan bedömer att behandling med risperidon om möjligt bör undvikas under graviditet då erfarenheten av sådan behandling är liten [123]. I standardverket Drugs in pregnancy and lactation gör man bedömningen att fördelen med behandling med risperidon, om det ges vid svår psykisk sjukdom, sannolikt är större än den möjliga risken för fostret [97].

Paliperidon

Senast uppdaterat 2018-08-21

Sammanfattning

Behandling med paliperidon under graviditet bör, om möjligt, undvikas då erfarenheten av sådan användning är obetydlig. Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge övergående utsättningssymtom hos barnet, som agitation och såväl hyper- som hypotoni. Under senare delen av graviditeten, bör därför dosen hållas så låg som möjligt.

Svar

Paliperidon är den aktiva metaboliten av risperidon. Erfarenheter av användning under graviditet är mycket begränsade och inga epidemiologiska data har återfunnits i litteraturen. I det svenska Medicinska Födelseregistret finns inget barn vars mödrar rapporterat användning av paliperidon i tidig graviditet.

Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge biverkningar hos barnet som övergående utsättningssymtom, t.ex. agitation, hyper- och hypotoni samt extrapyramidala effekter [123, 153]. Den neurologiska påverkan är övergående men kan vara långvarig efter hög dosering. Behov av observation på BB eller kontakt med BVC/barnläkare kan ibland behövas. När det gäller eventuell påverkan på barnens utveckling på längre sikt saknas kunskap.

Quetiapin

Senast uppdaterat 2018-08-21

Sammanfattning

Behandling med risperidon under graviditet bör, om möjligt, undvikas då erfarenheten av sådan användning är ringa. Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge övergående utsättningssymtom hos barnet, som agitation och såväl hyper- som hypotoni. Under senare delen av graviditeten, bör därför dosen hållas så låg som möjligt.

Svar

I en fall-kontrollstudie undersöktes förekomsten av missbildningar hos barn exponerade för olika antipsykotika under graviditeten jämfört med icke-exponerade [155]. Av dessa hade 36 barn exponerats för quetiapin. Det var ingen skillnad i förekomst av missbildningar mellan denna grupp och icke-exponerade. I en fallserie av 2 graviditeter sågs inga missbildningar [159]. I en annan fall-kontrollstudie

ingick 155 barn som hade exponerats för quetiapin [161]. Jämfört med 210 kontroller med psykiatriska sjukdomar som inte exponerats för atypiska neuroleptika (men med andra psykofarmaka). Ingen skillnad sågs beträffande förekomsten av allvarliga missbildningar.

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 totalt 80 barn vars mödrar rapporterat användning av quetiapin i tidig graviditet [123]. Två av barnen hade någon missbildning (1-2 förväntat).

Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge biverkningar hos barnet som övergående utsättningsymtom, t.ex. agitation, hyper- och hypotoni samt extrapyramidala effekter [123, 153]. Den neurologiska påverkan är övergående men kan vara långvarig efter hög dosering. Behov av observation på BB eller kontakt med BVC/barnläkare kan ibland behövas. När det gäller eventuell påverkan på barnens utveckling på längre sikt saknas kunskap.

Källan Läkemedel och fosterpåverkan gör ingen bedömning av användningen av quetiapin under graviditet utan hänvisar till att behandling bör ske i samråd med specialist [123]. I standardverket Drugs in pregnancy and lactation gör man bedömningen att fördelen med behandling med quetiapin, om det ges vid svår psykisk sjukdom, sannolikt är större än den möjliga risken för fostret [97].

Prometazin

Senast uppdaterad 2018-08-22

Sammanfattning

Prometazin kan utan risk användas även i tidig graviditet.

Svar

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2013-12-31 totalt 24654 barn vars mödrar uppgivit användning av prometazin i tidig graviditet [123]. Av barnen hade 491 barn någon missbildningsdiagnos (2,0%) mot 515 förväntade. Frekvensen missbildningar är således mycket nära det förväntade och det förelåg inte heller någon överrepresentation av någon speciell missbildning. Flera publicerade studier av detta material har inte påvisat någon ökad risk för missbildningar av prometazin.

I ytterligare en fall-kontrollstudie jämfördes exponeringen för prometazin hos 22843 barn som hade fötts med missbildningar med andelen exponerade hos 38151 barn utan missbildningar [162]. Andelen (ca 16%) var densamma i båda grupperna, vilket således inte talar för någon teratogen effekt av prometazin. I en annan undersökning av 1197 barn exponerade för prometazin under första trimestern sågs ingen ökad risk jämfört med ca 229000 kontroller [97].

Hydroxizin

Senast uppdaterad 2018-08-22

Sammanfattning

Tillgängliga data talar emot en fosterskadande effekt. Hydroxizin omvandlas till ca 45% till cetirizin, som i det svenska Medicinska födelseregistret har associerats med en möjligt ökad förekomst av missbildningar i och kring njurarna. Hydroxizin bör därför så långt det är möjligt undvikas under graviditet tills mer data föreligger.

Svar

I en undersökning av 828 barn exponerade för hydroxizin under första trimestern sågs ingen ökad risk jämfört med ca 229000 kontroller [163]. I en mindre studie av 53 barn som exponerats i tidig graviditet

sågs ingen skillnad i förekomst av missbildningar jämfört med 53 barn som exponerats för kända icke-teratogena läkemedel [164].

Efter behandling i sen graviditet, har fall av utsättningssymtom hos barnen rapporterats särskilt efter höga doser [123].

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 totalt 1143 barn vars mödrar uppgivit användning av hydroxizin i tidig graviditet [123]. Av dessa hade 25 barn någon missbildningsdiagnos (2,2%) mot 20 förväntade. Missbildningsfrekvensen var således den förväntade och inte heller kunde någon överrepresentation av någon speciell typ ses.

Hydroxizin metaboliseras till ca 45% till cetirizin [165]. I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2013-12-31 totalt 6051 barn som i tidig graviditet exponerats för cetirizin. Missbildningsförekomsten skiljde sig inte från den förväntade, med undantag för missbildningar i och kring njurarna där förekomsten var högre än förväntat (19 barn mot 9 förväntade). Av detta skäl anges på Janusinfos Läkemedel och fosterpåverkan att cetirizin bör användas med viss försiktighet i tidig graviditet.

Propiomazin

Senast uppdaterad 2018-08-22

Sammanfattning

Någon risk för fosterskador tycks inte finnas vid behandling med propiomazin under tidig graviditet.

Svar

Publicerade studier kring användning av propiomazin under graviditet saknas [97, 133].

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 totalt 1955 barn vars mödrar uppgivit användning av propiomazin under tidig graviditet [123]. Av dessa hade 47 barn någon missbildningsdiagnos (2,4%), mot 40-41 förväntade (2,1%). Missbildningsfrekvensen är alltså normal (möjligtvis i överkant), men det tycks inte som om någon speciell typ är överrepresenterad.

Haloperidol

Senast uppdaterad 2018-08-22

Sammanfattning

Behandling med haloperidol under graviditet bör, om möjligt, undvikas då erfarenheten av sådan användning är begränsad. Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge övergående utsättningssymtom hos barnet, som agitation och såväl hyper- som hypotoni. Under senare delen av graviditeten, bör därför dosen hållas så låg som möjligt.

Svar

I en studie ingick hos 179 barn som hade exponerats för haloperidol under första trimestern [166]. Jämfört med 631 barn som hade exponerats för kända icke-teratogena läkemedel sågs ingen skillnad i förekomsten av missbildningar. I en annan undersökning av 56 barn exponerade för haloperidol under första trimestern sågs ingen ökad risk jämfört med ca 229000 kontroller [163].

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 totalt 107 barn vars mödrar uppgivit användning av haloperidol i tidig graviditet [123]. Fem av barnen (6,6%) hade någon missbildningsdiagnos

mot 2-3 förväntade. Ett barn hade trisomi 13, ett hade gastroschisis, ett ventrikelseptumdefekt, ett hypospadi och ett pes equinovarus.

Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge biverkningar hos barnet som övergående utsättningssymtom, t.ex. agitation, hyper- och hypotoni samt extrapyramidala effekter [105, 135]. Den neurologiska påverkan är övergående men kan vara långvarig efter hög dosering. Behov av observation på BB eller kontakt med BVC/barnläkare kan ibland behövas. När det gäller eventuell påverkan på barnens utveckling på längre sikt saknas kunskap.

Melperon

Senast uppdaterad 2018-08-22

Sammanfattning

Behandling med melperon bör, om möjligt, undvikas under graviditet då erfarenhet av sådan behandling är obetydlig. Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge övergående utsättningssymtom hos barnet, som agitation och såväl hyper- som hypotoni. Under senare delen av graviditeten, bör därför dosen hållas så låg som möjligt.

Svar

Obetydligt med data finns över användning av melperon i tidig graviditet och eventuella fosterskadande effekter kan inte bedömas [123]. I det svenska Medicinska födelseregistret finns ett fall med exponering rapporterad för melperon. Barnet saknade missbildningsdiagnos.

Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge biverkningar hos barnet som övergående utsättningssymtom, t.ex. agitation, hyper- och hypotoni samt extrapyramidala effekter [105, 135]. Den neurologiska påverkan är övergående men kan vara långvarig efter hög dosering. Behov av observation på BB eller kontakt med BVC/barnläkare kan ibland behövas. När det gäller eventuell påverkan på barnens utveckling på längre sikt saknas kunskap.

Sertindol

Senast uppdaterad 2018-08-22

Sammanfattning

Behandling med sertindol bör, om möjligt, undvikas under graviditet då erfarenhet av sådan behandling är obetydlig. Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge övergående utsättningssymtom hos barnet, som agitation och såväl hyper- som hypotoni. Under senare delen av graviditeten, bör därför dosen hållas så låg som möjligt.

Svar

Inga studier om användning av sertindol under graviditet har återfunnits i litteraturen [97, 123, 133] och det finns inget fall med denna exponering i det svenska Medicinska födelseregistret [123].

Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge biverkningar hos barnet som övergående utsättningssymtom, t.ex. agitation, hyper- och hypotoni samt extrapyramidala effekter [105, 135]. Den neurologiska påverkan är övergående men kan vara långvarig efter hög dosering. Behov av observation på BB eller kontakt med BVC/barnläkare kan ibland behövas. När det gäller eventuell påverkan på barnens utveckling på längre sikt saknas kunskap.

Ziprasidon

Senast uppdaterad 2018-08-22

Sammanfattning

Behandling med ziprasidon bör, om möjligt, undvikas under graviditet då erfarenhet av sådan behandling är obetydlig. Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge övergående utsättningssymtom hos barnet, som agitation och såväl hyper- som hypotoni. Under senare delen av graviditeten, bör därför dosen hållas så låg som möjligt.

Svar

Inga studier om användning av ziprasidon under graviditet har återfunnits i litteraturen [97, 123, 133]. I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 endast fem fall med denna exponering. Inget av barnen hade någon missbildningsdiagnos.

Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge biverkningar hos barnet som övergående utsättningssymtom, t.ex. agitation, hyper- och hypotoni samt extrapyramidala effekter [105, 135]. Den neurologiska påverkan är övergående men kan vara långvarig efter hög dosering. Behov av observation på BB eller kontakt med BVC/barnläkare kan ibland behövas. När det gäller eventuell påverkan på barnens utveckling på längre sikt saknas kunskap.

Flupentixol

Senast uppdaterad 2018-08-22

Sammanfattning

Behandling med flupentixol bör, om möjligt, undvikas under graviditet då erfarenhet av sådan behandling är obetydlig. Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge övergående utsättningssymtom hos barnet, som agitation och såväl hyper- som hypotoni. Under senare delen av graviditeten, bör därför dosen hållas så låg som möjligt.

Svar

Inga studier om användning av flupentixol under graviditet har återfunnits i litteraturen [97, 123, 133]. I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 totalt 142 barn vars mödrar rapporterat användning av flupentixol i tidig graviditet. Sex barn hade missbildningsdiagnos mot tre förväntade.

Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge biverkningar hos barnet som övergående utsättningssymtom, t.ex. agitation, hyper- och hypotoni samt extrapyramidala effekter [105, 135]. Den neurologiska påverkan är övergående men kan vara långvarig efter hög dosering. Behov av observation på BB eller kontakt med BVC/barnläkare kan ibland behövas. När det gäller eventuell påverkan på barnens utveckling på längre sikt saknas kunskap.

Klorprotixen

Senast uppdaterad 2018-08-22

Sammanfattning

Behandling med klorprotixen bör, om möjligt, undvikas under graviditet då erfarenhet av sådan behandling är obetydlig. Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge övergående utsättningssymtom hos barnet, som agitation och såväl hyper- som hypotoni. Under senare delen av graviditeten, bör därför dosen hållas så låg som möjligt.

Svar

Inga studier om användning av klorprotixen under graviditet har återfunnits i litteraturen [97, 123, 133]. I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 endast tio barn vars mödrar rapporterat användning av klorprotixen i tidig graviditet [123]. Inget av barnen hade någon missbildningsdiagnos.

Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge biverkningar hos barnet som övergående utsättningssymtom, t.ex. agitation, hyper- och hypotoni samt extrapyramidala effekter [105, 135]. Den neurologiska påverkan är övergående men kan vara långvarig efter hög dosering. Behov av observation på BB eller kontakt med BVC/barnläkare kan ibland behövas. När det gäller eventuell påverkan på barnens utveckling på längre sikt saknas kunskap.

Zuklopentixol

Senast uppdaterad 2018-08-22

Sammanfattning

Behandling med zuklopentixol bör, om möjligt, undvikas under graviditet då erfarenhet av sådan behandling är obetydlig. Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge övergående utsättningssymtom hos barnet, som agitation och såväl hyper- som hypotoni. Under senare delen av graviditeten, bör därför dosen hållas så låg som möjligt.

Svar

Inga studier om användning av zuklopentixol under graviditet har återfunnits i litteraturen [97, 123, 133]. I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 totalt 88 barn vars mödrar rapporterat användning av zuklopentixol i tidig graviditet [123]. Tre av barnen hade någon missbildningsdiagnos (mot 2 förväntade). Det finns en fallrapport som beskriver två normala graviditetsutfall hos samma mor, som under graviditeterna medicinerade med zuklopentixol [167].

Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge biverkningar hos barnet som övergående utsättningssymtom, t.ex. agitation, hyper- och hypotoni samt extrapyramidala effekter [105, 135]. Den neurologiska påverkan är övergående men kan vara långvarig efter hög dosering. Behov av observation på BB eller kontakt med BVC/barnläkare kan ibland behövas. När det gäller eventuell påverkan på barnens utveckling på längre sikt saknas kunskap.

Övriga neuroleptika av fentiazintyp (levomepromazin, flufenazin, perfenazin och proklorperazin)

Senast uppdaterat 2018-08-22

Sammanfattning

Någon risk för fosterskador vid behandling med fentiaziner som grupp i tidig graviditet tycks inte finnas. Erfarenheten är dock fortfarande begränsad vad gäller just **levomepromazin**, **flufenazin** och **perfenazin**. Mer data är tillgänglig för **proklorperazin**, där inget talar för en teratogen potential. Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge övergående utsättningssymtom hos barnet, som agitation och såväl hyper- som hypotoni. Under senare delen av graviditeten, bör därför dosen hållas så låg som möjligt.

Svar

Inga publicerade studier av **levomepromazin**, **flufenazin** under graviditet har återfunnits i litteraturen. För **perfenazin** och **proklorperazin** finns en studie omfattande 63 respektive 877 barn som under första

trimestern exponerades för läkemedlen [168]. Jämfört med 48973 icke-exponerade kontroller sågs ingen skillnad i förekomst av missbildningar. I en annan undersökning av 704 barn exponerade för proklorperazin under första trimestern sågs ingen ökad risk jämfört med ca 229000 kontroller [163].

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 totalt 84 barn vars mödrar rapporterat användning av **levomepromazin** i tidig graviditet [123]. Två av barnen (1-2 förväntade) hade någon missbildningsdiagnos. För **flufenazin** och **perfenazin** fanns totalt 15 respektive 108 barn, av vilka inget hade någon missbildningsdiagnos. Det fanns 306 barn vars mödrar rapporterat användning av **proklorperazin**. Fyra av barnen hade missbildningsdiagnoser mot sex förväntade.

Fentiaziner som grupp har satts i samband med en ökad risk för fosterskador när de används i tidig graviditet, men flera större studier har inte kunnat bekräfta detta [123]. I det svenska Medicinska Födelseregistret fanns 2017-04-01 totalt 3085 barn vars mödrar uppgivit användning av fentiazinpreparat i tidig graviditet. Av dessa hade 45 barn någon missbildningsdiagnos (1,5%), vilket är klart färre än det förväntade antalet (64, 2,1% förväntat). Det tycktes inte heller vara någon missbildningstyp som var överrepresenterad. Det bör dock noteras att det inte specificeras vilka läkemedel som har klassificerats som fentiazinpreparat.

Exponering för neuroleptika under sen graviditet kan ge biverkningar hos barnet som övergående utsättningssymtom, t.ex. agitation, hyper- och hypotoni samt extrapyramidala effekter [105, 135]. Den neurologiska påverkan är övergående men kan vara långvarig efter hög dosering. Behov av observation på BB eller kontakt med BVC/barnläkare kan ibland behövas. När det gäller eventuell påverkan på barnens utveckling på längre sikt saknas kunskap.

Amning

Alimemazin

Senast uppdaterad 2018-08-22

Sammanfattning

Det finns inga data avseende användning av alimemazin under amning, varför det inte går att göra någon bedömning om eventuella risker vid amning.

Svar

Vid sökning i litteraturen framkommer inga publicerade studier om utsöndring i bröstmjolk eller studier/fallrapporter där alimemazin använts under amning [97, 107, 133]. Många källor hänvisar till en översiktsartikel från 1974 och uppger att alimemazin utsöndras i så liten mängd i bröstmjolk att det vid terapeutiska doser inte är tillräckligt för att påverka ett ammat barn. Uppgiften i översiktsartikeln anges dock vara baserad på data från djurstudier och som referens anges endast personlig korrespondens med en person vid Smith, Kline and French Laboratories.

I källan Janusinfo bedömer man att risken för barnet anses vara låg vid enstaka doser, men att barnet bör observeras för biverkningar (sedation) vid upprepade doser [107].

Aripiprazol

Senast uppdaterad 2018-08-22

Sammanfattning

Risken för ett friskt fullgånget barn är sannolikt låg. Andra läkemedel kan dock vara att föredra eftersom erfarenheten är mycket begränsad.

Svar

Det finns mycket begränsat med data avseende användning av aripiprazol (Abilify) under amning. Läkemedlet passerar över till bröstmjolk. Baserat på data från tre kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till högst 8% [169-172]. Inga negativa effekter har rapporterats hos tre ammade barn [169, 171, 172].

Källan LactMed bedömer att andra läkemedel kan vara att föredra vid amning i avvaktan på mer data [60]. Janusinfo bedömer att risken för ett friskt, fullgånget barn sannolikt är låg, men att amning endast bör ske under föutsättning att goda möjligheter finns för klinisk uppföljning av barnet [107].

Klozapin

Senast uppdaterad 2018-08-23

Sammanfattning

Data gällande användning av klozapin under amning är mycket begränsade. Bland de fåtal exponerade barn som beskrivits finns ett fall av agranulocytos. Amning vid behandling med klozapin rekommenderas ej.

Svar

Det finns mycket begränsad erfarenhet av klozapin och amning. Baserat på data från en lakterande kvinna beräknas den relativa barndosen till högst 1,1% [173].

Det finns ett publicerat fall av försenad talutveckling som rapporterats hos ett ammat barn som exponerats för klozapin under både graviditet och amning [174]. Sambandet med klozapin är oklart. Vidare finns en publikation där ett av fyra ammade barn som exponerats för klozapin drabbades av slöhet och ett av agranulocytos [60, 107]. Enligt källan LactMed saknas detaljer kring fallen i publikationen [60].

Janusinfo avråder från användning av klozapin under amning, pga risk för centralnervös påverkan och benmärgshämning [107]. I LactMed bedömer man också att andra läkemedel är att föredra under amning [60]. Om man väljer att amma rekommenderar de att barnet monitoreras med avseende på sedation och påverkan på vita blodkroppar.

Olanzapin

Senast uppdaterad 2018-08-23

Sammanfattning

Risken för ett ammat barn om modern behandlas med olanzapin är sannolikt låg vid terapeutiska doser, men centralnervös påverkan kan inte uteslutas.

Svar

Olanzapin passerar över till bröstmjolk i låg grad. Baserat på data från 17 kvinnor beräknas den relativa barndosen till högst 2,7 % [107, 175]. Hos en kvinna som stod på 20 mg beräknades dock utifrån mjölkprover en motsvarande exponering på 4% av moderns viktjusterade dos [60]. Icke detekterbara eller låga nivåer i plasma har rapporterats hos 16 ammade barn [60, 107, 176, 177]. Inga negativa effekter har rapporterats hos sammanlagt 40 ammade barn från olika publicerade fallrapporter. Ett barn med försenad

talutveckling, ett med motorisk försening och två med minskad viktuppgång har rapporterats hos tre ammade barn, det är dock oklart om dessa även exponerats in utero [107].

I en sammanställning från företaget Eli Lilly beskrivs erfarenheten av amning hos totalt 102 fall [178]. I 15% av dessa fall noterades somnolens, irritabilitet, tremor eller insomni hos barnet.

Janusinfo bedömer att risken för ett ammat barn om modern behandlas med olanzapin sannolikt är låg vid terapeutiska doser, men att amning bör ske endast om det finns goda möjligheter för klinisk uppföljning av moder och barn [107]. I LactMed ges ingen tydlig rekommendation, men man hänvisar till översiktsartiklar som diskuterar olanzapin som ett möjligt förstahandsval vid neuroleptikabehandling hos ammande mödrar [60].

Risperidon

Senast uppdaterad 2018-08-23

Sammanfattning

Risken för ett friskt fullgånget barn är sannolikt låg. Andra läkemedel kan dock vara att föredra eftersom erfarenheten är mycket begränsad.

Svar

Risperidon passerar över till bröstmjolk [107]. Baserat på data från fem kvinnor beräknas den relativa barndosen (moderssubstans+aktiv metabolit) till högst 4,7%. Icke detekterbara nivåer av moderssubstans och högst 0,24 nmol/L aktiv metabolit uppmättes i barnplasma från tre barn. Inga negativa effekter rapporteras hos sex barn.

Janusinfo anger att risperidon går bra att använda under amning [107]. I LactMed gör man bedömningen att andra läkemedel kan vara att föredra under amning pga begränsade data [60].

Paliperidon

Senast uppdaterad 2018-08-23

Sammanfattning

Risken för ett friskt fullgånget barn är sannolikt låg. Andra läkemedel kan dock vara att föredra eftersom erfarenheten är mycket begränsad.

Svar

Paliperidon, den aktiva metaboliten av risperidon (9-hydroxyrisperidon), passerar över till bröstmjolk [107]. Kliniska data på barn saknas för paliperidon. Baserat på data från fem kvinnor som erhöll risperidon beräknas den relativa barndosen (moderssubstans + aktiv metabolit) till högst 4,7%. Icke detekterbara nivåer av moderssubstans och högst 0,24 nmol/L aktiv risperidonmetabolit uppmättes i barnplasma från tre barn. Inga negativa effekter rapporteras hos sex barn.

Janusinfo anger att risperidon går bra att använda under amning [107]. I LactMed gör man bedömningen att andra läkemedel kan vara att föredra under amning pga brist på data [60].

Quetiapin

Senast uppdaterad 2018-08-23

Sammanfattning

Risken för barnet är sannolikt låg vid terapeutiska doser.

Svar

Passerar över till bröstmjölks i låg grad. Baserat på data från 10 ammande kvinnor kan den relativa barndosen beräknas vara som högst 0,5% [107, 175]. Hos ett 3-månaders barn som amrades 6-7 ggr dagligen uppmättes motsvarande 6% av mammans plasmanivå (mammans dos var 400 mg dagligen) [60]. Inga negativa effekter har rapporterats hos 14 ammade barn [107, 175].

Janusinfo bedömer att risken för ett ammat barn om modern behandlas med quetiapin sannolikt är låg vid terapeutiska doser, och att quetiapin går bra att använda under amning [107]. I LactMed ges ingen tydlig rekommendation, men man hänvisar till översiktsartiklar som diskuterar quetiapin som ett möjligt förstahandsval vid neuroleptikabehandling hos ammande mödrar [60].

Övriga neuroleptika av fentiazintyp (levomepromazin, flufenazin, perfenazin och proklorperazin)

Senast uppdaterad 2018-08-23

Sammanfattning

Då risken inte kan bedömas på grund av bristande data avråds från amning vid behandling med **levomepromazin**, **flufenazin**, **perfenazin**, och **proklorperazin**.

Svar

Levomepromazin och **perfenazin** passerar över till bröstmjölks i låg grad. Baserat på data från en kvinna beräknas den relativa barndosen till högst 0,8% för **levomepromazin** [107]. Baserat på uppgifter från en kvinna är motsvarande barndos för **perfenazin** högst 0,1%. Kliniska data saknas för **levomepromazin**, men för **perfenazin** rapporterades inga negativa effekter hos ett ammat barn.

För **flufenazin** och **proklorperazin** saknas dokumentation helt.

Källan Janusmed amning avråder från amning vid behandling med **levomepromazin**, **flufenazin** och **proklorperazin** [107]. Man anger att risken sannolikt är låg för **perfenazin**, men att amning bör ske endast om det finns goda möjligheter för klinisk uppföljning av moder och barn. I LactMed anges att andra neuroleptika än **flufenazin** kan vara att föredra p.g.a. bristande data [60]. Beträffande **proklorperazin** anges att det saknas data, men att risken med **proklorperazin**, baserat på data från andra fentiaziner, tycks vara låg vid behandling mot illamående och kräkningar. Det ges ingen tydlig rekommendation beträffande **perfenazin**, och **levomepromazin** saknas i denna källa.

Prometazin

Senast uppdaterad 2018-08-23

Sammanfattning

Risken för ett friskt fullgånget barn anses vara låg vid enstaka doser. Vid upprepade doser bör barnet observeras för biverkningar (sedation).

Svar

Det saknas data för utsöndring av prometazin i bröstmjölks [1-4]. Sporadisk användning bedöms av flera källor vara förenat med låg risk för det ammade barnet [60, 97, 107]. Vid upprepade doser bör barnet observeras med avseende på sedering.

Hydroxizin

Senast uppdaterad 2018-08-23

Sammanfattning

Risken för ett friskt fullgånget barn är troligen låg vid enstaka doser. Vid upprepade bör barnet observeras för biverkningar (sedation).

Svar

Det saknas dokumentation om hydroxizin passerar över i bröstmjök [60, 107]. I en fransk publikation som beskrev 174 fallrapporter av biverkningar i samband med amning uppges att 8 fall av misstänkta biverkningar har inkommit för hydroxizin, ffa gällande sedering [179]. Det framgår inte av beskrivningen hur doseringen av hydroxizin såg ut i dessa fall.

Hydroxizin metaboliseras i kroppen bland annat till cetirizin (ca 45% av oral dos) [165]. Cetirizin passerar över i bröstmjök. I databasen LactMed beskriver man ett fall där ett barn exponerats via bröstmjök för cetirizin (moderns dos 10 mg per dag) utan negativa effekter [60]. Inga andra uppgifter om cetirizin och amning har återfunnits.

Både Janusinfo och LactMed bedömer att risken för ett friskt fullgånget barn är låg vid enstaka doser [60, 107]. Vid upprepade doser rekommenderar de att barnet observeras för biverkningar (sedation).

Propiomazin

Senast uppdaterad 2018-08-23

Sammanfattning

Det finns inga data avseende användning av propiomazin under amning, varför det inte går att göra någon bedömning om eventuella risker vid amning.

Svar

Dokumentation om övergång till bröstmjök saknas. Kliniska data på barn saknas. Källan Janusmed amning anger att den eventuella risken inte går att bedöma [107]. Vid upprepade doser bör barnet observeras med avseende på biverkningar (sedering, matningssvårigheter).

Haloperidol

Senast uppdaterad 2018-08-23

Sammanfattning

Då risk för centralnervös påverkan föreligger avråds från amning.

Svar

Haloperidol passerar över till bröstmjök [107]. Baserat på data från fem kvinnor beräknas den relativa barndosen till högst 9,6%. Plasmakoncentrationer i nivå med mödrarnas plasmakoncentrationer uppmättes hos två av fyra barn. Inga negativa effekter har rapporterats hos tre ammade barn till samma mamma, och två andra barn. Tecken på försämrad utveckling rapporterades hos tre barn vars mödrar behandlades med en kombination av haloperidol och klorpromazin.

Melperon

Senast uppdaterad 2018-08-23

Sammanfattning

Då risken inte kan bedömas på grund av bristande data avråds från amning.

Svar

Dokumentation om övergång till bröstmjolk saknas. Kliniska data saknas. Källan Janusmed amning anger att den eventuella risken inte går att bedöma och att amning avråds [107].

Sertindol

Senast uppdaterad 2018-08-23

Sammanfattning

Då risken inte kan bedömas på grund av bristande data avråds från amning.

Svar

Dokumentation om övergång till bröstmjolk saknas. Kliniska data saknas. Källan Janusmed amning anger att den eventuella risken inte går att bedöma och att amning avråds [107].

Ziprasidon

Senast uppdaterad 2018-08-23

Sammanfattning

Risken för ett frisk fullgånget barn är sannolikt låg. Amning bör dock endast ske under förutsättning att goda möjligheter finns för klinisk uppföljning.

Svar

Ziprasidon passerar över till bröstmjolk i låg grad [107]. Baserat på data från en kvinna kan den relativa barndosen beräknas till <1%. Inga negativa effekter har rapporterats hos ett ammat barn.

Janusinfo bedömer att risken för ett fullgånget barn sannolikt är låg, men att amning endast bör ske om det finns goda möjligheter finns för klinisk uppföljning [107]. LactMed rekommenderar att ett annat antipsykotikum helst används [60].

Flupentixol

Senast uppdaterad 2018-09-12

Sammanfattning

Risken för ett frisk fullgånget barn är sannolikt låg. Amning bör dock endast ske under förutsättning att goda möjligheter finns för klinisk uppföljning.

Svar

Flupentixol passerar över till bröstmjolk [107]. Baserat på data från fyra kvinnor beräknas barndosen till högst 0,9%. Koncentrationer upp till 0,7 nmol/L har uppmätts hos ett barn där moderns plasmakoncentration var 7,7 nmol/L. Inga negativa effekter rapporterades hos fyra ammade barn.

Janusinfo bedömer att risk för för ett friskt fullgånget barn är sannolikt låg, men att amning bör ske endast under förutsättning att goda möjligheter finns för klinisk uppföljning av moder och barn [107]. LactMed rekommenderar att flupentixol används med noggrann monitorering av ammade barn [60].

Klorprotixen

Senast uppdaterad 2018-09-12

Sammanfattning

Risken för ett friskt fullgånget barn är sannolikt låg. Amning bör dock endast ske under förutsättning att goda möjligheter finns för klinisk uppföljning.

Svar

Klorprotixen passerar över till bröstmjök [107]. Baserat på data från två kvinnor beräknas den relativa barndosen av moderssubstans och aktiv metabolit till högst 0,3%. Kliniska uppgifter från ammade barn saknas.

Janusinfo bedömer att risk för ett friskt fullgånget barn är sannolikt låg, men att amning bör ske endast under förutsättning att goda möjligheter finns för klinisk uppföljning av moder och barn [107]. Klorprotixen omnämns inte i källan LactMed.

Zuklopentixol

Senast uppdaterad 2018-09-12

Sammanfattning

Risken för ett friskt fullgånget barn är sannolikt låg. Amning bör dock endast ske under förutsättning att goda möjligheter finns för klinisk uppföljning.

Svar

Zuklopentixol passerar över till bröstmjök i låg grad [107]. Baserat på data från sju kvinnor beräknas den relativa barndosen till högst 0,8 %. Inga negativa effekter rapporteras hos sex ammade barn.

Janusinfo bedömer att risken för barnet är låg vid terapeutiska doser [107]. Källan LactMed rekommenderar att ammade barn observeras [60].

Bensodiazepiner

Graviditet

Senast uppdaterad 2018-09-13

Sammanfattning

Behandling med bensodiazepiner inklusive **diazepam**, **oxazepam**, **lorazepam**, **alprazolam**, **nitrazepam**, **flunitrazepam** och **triazolam** under graviditet bör, om möjligt, undvikas. Någon risk för fosterskador tycks dock inte finnas, förutom möjligen vid mycket höga doser. Användning av bensodiazepiner i sen graviditet kan bland annat ge övergående utsättningssymptom hos barnet. Doseringen ska därför hållas så låg som möjligt om behandling sker under senare delen av graviditeten.

Svar

Riskerna med användning av bensodiazepiner under graviditeten har varit föremål för mycket forskning. En ökad risk för fosterskador visades i tidiga studier men har inte bekräftats i undersökningar med enbart bensodiazepiner [123]. Det är främst retrospektiva fall-kontrollstudier där uppgifter om exponering inhämtats efter det att barnet fötts, som har visat en ökad förekomst av fosterskador, särskilt läppgomspalt. Resultaten har inte kunnat verifieras i senare kohortstudier. De motsägelsefulla resultaten

kan bero på olika studiedesign, men också på att sociala problem och dolt missbruk kan ha påverkat resultaten [97, 123].

Vid mycket hög dosering av bensodiazepiner, som vid missbruk, har en mera utbredd fosterskada beskrivits med avvikande utseende och påverkad psykomotorisk utveckling [123]. Detta har dock inte heller kunnat bekräftas av större studier.

I ett arbete fann man en association mellan användning av **lorazepam** under graviditet och analatresi hos barnen, men fyndet har inte bekräftats [123]. För **alprazolam** finns det en svensk studie som rapporterat en ökad risk för missbildningar, speciellt hjärtfel, hos barn till kvinnor som använt läkemedlet i tidig graviditet. Fyndet har inte bekräftats i oberoende undersökningar.

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2017-04-01 totalt 3 047 barn vars mödrar rapporterat användning av bensodiazepiner i tidig graviditet [123]. Av dessa hade 81 barn en missbildningsdiagnos (2,7%) mot 63 förväntade (2,1%) vilket är en något förhöjd frekvens. Åtta av barnen hade Downs syndrom (mot tre förväntade), vilket kan vara en följd av att dessa preparat oftare används vid högre ålder hos modern. Nio av barnen hade hypospadi (7-8 förväntade) och 39 hjärtfel (21 förväntade). Två barn hade gom- eller läppgomspalt (4-5 förväntade).

Det fanns 2012-08-25 totalt 818 barn vars mödrar uppgivit användning av **diazepam** i tidig graviditet till medicinska födelseregistret [123]. Av dessa hade 16 barn (2,0%) någon missbildningsdiagnos mot 17 förväntade. Missbildningsfrekvensen var således helt normal, och det tycktes inte heller vara någon speciell typ av missbildning som var överrepresenterad.

Det fanns 2012-08-25 totalt 819 barn vars mödrar uppgivit användning av **oxazepam** i tidig graviditet till medicinska födelseregistret [123]. Av dessa hade 25 barn (3,1%) någon missbildningsdiagnos mot 17 förväntade. Frekvensen missbildningar är således tämligen hög. Fyra barn mot 0,6 förväntat hade Downs syndrom, vilket förmodligen hänger ihop med att kvinnor som använt oxazepam var något äldre när de födde barn än andra kvinnor. Elva barn, mot 5-6 förväntade, hade något hjärtfel: fem med ventrikelseptumdefekt, tre med förmaksseptumdefekt, två med pulmonalisstenos, och ett barn med ett ospecificerat hjärtfel. Två barn hade ansiktsspalter (1 förväntat). Ingen annan speciell typ av missbildning syntes vara överrepresenterad.

Det fanns 2012-08-25 totalt 32 barn vars mödrar uppgivit användning av **lorazepam** i tidig graviditet till medicinska födelseregistret [123]. Fyra av barnen hade någon missbildningsdiagnos (0-1 förväntat). Ett barn hade Downs syndrom, två hade hypospadi, i det ena fallet kombinerat med ventrikelseptumdefekt och ett barn hade ventrikelseptumdefekt. Frekvensen missbildningar var således tämligen hög.

Det fanns 2012-08-25 totalt 485 barn vars mödrar uppgivit användning av **alprazolam** i tidig graviditet till medicinska födelseregistret [123]. Av dessa hade 17 barn någon missbildningsdiagnos (3,5%), mot 10 förväntade. Missbildningsfrekvensen tycks således vara något förhöjd. Av de 17 barnen hade 12 något hjärtfel (3-4 förväntade) – ett barn hade en pulmonalisstenos, åtta barn hade en ventrikelseptumdefekt (2 förväntade) (ett tillsammans med en förmaksseptumdefekt), två ytterligare barn hade förmaksseptumdefekter (ett tillsammans med en missbildning av trikuspidalklaffen), ett barn hade en annan hjärtmissbildning. Ett barn hade duodenalatresi, ett hade hypospadi, ett hade hydronefros, ett barn en ospecificerad missbildningsdiagnos och ett barn hade pes equinovarus. Inget barn hade läppgomspalt.

Det fanns 2012-08-25 totalt 127 barn vars mödrar uppgivit användning av **nitrazepam** i tidig graviditet till medicinska födelseregistret [123]. Inget av barnen hade någon missbildningsdiagnos (2-3 förväntade).

Det fanns 2012-08-25 totalt 150 barn vars mödrar uppgivit användning av **flunitrazepam** i tidig graviditet till medicinska födelseregistret [123]. Tre av barnen hade någon missbildningsdiagnos (2,1 %), mot 3 förväntade. Två barn hade en ventrikelseptumdefekt och ett hade hypospadi.

Det fanns 2012-08-25 totalt 103 barn vars mödrar uppgivit användning av **triazolam** i tidig graviditet till medicinska födelseregistret [123]. Inget av barnen hade någon missbildningsdiagnos (2 förväntade).

Det är väl dokumenterat att användning under graviditetens senare del kan ge övergående symtom som hypotoni, hypotermi, andningsbesvär och utsättningssymptom hos barnen [123]. Likaså kan det finnas risk för något lägre födelsevikt och för tidig födsel.

När det gäller eventuella risker för barnets utveckling på lång sikt, saknas det både fallbeskrivningar och systematiska studier [123].

Källan Läkemedel och fosterpåverkan bedömer att det troligen inte finns någon teratogen effekt av bensodiazepiner annat än möjligen vid mycket höga doser [123].

Amning

Senast uppdaterad 2018-09-13

Sammanfattning

För **lorazepam**, **oxazepam** och **nitrazepam** är risken för barnet låg vid enstaka doser. Vid upprepad dosering kan risk för centralnervös påverkan hos det ammade barnet inte uteslutas.

För **diazepam**, **flunitrazepam** och **alprazolam** är risken måttlig vid enstaka doser. Amning vid upprepade doser bör undvikas pga risken för centralnervös påverkan hos barnet.

För **triazolam** saknas data för att kunna bedöma den eventuella risken vid amning.

Svar

Diazepam och dess aktiva metaboliter passerar över till bröstmjolk i hög grad [60, 97, 107]. Baserat på data från åtta kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till >10 %. Koncentrationer upp till 0,7 ng/mL diazepam och 46 ng/mL desmetyldiazepam har uppmätts hos ett barn. Slöhet har rapporterats hos två ammade barn, viktminskning hos ett barn och tre barn fick gulsot. Hos 18 ammade barn sågs inga negativa effekter. Janusinfo bedömer att risken är måttlig vid enstaka doser, men att det föreligger risk för ackumulering vid upprepad dosering [107]. Källan LactMed rekommenderar att andra läkemedel används, förutom vid enstaka doser [60].

Oxazepam passerar över till bröstmjolk i låg grad [60, 107]. Baserat på data från två kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till 2,7%. Kliniska data saknas. Janusinfo bedömer att risken är låg vid enstaka doser, men att det kan finnas en risk för ackumulering vid upprepad dosering [107]. Källan LactMed bedömer att oxazepam kan användas under amning [60].

Lorazepam passerar över till bröstmjolk i måttlig grad. Baserat på data från fem kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till ca 8% [180, 181]. Inga negativa effekter har rapporterats hos ca 70 barn, men det är oklart om lorazepam användes vid enstaka tillfälle eller kontinuerligt [107, 146]. Källan LactMed bedömer att lorazepam kan användas under amning [60]. Janusinfo bedömer att risken är låg vid enstaka doser [107].

Alprazolam passerar över till bröstmjolk i hög grad [182]. Baserat på data från åtta kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till ca 3%. Inga negativa effekter har rapporterats hos fyra ammade barn [107]. Somnolens (1 fall) och utsättningssymtom (2 fall) har rapporterats hos ammade barn. Janusinfo bedömer att risken för ett friskt fullgånget barn är måttlig vid enstaka doser, men att barnet bör observeras för biverkningar [107]. Källan LactMed rekommenderar att alprazolam helst bör undvikas, men att singeldoser troligen går bra att använda [60].

Nitrazepam passerar över till bröstmjolk i låg grad [183]. Baserat på data från 15 kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till >10%. Icke detekterbara koncentrationer (detektionsgräns 10 nmol/L) har uppmätts hos ett barn. Inga negativa effekter har rapporterats hos 10 ammade barn. Janusinfo bedömer att risken för ett friskt fullgånget barn är låg vid enstaka doser, men att barnet bör observeras för biverkningar [107]. Källan LactMed gör bedömningen att andra läkemedel bör användas p.g.a. den långa halveringstiden och den eventuella risken för ackumulering [60].

Flunitrazepam passerar över till bröstmjolk i låg grad [60]. Baserat på data från 5 kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till ca 1%. Kliniska data saknas. Janusinfo bedömer att risken för ett friskt fullgånget barn är måttlig vid enstaka doser, men att barnet bör observeras för biverkningar [107]. Källan LactMed bedömer att andra läkemedel helst bör väljas p.g.a. flunitrazepams långa halveringstid och den eventuella risken för ackumulering vid upprepad dosering [60].

Dokumentation om övergång till bröstmjolk för **triazolam** saknas [107]. Inga negativa effekter har rapporterats hos 1 ammat barn [60].

Bensodiazepinbesläktade läkemedel

Graviditet

Senast uppdaterad 2018-09-13

Sammanfattning

Annat än tillfällig användning av **zolpidem** och **zopiklon** under graviditet bör, om möjligt, undvikas. Det finns inget som tyder på att användning under tidig graviditet skulle orsaka fosterskador, men underlaget är begränsat. Användning av zolpidem och zopiklon i sen graviditet kan ge övergående utsättningssymtom hos barnet.

Svar

Två studier baserat på uppgifter ur det svenska Medicinska födelseregistret har publicerats [184, 185]. Dessa visar inte på någon ökad risk för missbildningar för zolpidem eller zopiklon. Man har dock noterat en eventuell ökad risk för tarmmissbildningar, men detta kan vara ett slumpfynd och måste bekräftas av andra studier.

I en undersökning från Taiwan jämfördes förekomsten av missbildningar hos 535 barn som hade exponerats för **zolpidem** under första trimestern med 12485 kontroller som inte hade exponerats [186]. Ingen skillnad sågs. I en annan undersökning från England ingick 406 barn som hade exponerats för **zopiklon** under första trimestern [187]. Jämfört med ca 350000 barn som inte hade exponerats för något läkemedel sågs ingen skillnad i förekomst av missbildningar.

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-80-25 totalt 1072 barn vars mödrar uppgivit användning av **zolpidem** i tidig graviditet [123]. Tolv av barnen hade någon missbildningsdiagnos mot 22-

23 förväntade. Missbildningsfrekvensen var alltså något lägre än förväntat. För **zopiklon** fanns 1144 barn, av vilka 22 hade en missbildningsdiagnos mot 23-24 förväntade.

Under sista trimestern finns risk för negativa farmakologiska effekter på fostret och/eller det nyfödda barnet såsom hypotoni, påverkan på andningsfunktion och hypotermi [123].

Det saknas studier om effekter på barnens långsiktiga utveckling om mödrarna behandlats med **zolpidem/zopiklon** under graviditeten [123].

Amning

Senast uppdaterad 2018-09-13

Sammanfattning

För både **zolpidem** och **zopiklon** anses risken för barnet anses vara låg vid enstaka doser. Barnet bör dock observeras för biverkningar (sederig, matningssvårigheter).

Svar

Zolpidem passerar över till bröstmjolk i låg grad [60, 107]. Baserat på data från fem kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till <1%. Kliniska data på barn saknas. Janusinfo bedömer att risken för ett friskt fullgånget barn är låg vid enstaka doser, men att barnet bör observeras för biverkningar [107]. Källan LactMed bedömer att zolpidem kan användas under amning [60].

Zopiklon passerar över till bröstmjolk i hög grad [60, 107]. Baserat på data från 15 kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till 7%. Kliniska data på barn saknas. Janusinfo bedömer att risken för ett friskt fullgånget barn är låg vid enstaka doser, men att barnet bör observeras för biverkningar [107]. Källan LactMed bedömer att tillfällig användning av zopiklon troligen innebär låg risk, men att barnet bör observeras för eventuella biverkningar [60].

Antiepileptika

Graviditet

Allmänt om antiepileptika under graviditet

I olika studier har användning av antiepileptika satts i samband med två till tre gånger ökad risk för att barnet skall födas med någon missbildning [123]. Speciellt märks en ökning av frekvensen läppgomspalt samt av hjärtfel men viss skillnad i risken för dessa missbildningar ses mellan olika preparat. Den totala risken för en allvarlig missbildning är i litteraturen beskriven till cirka 6 procent.

Man har i litteraturen beskrivit avvikelser i barnens utseende (antiepileptikasyndrom), i fostertillväxt och troligen i den mentala utvecklingen, inklusive en ökad risk för autism eller Aspergers syndrom efter exponering för vissa antiepileptika [123]. Störst risk tycks exponering för valproinsyra medföra.

Riskerna verkar generellt vara störst vid behandling med kombination av flera antiepileptika [123]. Det verkar även som om en hög dygnsdos kan öka risken för missbildningar.

Antiepileptika skall användas under graviditet endast på strikt indikation, och det är viktigt att medicineringen sköts av en specialist [123]. Minsta möjliga dosering som ger önskat terapeutiskt svar skall eftersträvas, och om möjligt ska monoterapi väljas. Alla väl dokumenterade antiepileptika har visats öka risken något för medfödda missbildningar och de ökar troligen även risken för kognitiva utvecklingsavvikelser. Om man kan välja mellan olika preparat, finns det skäl att undvika valproinsyra, som verkar innebära störst risk för fostret. Kvinnor som önskar bli gravida rekommenderas att planera graviditeten tillsammans med sin läkare så att eventuella justeringar av medicineringen kan göras.

Karbamazepin

Senast uppdaterad 2018-09-18

Sammanfattning

Karbamazepin medför en något ökad risk för medfödda missbildningar. Om medicineringen inte kan utsättas före graviditet, bör lägsta möjliga dosering, helst <400 mg/dag, eftersträvas och om möjligt skall monoterapi väljas.

Svar

I likhet med valproinsyra har karbamazepin antagits ha en specificitet för uppkomst av spina bifida med en absolut risk av ca 1% [123]. Riskerna med karbamazepin tycks vara lägre än med valproinsyra och möjligen dosberoende. I motsats till valproinsyra tycks inte någon specifik riskökning för hypospadi finnas. Det är inte visat att supplementering med folsyra minskar risken för ryggmärgsbräck efter exponering för karbamazepin.

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 totalt 1608 barn vars mödrar uppgivit användning av karbamazepin i tidig graviditet (89% i monoterapi) [123]. Det var 47 barn som hade någon missbildningsdiagnos (2,9%) mot 33-34 förväntade (2,1%). Missbildningsfrekvensen var således klart förhöjd – cirka 40 procent över den förväntade. Däribland fanns ett barn med spina bifida (0-1 förväntat), tre barn med gomspalt eller läppgomspalt (2-3 förväntade), 13 barn med hjärtfel (11-12 förväntade), tre barn med esofagus/tarmatresier (0-1 förväntat), fem barn med njurmissbildningar (2-3 förväntade) samt fem barn med hypospadi (4 förväntade). Tre av barnen hade missbildningar i flera organsystem (1-2 förväntade).

Bland barn till mödrar som har använt karbamazepin i monoterapi kunde dock en måttlig, och inte säkerställt ökad risk för missbildning ses: 38 barn mot 29-30 förväntade [123].

Lamotrigin

Senast uppdaterad 2018-09-18

Sammanfattning

Risken för allvarliga missbildningar vid exponering för lamotrigin under tidig graviditet förefaller vara låg, i synnerhet i låg dos (<300 mg/dag), men data är otillräckliga för att kunna utesluta en liten ökad risk. Det finns en signal om en ökad risk för läpp-gomspalt baserat på resultat från en studie och på begränsade data ur det svenska Medicinska födelseregistret. Fyndet är osäkert då andra studier inte har kunnat bekräfta detta.

Svar

Någon säker specifik missbildningsframkallande effekt av lamotrigin är inte känd [123]. Det är dock för tidigt att uttala sig om lamotrigin skiljer sig från andra antiepileptika. Det har i litteraturen verkat troligt att det finns en överrisk för läppgomspalt efter användning av lamotrigin, särskilt vid doser över 300

mg/dag. En stor europeisk studie kunde dock inte påvisa någon specifik riskökning av lamotrigin på just läppgomspalt.

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2013-12-31 totalt 1703 barn, vars mödrar uppgivit användning av lamotrigin (1398 i monoterapi) [123]. Av barnen hade 52 någon missbildningsdiagnos (3,1%) mot 36 förväntade (2,1%).

Bland barnen vars mödrar hade använt lamotrigin i monoterapi var missbildningsfrekvensen också förhöjd (39 barn, 2,8%, hade någon missbildning mot 29 förväntade) [123]. Bland dessa 39 missbildningar var fem gom- eller läppgomspalt (2 förväntat), 18 hjärt/kärlmissbildningar (10 förväntade), fyra barn hade hypospadi (3-4 förväntade), fem barn hade någon skelettmissbildning (6 förväntade) och ett barn hade omfalocele. Missbildningsfrekvensen efter användning av lamotrigin i monoterapi var som sagt något ökad, och flera av de missbildningar som förekom är typiska för andra antiepileptika.

Pregabalin

Senast uppdaterad 2018-09-18

Sammanfattning

Någon specifik missbildningsframkallande effekt av pregabalin är inte känd. Data är dock för att säkert uttala sig om den eventuella risken förknippad med pregabalin.

Svar

Någon specifik missbildningsframkallande effekt av pregabalin är inte känd [123]. Det är dock för tidigt att uttala sig om den eventuella risken förknippad med pregabalin. Det finns en studie som har undersökt den eventuella risken för missbildningar av pregabalin. I denna studie ingick 651 barn som hade exponerats för pregabalin under första trimestern [188]. Jämfört med 813016 kontroller som inte hade exponerats för antiepileptika sågs, efter justering för samsjuklighet, ingen statistiskt signifikant skillnad i förekomsten av allvarliga missbildningar (6,0% vs 4,9%).

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2013-12-31 totalt 133 fall med denna exponering (119 av dessa, 89%, i monoterapi) [123]. Fyra barn (2-3 förväntat) hade någon missbildning. Alla fyra barnen hade någon hjärtmissbildning, ett hade dextrokardi och tre barn hade förmakseptumdefekter. Det ena barnet tillsammans med en ventrikelseptumdefekt, det andra barnet tillsammans med en missbildning av kotelaren och en samtidig ögonmissbildning.

Valproat

Senast uppdaterad 2018-09-18

Sammanfattning

Mot bakgrund av den klart förhöjda risken för fosterskador ska valproinsyra i största möjligaste mån undvikas som behandling vid bipolär sjukdom hos kvinnor i fertil ålder, speciellt bland kvinnor som planerar en graviditet. Om medicineringen inte kan utsättas före graviditet, bör lägsta möjliga dosering eftersträvas, helst <700 mg/dag.

Svar

Behandling med valproat medför en ökad risk för medfödda missbildningar som tycks vara dosberoende [97, 123]. Det finns hållpunkter för att riskökningen för missbildning med valproinsyra är starkare än med till exempel karbamazepin och det kan finnas skäl att om möjligt avstå från behandling med valproinsyra hos kvinnor, som planerar graviditet.

För valproinsyra är den mest säkerställda effekten uppkomsten av spina bifida där risken är 1-2% [123]. Även andra missbildningar förekommer i ökad frekvens, till exempel hypospadi. I litteraturen har också sagts att radiale extremitetsreduktioner ska förekomma i ökad frekvens. Ett så kallat valproatsyndrom har beskrivits i form av avvikande utseende.

Det är inte visat att tillägg av folsyra minskar risken för ryggmärgsbräck efter exponering för valproinsyra [123].

Valproinsyra under sista trimestern kan ge upphov till övergående abstinenssymptom hos den nyfödde med irritabilitet, skakighet, tonusförändringar, kramper och uppfödningssproblem [123]. Vidare har enstaka fallrapporter av hemorragiskt syndrom och fetal leverpåverkan efter valproinsyreanvändning publicerats. Det har också föreslagits, att effekter på barnets senare utveckling kan ske, bland annat i form av en ökad risk för autism.

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2013-12-31 totalt 763 barn vars mödrar uppgivit sig ha använt valproinsyra [123]. 39 av dessa barn har någon missbildningsdiagnos (5,1%) mot 16 förväntade. Tre barn hade spina bifida (0-1 förväntat), 13 hade någon hjärt/kärlmissbildning (5 förväntade), fem hade kliven läpp eller gom (1 förväntat), 14 barn hade hypospadi (1-2 förväntade). Elva barn hade missbildningar i flera organsystem (0-1 förväntat).

Topiramamat

Senast uppdaterad 2018-09-18

Sammanfattning

Någon säkerställd missbildningsframkallande effekt av topiramamat är inte känd. Det är dock för tidigt att uttala sig om topiramamat skiljer sig från andra antiepileptika.

Svar

Erfarenheten av topiramamat under graviditet är ofullständig [97, 123]. I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2012-08-25 totalt 107 barn vars mödrar uppgivit användning av topiramamat (i 52 fall i monoterapi) [123]. Av dessa hade 11 barn någon missbildning (2-3 förväntade), varav fyra var barn till mödrar i monoterapi.

Amning

Karbamazepin

Senast uppdaterad 2018-09-18

Sammanfattning

Risken för ett friskt fullgånget barn bedöms vara måttlig vid terapeutiska doser. Barnet bör dock observeras med avseende på biverkningar (t.ex. slöhet och dålig viktuppgång) och plasmakoncentrationsbestämning hos barnet kan vara till hjälp.

Svar

Karbamazepin passerar över till bröstmjölk i hög grad [60, 107]. Baserat på data från knappt 40 kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till max 12,2%. Plasmakoncentrationer har mätts hos 70 barn och varierat från odetekterbara till 19,9 µmol/L (terapeutisk koncentration 20-40 µmol/L). Inga negativa effekter har rapporterats hos 17 ammade barn. Slöhet, sugsvårigheter kräkningar, dålig viktuppgång och

leverpåverkan har rapporterats hos sju ammade barn. Alla barnen har dock även exponerats i utero och i flera fall för andra antiepileptika. I ett fall där modern hastigt avbröt amningen sågs infantila spasmer (modern behandlades även med fenobarbital och primidon).

I en studie på spädbarn som exponerats för antikonvulsiva läkemedel vid amning fann man ingen skillnad i IQ vid 6 års ålder hos de 23 spädbarn som ammats jämfört med de 24 som inte ammats medan modern stod på karbamazepin [189].

Lamotrigin

Senast uppdaterad 2018-09-30

Sammanfattning

Lamotrigin passerar över i bröstmjolk i hög grad och kan nå terapeutiska nivåer hos ammade barn. Om modern väljer att amma bör barnet observeras med avseende på biverkningar, såsom hudsymtom. Koncentrationsbestämning av lamotrigin hos barnet kan övervägas.

Svar

Lamotrigin passerar över till bröstmjolk i hög grad [107]. Baserat på data från 47 kvinnor har den relativa barndosen beräknats till i medel ca 11% (spridning 2-30%). Plasmakoncentrationer upp till 50 µM har uppmätts (mätningar gjorda hos minst 50 barn) (terapeutiska koncentrationer 10-60 µM). Drygt 80 barn har observerats utan att några negativa effekter har rapporterats. Allvarlig apné, leverenzymstegring, gulsot, matningsproblem har rapporterats hos sammanlagt fem ammade barn. I ett fall fick ett barn utsättningsymtom vid avbruten amning. Lamotrigin metaboliseras huvudsakligen genom glukuronidering, vilket inte har full kapacitet hos nyfödda.

Lamotrigin är förknippat med sällsynta, allvarliga hudreaktioner [60] och om modern väljer att amma bör man observera barnet med avseende på biverkningar såsom hudsymtom och sederig. Koncentrationsbestämning hos barnet kan övervägas.

I en studie på spädbarn som exponerats för antikonvulsiva läkemedel vid amning fann man ingen skillnad i IQ vid 6 års ålder hos de 27 spädbarn som ammats jämfört med de 34 som inte ammats medan modern stod på lamotrigin [189].

Valproat

Senast uppdaterad 2018-09-30

Sammanfattning

Risken för ett friskt fullgånget barn bedöms vara låg vid terapeutiska doser. Barnet bör dock observeras med avseende på biverkningar (t.ex. slöhet och dålig viktuppgång) och plasmakoncentrationsbestämning kan vara till hjälp.

Svar

Valproat passerar över till bröstmjolk [107]. Baserat på data från närmare 30 kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till max 7%. Koncentrationer upp till 46 µmol/L har uppmätts hos 14 barn (terapeutiskt intervall 350-700 µmol/L). Inga negativa effekter har rapporterats hos cirka 30 ammade barn. Anemi, trombocytopeni och slöhet har rapporterats hos två ammade barn. Alla barnen har dock även exponerats in utero och i flera fall för andra antiepileptika.

I en studie på spädbarn som exponerats för antikonvulsiva läkemedel vid amning fann man ingen skillnad i IQ vid 6 års ålder hos de 11 spädbarn som amnats jämfört med de 25 som inte amnats medan modern stod på valproat [189].

Pregabalin

Senast uppdaterad 2018-09-30

Sammanfattning

Risken för ett friskt fullgånget barn bedöms som måttlig. Om amning sker bör barnet observeras noggrant med avseende på biverkningar (såsom sedering och utebliven viktuppgång) och plasmakoncentrationsbestämning kan vara till hjälp.

Svar

Pregabalin passerar över till bröstmjolk [107]. Baserat på data från tio kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till i medel 7%. Koncentrationer på 2,7 $\mu\text{mol/L}$ har uppmätts hos ett barn (vid terapeutiska doser ses 1-79 $\mu\text{mol/L}$). Inga negativa effekter har rapporterats hos ett ammat barn.

Topiramet

Senast uppdaterad 2018-09-30

Sammanfattning

Risken för ett friskt fullgånget barn bedöms vara måttlig vid terapeutiska doser. Om amning inleds bör barnet observeras noggrant med avseende på biverkningar, såsom sedering och utebliven viktuppgång. Plasmakoncentrationsbestämning kan vara till hjälp.

Svar

Topiramet passerar över till bröstmjolk i hög grad [107]. Baserat på data från fem kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till max 50%. Plasmakoncentrationsbestämning har gjorts på sju barn, av vilka sex hade detekterbara, men låga nivåer topiramet (<2,8 μM) (riktområde för vuxna 16-60 μM). Inga negativa effekter har noterats hos nio ammade barn. Vattniga diaréer och minskad viktuppgång som försvann vid avslutad amning har rapporterats hos ett ammat barn.

Litium

Graviditet

Senast uppdaterad 2018-10-09

Sammanfattning

Erfarenheten av litium under graviditet är ofullständig. Exponering i tidig graviditet kan leda till en något ökad risk för hjärtmissbildningar, men sambandet är inte helt fastställt. Biverkningar hos nyfödda, bland annat hypotyreos, påverkan på hjärtat och stora urinvolymer, har beskrivits när litium har använts under senare delen av graviditeten.

Svar

Den eventuella fosterskadande effekten av litium har diskuterats mycket sedan de första rapporterna om ett möjligt samband mellan litiumanvändning under graviditet och födsel av barn med Ebsteins anomali i hjärtat [123]. Dessa resultat visade sig dock inte vara reproducerbara i senare, mer tillförlitliga studier. Ett

flertal studier talar dock för att det föreligger en något ökad risk för hjärtmisbildningar relaterat till användning av litium i tidig graviditet men andra har inte funnit något sådant samband. Begränsat antal litiumexponerade barn har varit ett gemensamt problem för merparten av dessa undersökningar, med undantag för en amerikansk studie som undersökte 663 spädbarn exponerade för litium och fann en nästan dubblerad risk för hjärtmisbildning.

Den gravida kvinnan kan få biverkningar av litium, bland annat i form av hypotyreos och hjärt- eller njurpåverkan, som också kan drabba fostret och det nyfödda barnet [123]. Påverkan på barnets njurar, hypoglykemi med mera finns också rapporterat under nyföddhetsperioden. Effekterna torde till viss del vara relaterad till litiumkoncentrationen i den gravida kvinnans blod. Även polyuri finns beskrivet hos nyfödda, möjligen efter överbehandling av modern.

Det finns mycket begränsade data kring långtidseffekter för barn vars mödrar behandlats med litium under graviditet. En äldre studie såg inga skillnader i psykomotorisk utveckling skattat av mödrar mellan litiumexponerade barn och deras icke-exponerade syskon [123]. Två senare, mindre studier som systematiskt undersökt barn till mödrar med litiumbehandling under graviditeten har inte heller funnit några säkra skillnader gällande neurologisk och kognitiv utveckling.

I det svenska Medicinska födelserregistret fanns 2012-08-25 totalt 233 barn vars mödrar uppgivit användning av litium i tidig graviditet [123]. Antalet barn med missbildning är något, men inte statistiskt säkerställt, förhöjt: sju barn (3,0%) mot 4-5 förväntade (2,1%). Ett barn hade ett hjärtfel, en ventrikelseptumdefekt. Två barn hade hypospadi, ett pes equinovarus, ett hade simhud mellan tår, ett hade en larynxmissbildning, och ett barn hade Downs syndrom.

Amning

Senast uppdaterad 2018-10-09

Sammanfattning

Då höga plasmakoncentrationer uppmätts hos ammade barn avråds från amning. Om modern trots detta väljer att amma bör barnet observeras noga för tecken på biverkningar som letargi, dålig viktuppgång och dehydrering. Plasmakoncentrationsbestämning kan vara till hjälp.

Svar

Litium passerar över till bröstmjolk [107]. Baserat på data från 16 kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till max 7,5%. Koncentrationer på 10-200% av mödrarnas har uppmätts hos 27 barn. Inga negativa effekter har rapporterats hos 24 ammade barn. Litiumintoxikation, dålig viktuppgång, hypotoni, förhöjda labvärden och hypotermi har rapporterats hos sammanlagt 9 ammade barn.

Centralstimulerande medel mot ADHD

Graviditet

Senast uppdaterad 2018-10-09

Sammanfattning

Någon teratogen effekt av betydelse har inte setts i de flesta studier med **amfetaminpreparat**, förutom möjligen en liten ökad risk för hjärtfel vid behandling med metylfenidat.

Man har noterat en koppling till låg Apgar. Mot slutet av graviditeten bör lägsta möjliga dos som ger adekvat symptomlindring eftersträvas.

Svar

Någon teratogen effekt av betydelse har inte setts i de flesta studier med **amfetaminpreparat**, förutom möjligen en liten ökad risk för hjärtfel vid behandling med metylfenidat [123].

Vid amfetaminberoende under graviditet (då kvinnorna ofta använt flera olika droger) har effekter på fostret och framför allt på barnets vidare utveckling iakttagits, där också sociala faktorer har spelat in [123]. Det är svårt att avgöra vad som beror på intaget av substanserna och vad som är följderna av barnens situation i övrigt.

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2016-03-15 totalt 553 barn med exponering för **metylfenidat** [123]. Av dessa hade 15 barn någon missbildningsdiagnos, mot 11-12 förväntade. Missbildningsfrekvensen i sig är således inte förhöjd men det som möjligtvis är anmärkningsvärt är att åtta av de 15 barnen någon hjärtmissbildning. Fyra barn hade ventrikelseptumdefekter (det ena kombinerat med polydaktyli), och ett barn hade dubbelt inflöde till vänster kammare (enkammarhjärta), två specifierade hjärtfel, ett pulmonalisstenos.

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2016-03-15 totalt 24 fall vars mödrar hade uppgett behandling med **dexamfetamin** [123]. Ett av barnen hade någon missbildningsdiagnos: en läpp-gomspalt. För **lisdexamfetamin** fanns endast ett fall – barnet hade ingen missbildningsdiagnos.

Om man tittar på alla medel mot ADHD i det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2017-04-01 totalt 931 barn registrerade vars mödrar rapporterat att de använt någon medicin mot ADHD under tidig graviditet [123]. Av barnen, hade 22 någon missbildningsdiagnos (19 förväntade). Missbildningsfrekvensen var alltså tämligen normal. Det var inte heller någon typ av missbildning som var överrepresenterad. Det fanns dock fler barn än förväntat som hade låg Apgarpoäng efter 5 minuter (22 barn mot 14 förväntade). Mot slutet av graviditeten bör lägsta möjliga dos som ger adekvat symptomlindring eftersträvas.

Det saknas kunskap om hur användning av **metylfenidat**, **dexamfetamin**, **lisdexamfetamin** skulle kunna påverka barnets utveckling på längre sikt [123].

Amning

Senast uppdaterad 2018-10-09

Sammanfattning

För **metylfenidat** anses risken för ett friskt fullgånget barn vara låg.

För **dexamfetamin** och **lisdexamfetamin** anses risken för ett friskt fullgånget barn vara måttlig. Om modern väljer att amma bör barnet noga observeras med avseende på biverkningar som sömnproblem, oro och dålig viktuppgång.

Svar

Metylfenidat passerar över till bröstmjolk i låg grad. Den relativa barndosen har uppskattats till <1% baserat på uppgifter från sju ammande mödrar med doser mellan 15-80 mg/dag [60, 107]. Metylfenidat

kunde inte detekteras i blod hos tre ammade barn [60]. Inga negativa effekter har rapporterats hos tre ammade barn.

Amfetamin och **dexamfetamin** (S-isomeren av amfetamin) passerar över till bröstmjolk i måttlig till hög grad. Baserat på data från sex kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till i medeltal 8,2%, med en högsta skattad barndos på 14% [107]. Plasmakoncentrationer upp till 18 µg/l (14% av moderns plasmakoncentration) har uppmätts hos fyra ammade barn [60, 107]. Inga negativa effekter har rapporterats hos åtta ammade barn [107].

För **lisdexamfetamin** saknas data, men detta läkemedel är en prodrug till dexamfetamin och bör därför kunna bedömas på samma sätt som dexamfetamin.

Janusinfo bedömer att risken för ett ammat barn om modern behandlas med **metylfenidat** är låg [107]. För **dexamfetamin** och **lisdexamfetamin** bedömer Janusinfo risken som måttlig samt att barnet bör observeras noggrant med avseende på biverkningar som sömnproblem, oro och dålig viktuppgång [107].

Atomoxetin

Graviditet

Senast uppdaterad 2018-10-09

Sammanfattning

Erfarenheten av atomoxetin under graviditet är mycket begränsad. Det går inte att bedöma den eventuella risken för fostret.

Svar

Erfarenheten av atomoxetin under graviditet är begränsad. Inga studier som har undersökt den möjliga effekten på fostret av detta läkemedel har återfunnits i litteraturen [97, 123, 133].

I det svenska Medicinska födelseregistret fanns 2016-03-15 totalt 56 barn vars mödrar uppgett användning av atomoxetin under tidig graviditet [123]. Tre av barnen hade någon missbildningsdiagnos mot 1-2 förväntade. Missbildningsfrekvensen var något, men inte statistiskt säkerställt, förhöjd. Ett av barnen hade dextrokardi, ett hade polydaktyli, och ett barn hade en medfödd skolios.

Amning

Senast uppdaterad 2016-11-16

Sammanfattning

Då kliniska data saknas kan risken för ammade barn inte bedömas. Om modern väljer att amma bör barnet noga observeras med avseende på biverkningar.

Svar

Dokumentation om övergång till bröstmjolk saknas [107]. Längre sömn har beskrivits hos två ammade barn.

LactMed anger att ett annat läkemedel kan vara att föredra vid amning [60], medan Janusinfo anger att risken inte kan bedömas [107].

Referenser

1. Kallen BA, Otterblad Olausson P: **Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations.** *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007, **79**(4):301-308.
2. Williams M, Woollorton E: **Paroxetine (Paxil) and congenital malformations.** *CMAJ* 2005, **173**(11):1320-1321.
3. **Monthly report Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) February 2010 plenary meeting**
4. Merlob P, Birk E, Sirota L, Linder N, Berant M, Stahl B, Klinger G: **Are selective serotonin reuptake inhibitors cardiac teratogens? Echocardiographic screening of newborns with persistent heart murmur.** *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009, **85**(10):837-841.
5. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, Boskovic R, O'Brien L, Malm H, Berard A, Koren G: **Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors.** *Clin Ther* 2007, **29**(5):918-926.
6. Wichman CL, Moore KM, Lang TR, St Sauver JL, Heise RH, Jr., Watson WJ: **Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy.** *Mayo Clin Proc* 2009, **84**(1):23-27.
7. Reefhuis J, Devine O, Friedman JM, Louik C, Honein MA, National Birth Defects Prevention S: **Specific SSRIs and birth defects: Bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports.** *BMJ* 2015, **351**:h3190.
8. Wemakor A, Casson K, Garne E, Bakker M, Addor MC, Arriola L, Gatt M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Nelen V *et al*: **Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant use in first trimester pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European register-based study.** *Eur J Epidemiol* 2015, **30**(11):1187-1198.
9. Berard A, Zhao JP, Sheehy O: **Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort.** *BMJ Open* 2017, **7**(1):e013372.
10. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM, Mogun H, Levin R, Kowal M, Setoguchi S *et al*: **Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects.** *N Engl J Med* 2014, **370**(25):2397-2407.
11. Furu K, Kieler H, Haglund B, Engeland A, Selmer R, Stephansson O, Valdimarsdottir UA, Zoega H, Artama M, Gissler M *et al*: **Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design.** *BMJ* 2015, **350**:h1798.
12. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM: **Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects.** *N Engl J Med* 2007, **356**(26):2684-2692.
13. Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancas JC, Gilles A, Gaylor E, DeBattista A, Hoyme HE: **Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy.** *J Pediatr* 2003, **142**(4):402-408.
14. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL: **Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine.** *N Engl J Med* 1996, **335**(14):1010-1015.
15. Cohen LS, Heller VL, Bailey JW, Grush L, Ablon JS, Bouffard SM: **Birth outcomes following prenatal exposure to fluoxetine.** *Biol Psychiatry* 2000, **48**(10):996-1000.
16. Costei AM, Kozer E, Ho T, Ito S, Koren G: **Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine.** *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002, **156**(11):1129-1132.
17. Ericson A, Kallen B, Wiholm B: **Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy.** *Eur J Clin Pharmacol* 1999, **55**(7):503-508.
18. Goldstein DJ: **Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn.** *J Clin Psychopharmacol* 1995, **15**(6):417-420.
19. Goldstein DJ, Corbin LA, Sundell KL: **Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn.** *Obstet Gynecol* 1997, **89**(5 Pt 1):713-718.
20. Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, Ekblad S, Laine K: **Citalopram in pregnancy and lactation.** *Clin Pharmacol Ther* 2002, **72**(2):184-191.

21. Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL, Hwang S, Lee E, Haynes D: **Placental passage of antidepressant medications.** *Am J Psychiatry* 2003, **160**(5):993-996.
22. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, Ormond K, Matsui D, Stein-Schechman AK, Cook L *et al*: **Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study.** *JAMA* 1998, **279**(8):609-610.
23. Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P: **Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations.** *Arch Gen Psychiatry* 2003, **60**(7):720-726.
24. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JG, Kulin N, Koren G: **Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs.** *N Engl J Med* 1997, **336**(4):258-262.
25. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihn S, Donnenfeld A, McCormack M, Leen-Mitchell M, Woodland C *et al*: **Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac).** *JAMA* 1993, **269**(17):2246-2248.
26. Simon GE, Cunningham ML, Davis RL: **Outcomes of prenatal antidepressant exposure.** *Am J Psychiatry* 2002, **159**(12):2055-2061.
27. Wogelius P, Norgaard M, Gislum M, Pedersen L, Munk E, Mortensen PB, Lipworth L, Sorensen HT: **Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations.** *Epidemiology* 2006, **17**(6):701-704.
28. Hallberg P, Sjoblom V: **The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects.** *J Clin Psychopharmacol* 2005, **25**(1):59-73.
29. Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernandez-Diaz S, Mitchell AA: **First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects.** *N Engl J Med* 2007, **356**(26):2675-2683.
30. Klieger-Grossmann C, Weitzner B, Panchaud A, Pistelli A, Einarson T, Koren G, Einarson A: **Pregnancy outcomes following use of escitalopram: a prospective comparative cohort study.** *J Clin Pharmacol* 2012, **52**(5):766-770.
31. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH: **Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study.** *BMJ* 2009, **339**:b3569.
32. **Läkemedel och fosterskador** [www.janusinfo.se]
33. Briggs G, Freeman R, Yaffe S: **Drugs in pregnancy and lactation**, sjunde upplagan edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
34. Forsberg L, Naver L, Gustafsson LL, Wide K: **Neonatal adaptation in infants prenatally exposed to antidepressants--clinical monitoring using Neonatal Abstinence Score.** *PLoS One* 2014, **9**(11):e111327.
35. Johnson KC, Smith AK, Stowe ZN, Newport DJ, Brennan PA: **Preschool outcomes following prenatal serotonin reuptake inhibitor exposure: differences in language and behavior, but not cognitive function.** *J Clin Psychiatry* 2016, **77**(2):e176-182.
36. Santucci AK, Singer LT, Wisniewski SR, Luther JF, Eng HF, Dills JL, Sit DK, Hanusa BH, Wisner KL: **Impact of prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors or maternal major depressive disorder on infant developmental outcomes.** *J Clin Psychiatry* 2014, **75**(10):1088-1095.
37. Hanley GE, Brain U, Oberlander TF: **Infant developmental outcomes following prenatal exposure to antidepressants, and maternal depressed mood and positive affect.** *Early Hum Dev* 2013, **89**(8):519-524.
38. Viktorin A, Uher R, Kolevzon A, Reichenberg A, Levine SZ, Sandin S: **Association of Antidepressant Medication Use During Pregnancy With Intellectual Disability in Offspring.** *JAMA Psychiatry* 2017, **74**(10):1031-1038.
39. Brown AS, Gyllenberg D, Malm H, McKeague IW, Hinkka-Yli-Salomaki S, Artama M, Gissler M, Cheslack-Postava K, Weissman MM, Gingrich JA *et al*: **Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Exposure During Pregnancy With Speech, Scholastic, and Motor Disorders in Offspring.** *JAMA Psychiatry* 2016, **73**(11):1163-1170.
40. Handal M, Skurtveit S, Furu K, Hernandez-Diaz S, Skovlund E, Nystad W, Selmer R: **Motor development in children prenatally exposed to selective serotonin reuptake inhibitors: a large population-based pregnancy cohort study.** *BJOG* 2016, **123**(12):1908-1917.
41. El Marroun H, White TJ, Fernandez G, Jaddoe VW, Verhulst FC, Stricker BH, Tiemeier H: **Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and non-verbal cognitive functioning in childhood.** *J Psychopharmacol* 2017, **31**(3):346-355.
42. Viktorin A, Uher R, Reichenberg A, Levine SZ, Sandin S: **Autism risk following antidepressant medication during pregnancy.** *Psychol Med* 2017, **47**(16):2787-2796.
43. Boukhris T, Sheehy O, Berard A: **Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Attention Deficit with or without Hyperactivity Disorder in Children.** *Paediatr Perinat Epidemiol* 2017, **31**(4):363-373.

44. Brown HK, Ray JG, Wilton AS, Lunskey Y, Gomes T, Vigod SN: **Association Between Serotonergic Antidepressant Use During Pregnancy and Autism Spectrum Disorder in Children.** *JAMA* 2017, **317**(15):1544-1552.
45. Suján AC, Rickert ME, Oberg AS, Quinn PD, Hernandez-Diaz S, Almqvist C, Lichtenstein P, Larsson H, D'Onofrio BM: **Associations of Maternal Antidepressant Use During the First Trimester of Pregnancy With Preterm Birth, Small for Gestational Age, Autism Spectrum Disorder, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring.** *JAMA* 2017, **317**(15):1553-1562.
46. Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Berard A: **Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children.** *JAMA Pediatr* 2016, **170**(2):117-124.
47. Hallberg P, Odland V, Sjoblom V: **Selective serotonin-reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn.** *N Engl J Med* 2006, **354**(20):2188-2190; author reply 2188-2190.
48. Andrade SE, McPhillips H, Loren D, Raebel MA, Lane K, Livingston J, Boudreau DM, Smith DH, Davis RL, Willy ME *et al*: **Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009, **18**(3):246-252.
49. Kallen B, Olausson PO: **Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008, **17**(8):801-806.
50. Kieler H, Artama M, Engeland A, Ericsson O, Furu K, Gissler M, Nielsen RB, Norgaard M, Stephansson O, Valdimarsdottir U *et al*: **Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries.** *BMJ* 2012, **344**:d8012.
51. Berard A, Sheehy O, Zhao JP, Vinet E, Bernatsky S, Abrahamowicz M: **SSRI and SNRI use during pregnancy and the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn.** *Br J Clin Pharmacol* 2017, **83**(5):1126-1133.
52. Grigoriadis S, Vonderporten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis CL, Koren G, Steiner M, Mousmanis P, Cheung A, Ross LE: **Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis.** *BMJ* 2014, **348**:f6932.
53. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, Suri R, Burt VK, Hendrick V, Remnick AM *et al*: **Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment.** *JAMA* 2006, **295**(5):499-507.
54. Spigset O, Hagg S: **[New antidepressive agents during pregnancy and lactation. Drug concentration should be monitored and the lowest possible dose administered].** *Lakartidningen* 2004, **101**(13):1176-1181.
55. **Behandlingsrekommendation: Depression hos vuxna och äldre** [<http://lakemedelsverket.se>]
56. Pogliani L, Baldelli S, Cattaneo D, Pileri P, Clementi E, Cetin I, Zuccotti G: **Selective serotonin reuptake inhibitors' passage into human milk of lactating women.** *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018:1-6.
57. Weisskopf E, Panchaud A, Nguyen KA, Grosjean D, Hascoet JM, Csajka C, Eap CB, Ansermot N, collaborators of the S-BMs: **Simultaneous determination of selective serotonin reuptake inhibitors and their main metabolites in human breast milk by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry.** *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2017, **1057**:101-109.
58. Wisner KL, Perel JM, Blumer J: **Serum sertraline and N-desmethylsertraline levels in breast-feeding mother-infant pairs.** *Am J Psychiatry* 1998, **155**(5):690-692.
59. Stowe ZN, Hostetter AL, Owens MJ, Ritchie JC, Sternberg K, Cohen LS, Nemeroff CB: **The pharmacokinetics of sertraline excretion into human breast milk: determinants of infant serum concentrations.** *J Clin Psychiatry* 2003, **64**(1):73-80.
60. LactMed: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT> 2018.
61. Muller MJ, Preuss C, Paul T, Streit F, Brandhorst G, Seeliger S: **Serotonergic overstimulation in a preterm infant after sertraline intake via breastmilk.** *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine* 2013, **8**(3):327-329.
62. Uguz F: **Better Tolerance of Citalopram in a Breastfed Infant Who Could Not Tolerate Sertraline and Paroxetine.** *Breastfeed Med* 2018, **13**(1):89-90.
63. Uguz F, Arpaci N: **Short-Term Safety of Paroxetine and Sertraline in Breastfed Infants: A Retrospective Cohort Study from a University Hospital.** *Breastfeed Med* 2016, **11**:487-489.
64. Rampono J, Kristensen JH, Hackett LP, Paech M, Kohan R, Ilett KF: **Citalopram and demethylcitalopram in human milk; distribution, excretion and effects in breast fed infants.** *Br J Clin Pharmacol* 2000, **50**(3):263-268.
65. Nordeng H, Bergsholm YK, Bohler E, Spigset O: **[The transfer of selective serotonin reuptake inhibitors to human milk].** *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001, **121**(2):199-203.

66. Berle JO, Steen VM, Aamo TO, Breilid H, Zahlsten K, Spigset O: **Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome p450 genotypes.** *J Clin Psychiatry* 2004, **65**(9):1228-1234.
67. Jensen PN, Olesen OV, Bertelsen A, Linnet K: **Citalopram and desmethylcitalopram concentrations in breast milk and in serum of mother and infant.** *Ther Drug Monit* 1997, **19**(2):236-239.
68. Spigset O, Carieborg L, Ohman R, Norstrom A: **Excretion of citalopram in breast milk.** *Br J Clin Pharmacol* 1997, **44**(3):295-298.
69. Schmidt K, Olesen OV, Jensen PN: **Citalopram and breast-feeding: serum concentration and side effects in the infant.** *Biol Psychiatry* 2000, **47**(2):164-165.
70. Franssen EJ, Meijs V, Ettaher F, Valerio PG, Keessen M, Lameijer W: **Citalopram serum and milk levels in mother and infant during lactation.** *Ther Drug Monit* 2006, **28**(1):2-4.
71. Castberg I, Spigset O: **Excretion of escitalopram in breast milk.** *J Clin Psychopharmacol* 2006, **26**(5):536-538.
72. Rampono J, Hackett LP, Kristensen JH, Kohan R, Page-Sharp M, Ilett KF: **Transfer of escitalopram and its metabolite demethylescitalopram into breastmilk.** *Br J Clin Pharmacol* 2006, **62**(3):316-322.
73. Delaney SR, Malik PRV, Stefan C, Edginton AN, Colantonio DA, Ito S: **Predicting Escitalopram Exposure to Breastfeeding Infants: Integrating Analytical and In Silico Techniques.** *Clin Pharmacokinet* 2018.
74. Gentile S: **Escitalopram late in pregnancy and while breast-feeding.** *Ann Pharmacother* 2006, **40**(9):1696-1697.
75. Hackett LP, Ilett KF, Rampono J, Kristensen JH, Kohan R: **Transfer of reboxetine into breastmilk, its plasma concentrations and lack of adverse effects in the breastfed infant.** *Eur J Clin Pharmacol* 2006, **62**(8):633-638.
76. Potts AL, Young KL, Carter BS, Shenai JP: **Necrotizing enterocolitis associated with in utero and breast milk exposure to the selective serotonin reuptake inhibitor, escitalopram.** *J Perinatol* 2007, **27**(2):120-122.
77. Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Yapp P, Paech M, Begg EJ: **Distribution and excretion of fluoxetine and norfluoxetine in human milk.** *Br J Clin Pharmacol* 1999, **48**(4):521-527.
78. Taddio A, Ito S, Koren G: **Excretion of fluoxetine and its metabolite, norfluoxetine, in human breast milk.** *J Clin Pharmacol* 1996, **36**(1):42-47.
79. Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar RC: **Fluoxetine in breast-milk and developmental outcome of breast-fed infants.** *Br J Psychiatry* 1998, **172**:175-178.
80. Chambers CD, Anderson PO, Thomas RG, Dick LM, Felix RJ, Johnson KA, Jones KL: **Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine.** *Pediatrics* 1999, **104**(5):e61.
81. Isenberg KE: **Excretion of fluoxetine in human breast milk.** *J Clin Psychiatry* 1990, **51**(4):169.
82. Burch KJ, Wells BG: **Fluoxetine/norfluoxetine concentrations in human milk.** *Pediatrics* 1992, **89**(4 Pt 1):676-677.
83. Morris R, Matthes J: **Serotonin syndrome in a breast-fed neonate.** *BMJ Case Rep* 2015, **2015**.
84. Lester BM, Cucca J, Andreozzi L, Flanagan P, Oh W: **Possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant.** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32**(6):1253-1255.
85. Hendrick V, Fukuchi A, Altshuler L, Widawski M, Wertheimer A, Brunhuber MV: **Use of sertraline, paroxetine and fluvoxamine by nursing women.** *Br J Psychiatry* 2001, **179**:163-166.
86. Wright S, Dawling S, Ashford JJ: **Excretion of fluvoxamine in breast milk.** *Br J Clin Pharmacol* 1991, **31**(2):209.
87. Yoshida K, Smith B, Kumar RC: **Fluvoxamine in breast-milk and infant development.** *Br J Clin Pharmacol* 1997, **44**(2):210-211.
88. Hagg S, Granberg K, Carleborg L: **Excretion of fluvoxamine into breast milk.** *Br J Clin Pharmacol* 2000, **49**(3):286-288.
89. Piontek CM, Wisner KL, Perel JM, Peindl KS: **Serum fluvoxamine levels in breastfed infants.** *J Clin Psychiatry* 2001, **62**(2):111-113.
90. Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R, Paech M, Ilett KF: **The amount of fluvoxamine in milk is unlikely to be a cause of adverse effects in breastfed infants.** *J Hum Lact* 2002, **18**(2):139-143.
91. Arnold LM, Suckow RF, Lichtenstein PK: **Fluvoxamine concentrations in breast milk and in maternal and infant sera.** *J Clin Psychopharmacol* 2000, **20**(4):491-493.
92. Stowe ZN, Cohen LS, Hostetter A, Ritchie JC, Owens MJ, Nemeroff CB: **Paroxetine in human breast milk and nursing infants.** *Am J Psychiatry* 2000, **157**(2):185-189.
93. Begg EJ, Duffull SB, Saunders DA, Buttimore RC, Ilett KF, Hackett LP, Yapp P, Wilson DA: **Paroxetine in human milk.** *Br J Clin Pharmacol* 1999, **48**(2):142-147.

94. Ohman R, Hagg S, Carleborg L, Spigset O: **Excretion of paroxetine into breast milk.** *J Clin Psychiatry* 1999, **60**(8):519-523.
95. Mammen OK, Perel JM, Rudolph G, Foglia JP, Wheeler SB: **Sertraline and norsesertraline levels in three breastfed infants.** *J Clin Psychiatry* 1997, **58**(3):100-103.
96. Läkemedelsindustriföreningen (LIF): **SPC Venlafaxin Actavis.** *Wwwfassa.se* 2012.
97. Briggs G, Freeman R, Yaffe S: **Drugs in pregnancy and lactation.** Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005, **sjunde upplagan.**
98. Källén K, Winbladh B: **Läkemedel och fosterpåverkan.** <http://www.janusinfo.se/v/Lakemedel-och-fosterpaeverkan/> 2012.
99. Thomson MICROMEDEX: **MICROMEDEX Healthcare Series.** Greenwood Village, Colorado 2011.
100. Ansary A, Ibhanebor S, Manjunatha C: **Myoclonic seizures in a preterm baby: is this a presentation of venlafaxine withdrawal?** *Singapore Med J* 2014, **55**(4):e57-59.
101. Haukland LU, Kutzsche S, Hovden IA, Stiris T: **Neonatal seizures with reversible EEG changes after antenatal venlafaxine exposure.** *Acta Paediatr* 2013, **102**(11):e524-526.
102. **SPC Cymbalta** [www.fass.se]
103. Einarson A, Smart K, Vial T, Diav-Citrin O, Yates L, Stephens S, Pistelli A, Kennedy D, Taylor T, Panchaud A *et al*: **Rates of major malformations in infants following exposure to duloxetine during pregnancy: a preliminary report.** *J Clin Psychiatry* 2012, **73**(11):1471.
104. Eyal R, Yaeger D: **Poor neonatal adaptation after in utero exposure to duloxetine.** *Am J Psychiatry* 2008, **165**(5):651.
105. Abdy NA, Gerhart K: **Duloxetine withdrawal syndrome in a newborn.** *Clin Pediatr (Phila)* 2013, **52**(10):976-977.
106. Rampono J, Teoh S, Hackett LP, Kohan R, Ilett KF: **Estimation of desvenlafaxine transfer into milk and infant exposure during its use in lactating women with postnatal depression.** *Arch Womens Ment Health* 2011, **14**(1):49-53.
107. Janus webb - Stockholms läns landsting: **Läkemedel och amning.** *www.janusinfo.se* 2018.
108. Lobo ED, Loghin C, Knadler MP, Quinlan T, Zhang L, Chappell J, Lucas R, Bergstrom RF: **Pharmacokinetics of duloxetine in breast milk and plasma of healthy postpartum women.** *Clin Pharmacokinet* 2008, **47**(2):103-109.
109. Boyce PM, Hackett LP, Ilett KF: **Duloxetine transfer across the placenta during pregnancy and into milk during lactation.** *Arch Womens Ment Health* 2011, **14**(2):169-172.
110. Collin-Levesque L, El-Ghaddaf Y, Genest M, Jutras M, Leclair G, Weisskopf E, Panchaud A, Ferreira E: **Infant Exposure to Methylphenidate and Duloxetine During Lactation.** *Breastfeed Med* 2018, **13**(3):221-225.
111. Briggs GG, Ambrose PJ, Ilett KF, Hackett LP, Nageotte MP, Padilla G: **Use of duloxetine in pregnancy and lactation.** *Ann Pharmacother* 2009, **43**(11):1898-1902.
112. Davis RL, Rubanowice D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, Yood MU, Platt R, Hmo Research Network Center for Education RiT: **Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007, **16**(10):1086-1094.
113. McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, Vial T, Bellemin B, Mastroiacovo P, Arnon J, Rodriguez-Pinilla E, Schaefer C, Pexieder T *et al*: **The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS).** *Reprod Toxicol* 1996, **10**(4):285-294.
114. Ban L, Gibson JE, West J, Fiaschi L, Sokal R, Smeeth L, Doyle P, Hubbard RB, Tata LJ: **Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study.** *BJOG* 2014, **121**(12):1471-1481.
115. Vasilakis-Scaramozza C, Aschengrau A, Cabral H, Jick SS: **Antidepressant use during early pregnancy and the risk of congenital anomalies.** *Pharmacotherapy* 2013, **33**(7):693-700.
116. Reis M, Kallen B: **Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data.** *Psychol Med* 2010, **40**(10):1723-1733.
117. ter Horst PG, van der Linde S, Smit JP, den Boon J, van Lingen RA, Jansman FG, De Jong-van den Berg LT, Wilffert B: **Clomipramine concentration and withdrawal symptoms in 10 neonates.** *Br J Clin Pharmacol* 2012, **73**(2):295-302.
118. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S, Koren G: **Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study.** *Am J Psychiatry* 2002, **159**(11):1889-1895.

119. Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar RC: **Investigation of pharmacokinetics and of possible adverse effects in infants exposed to tricyclic antidepressants in breast-milk.** *J Affect Disord* 1997, **43**(3):225-237.
120. Wisner KL, Perel JM, Foglia JP: **Serum clomipramine and metabolite levels in four nursing mother-infant pairs.** *J Clin Psychiatry* 1995, **56**(1):17-20.
121. Schimmell MS, Katz EZ, Shaag Y, Pastuszak A, Koren G: **Toxic neonatal effects following maternal clomipramine therapy.** *J Toxicol Clin Toxicol* 1991, **29**(4):479-484.
122. Uguz F: **Poor Feeding and Severe Sedation in a Newborn Nursed by a Mother on a Low Dose of Amitriptyline.** *Breastfeed Med* 2017, **12**:67-68.
123. Källén K, Winblad B: **Läkemedel och fosterpåverkan.** *www.janusinfo.se* 2012.
124. Biswas PN, Wilton LV, Shakir SA: **The pharmacovigilance of mirtazapine: results of a prescription event monitoring study on 13554 patients in England.** *J Psychopharmacol* 2003, **17**(1):121-126.
125. Djulus J, Koren G, Einarson TR, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, Kennedy D, Voyer Lavigne S, De Santis M, Einarson A: **Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes.** *J Clin Psychiatry* 2006, **67**(8):1280-1284.
126. Winterfeld U, Klinger G, Panchaud A, Stephens S, Arnon J, Malm H, Te Winkel B, Clementi M, Pistelli A, Manakova E *et al*: **Pregnancy outcome following maternal exposure to mirtazapine: a multicenter, prospective study.** *J Clin Psychopharmacol* 2015, **35**(3):250-259.
127. Smit M, Wennink H, Heres M, Dolman KM, Honig A: **Mirtazapine in pregnancy and lactation: data from a case series.** *J Clin Psychopharmacol* 2015, **35**(2):163-167.
128. Sokolover N, Merlob P, Klinger G: **Neonatal recurrent prolonged hypothermia associated with maternal mirtazapine treatment during pregnancy.** *Can J Clin Pharmacol* 2008, **15**(2):e188-190.
129. Läkemedelsindustriföreningen (LIF): **SPC Mirtazapin Actavis.** *www.fass.se* 2012.
130. Tonn P, Reuter SC, Hiemke C, Dahmen N: **High mirtazapine plasma levels in infant after breast feeding: case report and review of the literature.** *J Clin Psychopharmacol* 2009, **29**(2):191-192.
131. **Druglinedokument nr 23092** [www.drugline.se]
132. Buist A, Norman TR, Dennerstein L: **Mianserin in breast milk.** *Br J Clin Pharmacol* 1993, **36**(2):133-134.
133. **PubMed** [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>]
134. Chun-Fai-Chan B, Koren G, Fayez I, Kalra S, Voyer-Lavigne S, Boshier A, Shakir S, Einarson A: **Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study.** *Am J Obstet Gynecol* 2005, **192**(3):932-936.
135. Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G: **Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: results of a large prospective cohort study.** *Can J Psychiatry* 2009, **54**(4):242-246.
136. Alwan S, Reefhuis J, Botto LD, Rasmussen SA, Correa A, Friedman JM, National Birth Defects Prevention S: **Maternal use of bupropion and risk for congenital heart defects.** *Am J Obstet Gynecol* 2010, **203**(1):52 e51-56.
137. Louik C, Kerr S, Mitchell AA: **First-trimester exposure to bupropion and risk of cardiac malformations.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014, **23**(10):1066-1075.
138. Thyagarajan V, Robin Clifford C, Wurst KE, Ephross SA, Seeger JD: **Bupropion therapy in pregnancy and the occurrence of cardiovascular malformations in infants.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012, **21**(11):1240-1242.
139. Cole JA, Modell JG, Haight BR, Cosmatos IS, Stoler JM, Walker AM: **Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007, **16**(5):474-484.
140. Briggs GG, Samson JH, Ambrose PJ, Schroeder DH: **Excretion of bupropion in breast milk.** *Ann Pharmacother* 1993, **27**(4):431-433.
141. Haas JS, Kaplan CP, Barenboim D, Jacob P, 3rd, Benowitz NL: **Bupropion in breast milk: an exposure assessment for potential treatment to prevent post-partum tobacco use.** *Tob Control* 2004, **13**(1):52-56.
142. Davis MF, Miller HS, Nolan PE, Jr.: **Bupropion levels in breast milk for 4 mother-infant pairs: more answers to lingering questions.** *J Clin Psychiatry* 2009, **70**(2):297-298.
143. Baab SW, Peindl KS, Piontek CM, Wisner KL: **Serum bupropion levels in 2 breastfeeding mother-infant pairs.** *J Clin Psychiatry* 2002, **63**(10):910-911.
144. Nonacs RM, Soares CN, Viguera AC, Pearson K, Poitras JR, Cohen LS: **Bupropion SR for the treatment of postpartum depression: a pilot study.** *Int J Neuropsychopharmacol* 2005, **8**(3):445-449.
145. Chaudron LH, Schoenecker CJ: **Bupropion and breastfeeding: a case of a possible infant seizure.** *J Clin Psychiatry* 2004, **65**(6):881-882.

146. Kelly LE, Poon S, Madadi P, Koren G: **Neonatal benzodiazepines exposure during breastfeeding.** *J Pediatr* 2012, **161**(3):448-451.
147. Neuman G, Colantonio D, Delaney S, Szykaruk M, Ito S: **Bupropion and Escitalopram During Lactation.** *Ann Pharmacother* 2014, **48**(7):928-931.
148. **Bupropion: seizures in an infant exposed through breast-feeding.** *Prescrire Int* 2005, **14**(78):144.
149. Schmidt FM, Lichtblau N, Uribe MM, Kirchherr H, Himmerich H: **Agomelatine in breast milk.** *Int J Neuropsychopharmacol* 2013, **16**(2):497-499.
150. **Spm.nr. 2378** [www.relis.no]
151. Cohen Engler A, Hadash A, Shehadeh N, Pillar G: **Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: potential role of breast milk melatonin.** *Eur J Pediatr* 2012, **171**(4):729-732.
152. Bellet F, Beyens MN, Bernard N, Beghin D, Elefant E, Vial T: **Exposure to aripiprazole during embryogenesis: a prospective multicenter cohort study.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015, **24**(4):368-380.
153. **Antipsychotics – Risk of extrapyramidal effects and withdrawal symptoms in newborns after exposure during pregnancy**
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/07/WC500109581.pdf]
154. Imaz ML, Oriolo G, Torra M, Soy D, Garcia-Esteve L, Martin-Santos R: **Clozapine Use During Pregnancy and Lactation: A Case-Series Report.** *Front Pharmacol* 2018, **9**:264.
155. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, Levinson A, Zipursky RB, Einarson A: **Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study.** *J Clin Psychiatry* 2005, **66**(4):444-449; quiz 546.
156. Ernst CL, Goldberg JF: **The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics.** *J Clin Psychiatry* 2002, **63** Suppl 4:42-55.
157. Biswasl PN, Wilton LV, Pearcel GL, Freemantle S, Shakir SA: **The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England.** *J Psychopharmacol* 2001, **15**(4):265-271.
158. Teodorescu A, Ifteni P, Moga MA, Burtea V, Bigiu N: **Dilemma of treating schizophrenia during pregnancy: a Case series and a review of literature.** *BMC Psychiatry* 2017, **17**(1):311.
159. Uguz F: **Prophylactic use of olanzapine and quetiapine from pregnancy to the postpartum period in women with bipolar disorder: a case series.** *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017, **30**(21):2569-2571.
160. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF, Jr., Varughese R, Schmider J: **Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes.** *Drug Saf* 2007, **30**(3):247-264.
161. Cohen LS, Goez-Mogollon L, Sosinsky AZ, Savella GM, Viguera AC, Chitayat D, Hernandez-Diaz S, Freeman MP: **Risk of Major Malformations in Infants Following First-Trimester Exposure to Quetiapine.** *Am J Psychiatry* 2018:appiajp201818010098.
162. Bartfai Z, Kocsis J, Puho EH, Czeizel AE: **A population-based case-control teratologic study of promethazine use during pregnancy.** *Reprod Toxicol* 2008, **25**(2):276-285.
163. Einarson A, Boskovic R: **Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy.** *J Psychiatr Pract* 2009, **15**(3):183-192.
164. Einarson A, Bailey B, Jung G, Spizzirri D, Baillie M, Koren G: **Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997, **78**(2):183-186.
165. [www.fass.se]
166. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, Arnon J, Schaefer C, Garbis H, Clementi M, Ornoy A: **Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study.** *J Clin Psychiatry* 2005, **66**(3):317-322.
167. Janjic V, Milovanovic DR, Zecevic DR, Loncar D, Laban O, Stepanovic M, Varjaric M, Obradovic S, Dejanovic SD, Jankovic S: **Zuclopenthixol decanoate in pregnancy: successful outcomes in two consecutive offspring of the same mother.** *Vojnosanit Pregl* 2013, **70**(5):526-529.
168. Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S: **Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score.** *Am J Obstet Gynecol* 1977, **128**(5):486-488.
169. Lutz UC, Hiemke C, Wiatr G, Farger G, Arand J, Wildgruber D: **Aripiprazole in pregnancy and lactation: a case report.** *J Clin Psychopharmacol* 2010, **30**(2):204-205.
170. Schlotterbeck P, Leube D, Kircher T, Hiemke C, Grunder G: **Aripiprazole in human milk.** *Int J Neuropsychopharmacol* 2007, **10**(3):433.
171. Watanabe N, Kasahara M, Sugibayashi R, Nakamura T, Nakajima K, Watanabe O, Murashima A: **Perinatal use of aripiprazole: a case report.** *J Clin Psychopharmacol* 2011, **31**(3):377-379.

172. Nordeng H, Gjerdalen G, Brede WR, Michelsen LS, Spigset O: **Transfer of aripiprazole to breast milk: a case report.** *J Clin Psychopharmacol* 2014, **34**(2):272-275.
173. Barnas C, Bergant A, Hummer M, Saria A, Fleischhacker WW: **Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and breast milk.** *Am J Psychiatry* 1994, **151**(6):945.
174. Mendhekar DN: **Possible delayed speech acquisition with clozapine therapy during pregnancy and lactation.** *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007, **19**(2):196-197.
175. Aydin B, Nayir T, Sahin S, Yildiz A: **Olanzapine and quetiapine use during breastfeeding: excretion into breast milk and safe breastfeeding strategy.** *J Clin Psychopharmacol* 2015, **35**(2):206-208.
176. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G: **Outcome of infants exposed to olanzapine during breastfeeding.** *Breastfeed Med* 2011, **6**(2):55-58.
177. Stiegler A, Schaletzky R, Walter G, Wust R, Abele H, Goelz R, Farger G, Wiatr G, Fallgatter AJ, Batra A: **Olanzapine treatment during pregnancy and breastfeeding: a chance for women with psychotic illness?** *Psychopharmacology (Berl)* 2014, **231**(15):3067-3069.
178. Brunner E, Falk DM, Jones M, Dey DK, Shatapathy CC: **Olanzapine in pregnancy and breastfeeding: a review of data from global safety surveillance.** *BMC Pharmacol Toxicol* 2013, **14**:38.
179. Soussan C, Gouraud A, Portolan G, Jean-Pastor MJ, Pecriaux C, Montastruc JL, Damase-Michel C, Lacroix I: **Drug-induced adverse reactions via breastfeeding: a descriptive study in the French Pharmacovigilance Database.** *Eur J Clin Pharmacol* 2014, **70**(11):1361-1366.
180. Summerfield RJ, Nielsen MS: **Excretion of lorazepam into breast milk.** *Br J Anaesth* 1985, **57**(10):1042-1043.
181. Whitelaw AG, Cummings AJ, McFadyen IR: **Effect of maternal lorazepam on the neonate.** *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981, **282**(6270):1106-1108.
182. Oo CY, Kuhn RJ, Desai N, Wright CE, McNamara PJ: **Pharmacokinetics in lactating women: prediction of alprazolam transfer into milk.** *Br J Clin Pharmacol* 1995, **40**(3):231-236.
183. Matheson I, Lunde PK, Bredesen JE: **Midazolam and nitrazepam in the maternity ward: milk concentrations and clinical effects.** *Br J Clin Pharmacol* 1990, **30**(6):787-793.
184. Wikner BN, Kallen B: **Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans?** *J Clin Psychopharmacol* 2011, **31**(3):356-359.
185. Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, Asker C, Kallen B: **Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007, **16**(11):1203-1210.
186. Wang LH, Lin HC, Lin CC, Chen YH, Lin HC: **Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy.** *Clin Pharmacol Ther* 2010, **88**(3):369-374.
187. Ban L, West J, Gibson JE, Fiaschi L, Sokal R, Doyle P, Hubbard R, Smeeth L, Tata LJ: **First trimester exposure to anxiolytic and hypnotic drugs and the risks of major congenital anomalies: a United Kingdom population-based cohort study.** *PLoS One* 2014, **9**(6):e100996.
188. Patorno E, Bateman BT, Huybrechts KF, MacDonald SC, Cohen JM, Desai RJ, Panchoad A, Mogun H, Pennell PB, Hernandez-Diaz S: **Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations.** *Neurology* 2017, **88**(21):2020-2025.
189. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB *et al*: **Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years.** *JAMA Pediatr* 2014, **168**(8):729-736.

Tabell 1. Studier av karbamazepin och risken för missbildningar.

Senast uppdaterad i november 2016.

Studie	PubMed ID	n exponerade barn	Fynd	Monoterapi	Studiebeskrivning	Indikation	Kommentar
Morrow 2006	16157661	900	Allvarliga missbildningar hos 2,2% [95% CI 1,4-3,4]		Kohortstudie. Fungerade som kontroll för jämförelse med andra antiepileptika	Epilepsi	
Wide 2000	10897157	363	Lägre huvudomfång än hos barn som exponerats för andra antiepileptika.	Ja	Kohort. Exponerade jämfördes med barn exponerade för andra antiepileptika.	Epilepsi	
Wide 2000	10698324	39	Högre förekomst av ansiktsmissbildningar (28%) än kontroller (7%).	Ja	Kohort. Exponerade jämfördes med andra barn som föddes på samma sjukhus vid samma tid.	Epilepsi	
Kaneko 1999	10094426	158	Missbildningar hos 5,7% jämfört med 3,1% hos barn ej exponerade för antiepileptika.	Ja	Kohortstudie. Exponerade jämfördes med 98 barn som ej exponerats för antiepileptika.	Epilepsi	
Dean 2002	11950853	70	Ansiktsmissbildningar hos 59% jämfört med 25% hos barn som ej exponerats för antiepileptika.	Ja	Retrospektiv kohortstudie. Exponerade jämfördes med 38 barn som ej exponerats för antiepileptika.	Epilepsi	
Canger 1999	10487185	113	Allvarliga missbildningar hos 6,2%		Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	Ingen kontrollgrupp
Matalon 2002	11934528	795	Allvalig missbildning hos 5,28% jämfört med 2,34% hos kontroller och 2,75% hos barn till mödrar med obehandlad epilepsi.	Ja	Meta-analys. Exponerade jämfördes med 3756 populationskontroller och 182 barn till mödrar med obehandlad epilepsi.	Epilepsi	
Wide 2004	15046269	703	Lägre risk för allvarlig missbildning än valproat (valproat vs karbamazepin OR 2,59 (95% CI 1,43-4,68))	Ja	Kohort. Exponerade jämfördes med 268 exponerade för valproat.	Okänt	
Rasalam 2005	16108456	80	Autism/Asperger hos 2,5%	Ja	Retrospektiv kohortstudie.	Okänt	Oklar jämförelse med historiska kontroller.
Nulman 1997	8986270	36	Missbildningar hos 5,7% jämfört med 5,6% hos barn exponerade för kända icke-teratogena läkemedel	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi/bipolär sjukdom/neuropatisk smärta	
Samrén 1999	10553991	376	Allvarliga missbildningar hos 4% jämfört med 1,5% bland 2000 icke-exponerade kontroller (RR=2,6 (95% CI 1,4-5,0)).	Ja	Retrospektiv kohortstudie.	Epilepsi	

Studie	PubMed ID	n exponerade barn	Fynd	Monoterapi	Studiebeskrivning	Indikation	Kommentar
Diav-Citrin 2001	11468320	210	Allvarliga missbildningar hos 7,5% jämfört med 3,2% bland kontroller exponerade för kända icke-teratogena läkemedel.	Ja	Prospektiv kohortstudie. Exponerade jämfördes med 629 exponerade för kända icke-teratogena läkemedel.	Okänt	
Rosa 1991	1994251	99	Spina bifida hos 2/99	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Okänt	Ingen kontrollgrupp. Undersökte bara förekomst av spina bifida.
Scolnik 1994	7509419	36	Ingen skillnad i IQ jämfört med matchade kontroller.	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Okänt	Undersökte endast IQ
Ornoy 1996	9013606	47	Lägre IQ och ansiktisdysmorfologi hos 6/47, jämfört med ingen bland 47 matchade kontroller.	Ja	Tvårsnittsstudie	Epilepsi	
Vajda 2010	20739196	302	Missbildningar hos 5,3% jämfört med 3,4% för barn icke-exponerade för antiepileptika.	Okänt	Prospektiv kohortstudie.	Okänt	
Adab 2001	11118242	63	Skolbarn exponerade för karbamazepin hade inget större behov av skolstöd jämfört med icke-exponerade.	Ja	Tvårsnittsstudie	Epilepsi	
Tomson 2011	21652013	1402	Allvarliga missbildningar hos 3,4% vid dos <400 mg/dag, och 5,3% vid dos >400 och <1000 mg/dag, samt 8,7% vid >1000 mg/dag. Vid dos <400 mg/dag var frekvensen signifikant lägre än för andra antiepileptika, utom lamotrigin <300 mg/dag.	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Okänt	
Cummings 2011	21415043	49	20% hade utvecklingsförsening under förskoleåldern jämfört med 5% bland kontroller.	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Okänt	Kontroller var 44 barn som inte exponerats för något läkemedel.
Gaily 2004	14718692	86	Förskolebarn exponerade för karbamazepin hade jämförbar IQ med 141 kontroller.	Ja	Tvårsnittsstudie	Epilepsi	
Hernández-Díaz 2012	22551726	1033	Allvarliga missbildningar hos 3,0% jämfört med 1,1% hos 442 kontroller som inte exponerats för antiepileptika (icke-sign).	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	
Vajda 2014	25040242	346	Missbildningar hos 5,5% jämfört med 3,3% hos 153 kontroller som inte exponerats för antiepileptika (icke-sign).	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	

Studie	PubMed ID	n exponerade barn	Fynd	Monoterapi	Studiebeskrivning	Indikation	Kommentar
Campbell 2014	24444855	1718	Allvarliga missbildningar hos 2,6% jämfört med 2,3% för lamotrigin (icke-sign) och 6,7% för valproat (sign). Dosberoende effekt: 1,9% vid ≤500 mg/dag, 2,7% vid >500-≤1000 mg/dag och 5,3% vid >1000 mg/dag.	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	Jämförde olika antiepileptika mot varandra. Ingen icke-exponerad kontrollgrupp.
Thomas 2017	28084641	389	Allvarliga missbildningar hos 5,4% jämfört med 3,5% hos 319 icke-exponerade födda till friska kvinnor (icke-sign). Hos 252 icke-exponerade födda till kvinnor med epilepsi var frekvensen allvarliga missbildningar 5,6% (icke-sign).	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	
Tomson 2018	29680205	1957	Dosberoende effekt. Allvarliga missbildningar hos 4,5% vid ≤700 mg/dag jämfört med 7,2% vid >700 mg/dag (sign). Båda grupperna signifikant skilda från lamotrigin ≤325 mg/dag (allvarliga missbildningar hos 2,5% av 1870 exponerade).	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	Undersökte dosberoende effekter.
Petersen 2017	28243149	334	Allvarliga missbildningar hos 3,3% jämfört med 2,2% hos 239,151 barn som inte exponerats för antiepileptika (icke-sign).	Ja	Kohortstudie.	90% epilepsi.	

Tabell 2. Studier av lamotrigin och risken för missbildningar.

Senast uppdaterad i november 2016.

Studie	PubMed ID	n exponerade barn	Fynd	Monoterapi	Studiebeskrivning	Indikation	Kommentar
Vajda 2010	20739196	243	Missbildningar hos 4,9% jämfört med 3,4% hos 118 barn icke-exponerade för antiepileptika (ej signifikant).	Okänt	Prospektiv kohortstudie.	Okänt	
Morrow 2006	16157661	647	Allvarliga missbildningar hos 3,2% [95% CI 2,1-4,9] (ej sign högre än för karbamazepin). Dosberoende effekt, dvs barn med missbildning hade exponerats för högre dos jämfört med barn utan missbildning (325 mg vs 251 mg, p=0,005).	Ja	Kohortstudie. Kontroller utgjordes av barn exponerade för karbamazepin.	Epilepsi	
Cunnington 2011	21606453	1558	Allvarliga missbildningar hos 2,2% [95% CI 1,6-3,1], ej signifikant förhöjd risk. Ingen dosberoende effekt.	Ja	Kohortstudie. Kontroller utgjordes av historiska kontroller.	Okänt	
Holmes 2008	18448870	684	Allvarliga missbildningar hos 2,3% [95% CI 1,3-3,8]. Läpp-gomspalt vanligare bland exponerade (5 fall eller 7,3/1000 vs förväntad förekomst på 0,7/1000). Ingen dosberoende effekt.	Ja	Kohortstudie. Kontroller utgjordes av historiska kontroller.		
Vajda 2009	19817810	209	Missbildningar hos 5,3% vid exponering under första trimestern, ej skiljt från förekomsten bland 106 graviditeter där exponering skett efter den första trimestern.	Ja	Kohortstudie.		
Almgren 2009	19828334	308	Ingen effekt		Kohortstudie. Exponerade barn jämfördes med alla andra barn i registret	Okänt	Undersökte endast huvudomkrets
Dolk 2008	18650491		Odds ratio för exponering för lamotrigin var 0,67 [95% CI 0,10-2,34]		Fall-kontrollstudie. Exponering för lamotrigin bland 5511 fall av läpp-gomspalt jämfördes med exponeringen bland 80052 fall av övriga missbildningar.		
Sabers 2004	14653845	51	Allvarliga missbildningar hos 2%		Kohortstudie.	Epilepsi	Ingen kontrollgrupp

Studie	PubMed ID	n exponerade barn	Fynd	Monoterapi	Studiebeskrivning	Indikation	Kommentar
Tomson 2011	21652013	1280	Allvarliga missbildningar hos 2,0% vid dos <300 mg/dag, och 4,5% vid dos >300 mg/dag. Vid dos <300 mg/dag var frekvensen signifikant lägre än för andra antiepileptika, utom karbamazepin <400 mg/dag.	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Okänt	
Cummings 2011	21415043	35	3% hade utvecklingsförsening under förskoleåldern jämfört med 5% bland kontroller.	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Okänt	Kontroller var 44 barn som inte exponerats för något läkemedel.
Molgaard-Nielsen 2011	21586715	1019	Allvarliga missbildningar hos 3,2% jämfört med 2,4% hos icke-exponerade (ej sign).	Okänt	Tvärsnittsstudie. Kontroller var 836263 barn icke-exponerade för antiepileptika.	Okänt	
Hernández-Diaz 2012	22551726	1562	Allvarliga missbildningar hos 2,0% jämfört med 1,1% hos 442 kontroller som inte exponerats för antiepileptika (icke-sign).	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	
Vajda 2014	25040242	307	Missbildningar hos 4,6% jämfört med 3,3% hos 153 kontroller som inte exponerats för antiepileptika (icke-sign).	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	
Campbell 2014	24444855	2198	Allvarliga missbildningar hos 2,3% jämfört med 2,6% för karbamazepin (icke-sign) och 6,7% för valproat (sign). Ingen sign dosberoende effekt.	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	Jämförde olika antiepileptika mot varandra. Ingen icke-exponerad kontrollgrupp.
Cohen-Israel 2018	29044597	83	Inga allvarliga missbildningar sågs. Språkförsening vanligare vid bedömning upp till 12 år hos lamotriginexponerade jämfört med lika många icke-exponerade kontroller (7,2% vs 18%, p=0,036). Andra parametrar för utvärdering av neurologisk utveckling var likvärdiga.	Hos 92%	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	
Diav-Citrin 2017	28657171	218	Allvarliga missbildningar hos 4,5% jämfört med 2,7% hos 865 kontroller som inte exponerats för läkemedel som är kända för att orsaka missbildningar (icke-sign).	Hos 72%	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi 82%, psykiatrisk indikation 18%.	

Studie	PubMed ID	n exponerade barn	Fynd	Monoterapi	Studiebeskrivning	Indikation	Kommentar
Thomas 2017	28084641	38	Allvarliga missbildningar hos 2,6% jämfört med 3,5% hos 319 icke-exponerade födda till friska kvinnor (icke-sign). Hos 252 icke-exponerade födda till kvinnor med epilepsi var frekvensen allvarliga missbildningar 5,6% (icke-sign). Icke-dosberoende effekt.	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	
Tomson 2018	29680205	2514	Dosberoende effekt. Allvarliga missbildningar hos 2,5% vid ≤325 mg/dag jämfört med 4,3% vid >325 mg/dag (sign).	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	Undersökte dosberoende effekter.
Petersen 2017	28243149	357	Allvarliga missbildningar hos 2,7% jämfört med 2,2% hos 239,151 barn som inte exponerats för antiepileptika (icke-sign).	Ja	Kohortstudie.	96% epilepsi.	

Tabell 3. Studier av topiramamat och risken för missbildningar.

Senast uppdaterad i november 2016.

Studie	PubMed ID	n exponerade barn	Fynd	Monoterapi	Studiebeskrivning	Indikation	Kommentar
Ornoy 2008	18424066	41	Allvarlig missbildning hos 2,0% vs 3,5% bland kontroller.	Nej	Kohortstudie. Exponerade jämfördes med 198 barn som exponerats för kända icke-teratogena läkemedel		
Hunt 2008	18645165	70	Allvarliga missbildningar hos 4,8% [95% CI 1,7-13,3]	Ja	Kohortstudie.		Ingen kontrollgrupp
Vajda 2009	19817810	27	Inga missbildningar bland 27 exponerade.	Ja	Kohortstudie.		
Molgaard-Nielsen 2011	21586715	108	Allvarliga missbildningar hos 4,6% jämfört med 2,4% hos icke-exponerade (ej sign).	Okänt	Tvårsnittsstudie. Kontroller var 836263 barn icke-exponerade för antiepileptika.	Okänt	
Morrow 2006	16157661	28	Allvarliga missbildningar hos 7,1% [95% CI 2,0-22,6], ej signifikant högre än för karbamazepin (n=900, 2,2%)	Ja	Kohortstudie.	Epilepsi	
Hernández-Diaz 2012	22551726	359	Allvarliga missbildningar hos 4,2% jämfört med 1,1% hos 442 kontroller som inte exponerats för antiepileptika (sign).	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	
Vajda 2014	25040242	42	Missbildningar hos 2,4% jämfört med 3,3% hos 153 kontroller som inte exponerats för antiepileptika (icke-sign).	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	
Tomson 2018	29680205	152	Ej dosberoende effekt. Allvarliga missbildningar hos 3,9% jämfört med 2,5% av 1870 exponerade för lamotrigin ≤325 mg/dag (icke-sign).	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	Undersökte dosberoende effekter.

Tabell 4. Studier av valproat och risken för missbildningar.

Senast uppdaterad i november 2016.

Studie	PubMed ID	n exponerade barn	Fynd	Monoterapi	Studiebeskrivning	Indikation	Kommentar
Kaneko 1999	10094426	81	Missbildningar hos 11,1% jämfört med 3,1% hos barn ej exponerade för antiepileptika. Utvecklingsförsening hos 22% jämfört med 10,5%.	Ja	Kohortstudie. Exponerade jämfördes med 98 barn som ej exponerats för antiepileptika.	Epilepsi	
Dean 2002	11950853	47	Ansiktsmissbildningar hos 70% jämfört med 25% hos barn som ej exponerats för antiepileptika. Utvecklingsförsening hos 28% jämfört med 10,5%.	Ja	Retrospektiv kohortstudie. Exponerade jämfördes med 38 barn som ej exponerats för antiepileptika.	Epilepsi	
Canger 1999	10487185	44	Missbildningar hos 13,6% jämfört med 6,4% för alla andra antiepileptika.	Ja	Prospektiv kohortstudie. Exponerade jämfördes med 375 exponerade för andra antiepileptika.	Epilepsi	
Wide 2004	15046269	268	Högre risk för allvarlig missbildning än karbamazepin (valproat vs karbamazepin OR 2,59 (95% CI 1,43-4,68))	Ja	Kohort. Exponerade jämfördes med 703 exponerade för karbamazepin.	Okänt	
Rasalam 2005	16108456	56	Autism/Asperger hos 8,9%	Ja	Retrospektiv kohortstudie.	Okänt	Oklar jämförelse med historiska kontroller.
Samrén 1999	10553991	158	Allvarliga missbildningar hos 6% jämfört med 1,5% bland 2000 icke-exponerade kontroller (RR=4,1 (95% CI 1,9-8,8).	Ja	Retrospektiv kohortstudie.	Epilepsi	
Rosa 1991	1994251	39	Inga fall av spina bifida	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Okänt	Ingen kontrollgrupp. Undersökte bara förekomst av spina bifida.
Wyszynski 2005	15781808	149	Missbildningar hos 10,7% jämfört med 2,9% bland barn exponerade för andra antiepileptika och 1,6% hos en populationskontroll.	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Okänt	
Vajda 2010	20739196	224	Missbildningar hos 15,2% jämfört med 3,4% bland barn icke-exponerade för antiepileptika.	Okänt	Prospektiv kohortstudie.	Okänt	

Studie	PubMed ID	n exponerade barn	Fynd	Monoterapi	Studiebeskrivning	Indikation	Kommentar
Viinikainen 2006	17049311	13	Beteendestörningar och undervisningsstöd hos 62% av skolbarn exponerade för valproat jämfört med 2/13 (15%) bland exponerade för karbamazepin och 2/13 (15%) hos icke-exponerade.	Okänt	Tvärsnittsstudie	Okänt	
Adab 2001	11118242	56	Skolbarn exponerade för valproat hade högre behov av skolstöd jämfört med icke-exponerade (OR=3,4 (95% CI 1,6-7,1)	Ja	Tvärsnittsstudie	Epilepsi	
Gaily 2004	14718692	13	Förskolebarn exponerade för valproat hade signifikant lägre IQ jämfört med 141 kontroller.	Ja	Tvärsnittsstudie	Epilepsi	
Morrow 2006	16157661	715	Allvarliga missbildningar hos 6,2% [95% CI 4,6-8,2], signifikant högre än för karbamazepin (n=900, 2,2%)	Ja	Kohortstudie.	Epilepsi	
Tomson 2011	21652013	1010	Allvarliga missbildningar hos 5,6% vid dos <700 mg/dag, och 10,4% vid >700 och <1500 mg/dag, samt 24,2% vid >1500 mg/dag.	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Okänt	
Cummings 2011	21415043	58	40% hade utvecklingsförsening under förskoleåldern jämfört med 5% bland kontroller.	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Okänt	Kontroller var 44 barn som inte exponerats för något läkemedel.
Hernández-Díaz 2012	22551726	323	Allvarliga missbildningar hos 9,3% jämfört med 4,2% hos 442 kontroller som inte exponerats för antiepileptika (sign). En dosberoende effekt på risken sågs.	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	
Tomson 2015	26085607	1224	Dosberoende effekt. Allvarliga missbildningar 5,9% vid <700 mg/dag, 11% vid ≥700-<1500 mg/dag, 24% vid ≥1500 mg/dag.	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	
Vajda 2014	25040242	253	Missbildningar hos 13,8% jämfört med 3,3% hos 153 kontroller som inte exponerats för antiepileptika (sign).	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	

Studie	PubMed ID	n exponerade barn	Fynd	Monoterapi	Studiebeskrivning	Indikation	Kommentar
Campbell 2014	24444855	1290	Allvarliga missbildningar hos 6,7% jämfört med 2,3% för lamotrigin (sign) och 2,6% för karbamazepin (sign). Dosberoende effekt: 5,0% vid ≤600 mg/dag, 6,1% vid >600-≤1000 mg/dag och 10,4% vid >1000 mg/dag.	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	Jämförde olika antiepileptika mot varandra. Ingen icke-exponerad kontrollgrupp.
Thomas 2017	28084641	268	Allvarliga missbildningar hos 9,0% jämfört med 3,5% hos 319 icke-exponerade födda till friska kvinnor (sign). Hos 252 icke-exponerade födda till kvinnor med epilepsi var frekvensen allvarliga missbildningar 5,6% (icke-sign). Dosberoende effekt. Fekvensen allvarliga missbildningar vid ≤400 mg/dag var 3,2%, jämfört med 10,1% vid 401-800 mg/dag, och 33,3% vid >800 mg/dag (p=0,001).	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	
Tomson 2018	29680205	1381	Dosberoende effekt. Allvarliga missbildningar hos 6,3% vid ≤650 mg/dag jämfört med 11,3% vid >650-1450 mg/dag och 25,2% vid >1450 mg/dag (sign). Alla grupperna signifikant skilda från lamotrigin ≤325 mg/dag (allvarliga missbildningar hos 2,5% av 1870 exponerade).	Ja	Prospektiv kohortstudie.	Epilepsi	Undersökte dosberoende effekter.
Petersen 2017	28243149	229	Allvarliga missbildningar hos 6,6% jämfört med 2,2% hos 239,151 barn som inte exponerats för antiepileptika (sign).	Ja	Kohortstudie.	90% epilepsi.	

Tabell 5. Studier av pregabalin och risken för missbildningar.

Senast uppdaterad i november 2016.

Studie	PubMed ID	n exponerade barn	Fynd	Monoterapi	Studiebeskrivning	Indikation	Kommentar
Patorno 2017	28446648	651	Allvarliga missbildningar hos 6,0% jämfört med 4,9% hos 813016 kontroller som inte exponerats för antiepileptika (icke-sign efter justering för samsjuklighet).	Hos 72%	Kohortstudie.	Epilepsi, psykiatriska sjukdomar och neuropatisk smärta.	