

Legemiddelbruk ved amming

 Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

Sammendrag

Bakgrunn. I denne artikkelen beskriver vi prinsippene for overgang av legemidler til morsmelk, og når det kan foreligge risiko for bivirkninger hos brysternærte barn. Vi gir råd om hvordan man skal forholde seg når det er aktuelt å gi et legemiddel til en kvinne som ammer.

Kunnskapsgrunnlag. Artikkelen er basert på et skjønsmessig utvalg av artikler etter litteratursøk i PubMed, på anbefalinger fra norske og internasjonale faggrupper og på forfatterne egne studier og erfaringer innen feltet.

Resultater. Anbefalinger om bruk av legemidler hos ammende er ofte basert på studier der graden av overgang til morsmelk er målt, eller på kasuistikker, eventuelt i kombinasjon med farmakokinetiske og farmakodynamiske overveielser. Legemidlets toksisitet, dosering, varigheten av behandlingen og barnets alder og helsetilstand må imidlertid også vurderes ved bruk av legemidler. Psykofarmaka er den legemiddelgruppen hvor det foreligger flest studier. Dette er også den gruppen hvor det i størst grad kreves individuelle nytte-risiko-vurderinger fordi risikoen for farmakologiske effekter hos barnet ofte ikke kan utelukkes.

Fortolkning. De fleste legemidler kan brukes av ammende fordi mengden i morsmelk er for liten til å gi farmakologiske effekter hos barnet. Summen av tilgjengelig kunnskap, sammen med klinisk erfaring, vil i de aller fleste tilfellene gjøre det mulig å gi konkrete råd.

Hedvig Nordeng

h.m.e.nordeng@farmasi.uio.no
Avdeling for farmasi, Farmasøytisk institutt
Universitetet i Oslo

Gro C. Havnen

Avdeling for farmasi, Farmasøytisk institutt
Universitetet i Oslo
og
Gifitinformatjonen
Helsedirektoratet

Olav Spigset

Institutt for laboratoriemedisin,
barne- og kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
og
Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital

Ved legemiddelbehandling i post partum-perioden er det ofte behov for å vurdere hva som er det tryggeste legemiddelalternativet hvis kvinnen ammer. Manglende kunnskap blant helsepersonell kan føre til at ammende mødre som behandles med legemidler, får beskjed om å avvenne barnet eller å gi morsmelkerstatning, selv når de bruker midler som ikke vil påvirke barnet. Også allmennheten og mødre selv frykter ofte at legemidler overført via melken kan skade barnet. Fordi morsmelken ikke bare er næring, men også helsefremmende for barnet, bør det foreligge en god faglig grunn for å fraråde amming når mor bruker legemidler.

I denne artikkelen har vi som mål å beskrive prinsippene for overgang av legemidler til morsmelk, og når det kan foreligge en risiko for bivirkninger hos brysternærte barn, i tillegg til å gi praktiske råd om hvordan man skal forholde seg når det er aktuelt å gi et middel til en kvinne som ammer.

Kunnskapsgrunnlag

Artikkelen er basert på forfatterne erfaringer gjennom 15–20 års arbeid med legemidler og amming og på et skjønsmessig utvalg av artikler etter litteratursøk i databasen PubMed med søkedato 2.11.2011. Det var ingen tidsbegrensning i søket. Søkeordene «breast feeding», «breast milk» eller «lactation» ble koblet sammen med søkeordene «medication», «drug transfer», eller «drug therapy», og «adverse event» eller «safety». Kun engelskspråklige og norske artikler om sikkerhet ved legemiddelbruk blant ammende eller overgang av legemidler til morsmelk ble inkludert. Nasjonale faglige retningslinjer og produsentnøytrale opp-

slagsverk er også inkludert i kunnskapsgrunnlaget for artikkelen.

Av i alt 795 potensielt relevante artikler ble 579 ekskludert fordi de var overlappende oversiktsartikler, omhandlet andre substanser enn legemidler (virus, miljøgifter osv.), beskrev dyre- eller in vitro-studier eller var metodeartikler for legemiddelanalyser i morsmelk. For en oversikt over et større utvalg sentrale referanser henviser vi til boken *Medications and mothers' milk* (1).

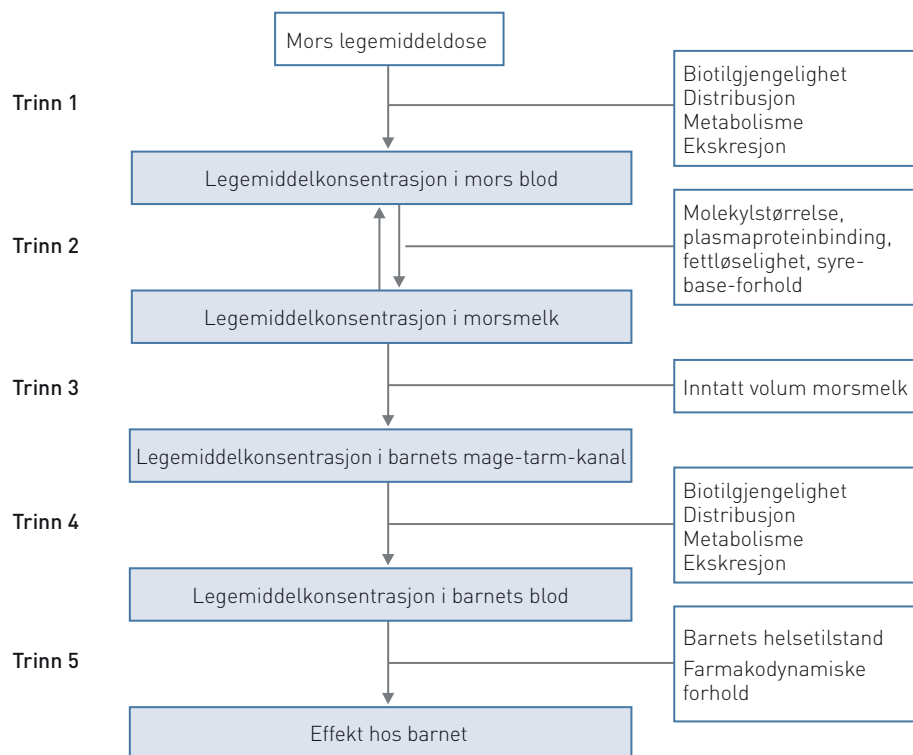
Fra mor til barn

For at et brysternært barn skal få en farmakologisk effekt av et legemiddel som mor bruker, må legemidlet passere en rekke trinn (fig 1) (1–3). Legemidlet må tas opp systemisk hos kvinnen slik at det oppnås en viss plasmakonsentrasjon (trinn 1). Legemidler som tas peroralt eller injiseres, gjenfinnes i størst grad i melken. Mange lokalt virkende legemidler (salver, kremer, inhalasjonsmidler, øyedråper, nesepærer, vagitorier og liknende) vil som regel ikke gjenfinnes i mors blod i nevneverdige konsentrasjoner, og dermed heller ikke i melken.

Brystet er et fordelingsrom i nær kontakt med mors blod. Legemidler som oppnår en viss plasmakonsentrasjon hos kvinnen, vil derfor kunne diffundere over i morsmelken (trinn 2). Passasjen av legemidler mellom plasma og morsmelk er basert på prinsipper for passiv diffusjon over lipidmembraner. Den følger dermed alltid en gradient fra høy til lav konsentrasjon av fritt (ubundet) legemiddel. De legemidlene som lettest diffunderer over til morsmelk, har høy konsentrasjon i mors blod, er fettløselige, har relativt lav molekylvekt (< 500) og forholdsvis liten grad av proteinbinding i plasma. For noen få legemidler, for eksempel nitrofurantoin,

Hovedbudskap

- Når mor bruker legemidler og ammer, er generelt sett risikoen for bivirkninger hos barnet liten
- Risikoen for bivirkninger er høyest hos barn under 2–3 måneders alder
- Legemidler med virkning på sentralnervesystemet står for den største andelen av rapporterte bivirkninger
- Legemiddeltipe, dosering, behandlingstid og barnets alder må vurderes ved amming



Figur 1 *Brysternærte barns eksponering for legemidler via morsmelk [1–3]*

cimetidin, ranitidin og aciklovir, vil overgang til morsmelk skje via aktiv transport over lipidmembraner (1).

Det er en vanlig misforståelse at legemidlet blir værende i melken, og at kvinnen derfor bør pumpe ut og kaste morsmelken etter at hun har tatt et middel som kan påvirke barnet. Brystet er ikke et reservoar hvor stoffer hoper seg opp, som urinblæren, men, som sagt, et fordelingsrom. Etter hvert som legemidlet elimineres i mor og konsentrasjonen i plasma synker, vil midlet diffundere fra morsmelken tilbake til plasma. Pumping og kasting av morsmelken er derfor kun unntaksvis nødvendig, f.eks. når mor bruker et kontraindisert legemiddel i en kortere periode og trenger å pumpe seg for å opprettholde melkeproduksjonen og unngå melkespreng.

Tidspunktet for amming sett i forhold til tidspunktet for legemiddelinntak er en viktig faktor for hvor høy legemiddelkonsentrasjonen i morsmelk er ved ammetidspunktet. Når konsentrasjonen er høyest i plasma, vil den, men en liten tidsforsinkelse, også være høyest i morsmelk. Konsentrasjonen i morsmelk og den mengden morsmelk barnet får i seg, vil være bestemmende for hvilken dose barnet får i seg av legemidlet (trinn 3). Deretter må legemidlet tas opp fra barnets mage-tarm-kanal før det når blodsirkulasjonen (trinn 4). Høy molekylvekt begrenser dette opptaket, og legemidler som er proteiner, f.eks. insulin, vil bli brutt ned på veien. Hos barn som er eldre enn 2–3 måneder, vil mange legemidler i tillegg bli metabolisert i leveren før de når systemisk sirkulasjon (førstepassasjemetabolisme). Hos nyfødte, og særlig hos premature, vil dette derimot skje i mindre grad på grunn av umoden levermetabolisme.

Til sist må legemidlet nå virkestedet i tilstrekkelige mengder for å gi opphav til en farmakologisk effekt hos barnet (trinn 5). En del legemidler passerer alle disse trinnene, særlig hvis legemiddelbruken vedvarer over tid, men som oftest er det så små mengder som når barnets blodsirkulasjon at midlet ikke vil utøve noen farmakologisk effekt.

Barnets dose

Hvis man kjenner legemiddelkonsentrasjonen i morsmelk, kan man beregne barnets teoretiske dose ved å multiplisere denne verdien med barnets inntak av morsmelk (ramme 1). For å vurdere risikoen for bivirkninger kan denne dosen sammenliknes med

anbefalt pediatrik dose for individer i samme aldersgruppe/med samme kroppsvekt (dersom kjent). For eksempel overføres lamotrigin via morsmelk til et fullammet spedbarn i en mengde som tilsvarer mellom 25 % og 50 % av pediatrik dose til spedbarn, noe som tilsier at det foreligger en risiko for farmakologiske effekter hos barnet (1, 2).

I litteraturen er det også vanlig å oppgi barnets vektjusterte relative dose. Dette er den dosen barnet får i seg per kilo kroppsvekt i forhold til mors dose per kilo kroppsvekt (ramme 1). Overgangen til morsmelk anses som minimal ved en relativ dose på under 2 %, liten ved en relativ dose på 2–5 %, moderat ved en relativ dose på 5–10 % og høy ved en relativ dose på over 10 %. Ved relative doseverdier på over 10 % anser man generelt at det er en reell risiko for farmakologiske effekter hos barnet (1, 2, 4). Amming kan i prinsipp anses som trygt ved lavere relative doseverdier – såfremt det ikke dreier seg om svært toksiske legemidler, som cytostatika.

Forekomst av bivirkninger

De fleste data om bivirkninger hos brysternærte barn kommer fra publiserte kasuistikker. Slike kasuistikker er viktige fordi de kan virke hypotesegenererende, men ofte er det vanskelig å avgjøre om det er en årsaks-sammenheng mellom symptomene hos barnet og legemiddeleksponeringen via melken. Derfor er det også nødvendig med systematiske, prospektive studier. I en kohortstudie blant ammende som brukte legemidler, ble mødrene intervjuet om mulige bivirkninger hos barna. Kvinnene rapporterte om mistenkte bivirkninger hos 11 % av de 838 barna (5). De hyppigste symptomene var farmakologisk plausible effekter som løs mage (antibiotika), søvnløshet (opioider, sovemidler) og irritasjon (førstegenerasjons antihistaminer). Ingen av tilfellene krevde medisinsk tilsyn. Dette indikerer at de aller fleste tilfellene av mulige bivirkninger er selvbegrensende og milde. Det finnes også en prospektiv studie på overgang av serotoninreopptakshemmere i morsmelk, der 26 eksponerte barn og 68 kontrollbarn ble inkludert (6). Her fant man ingen økt risiko for bivirkninger hos barna.

I en litteraturgjennomgang fra 2003 hvor bivirkninger hos 100 brysternærte barn ble gjennomgått, er to funn spesielt relevante for klinisk praksis. For det første var barnet under to måneder i nesten åtte av ti tilfeller, og for det andre sto legemidler med virkning på sentralnervesystemet for omtrent halvparten av alle bivirkningene (7).

Psykofarmaka er den legemiddelgruppen som har fått mest oppmerksomhet blant både klinikere og forskere og hvor usikkerheten har vært størst. Fortinguerne og medarbeidere gjennomgikk litteraturen fra 1967 til 2008 og identifiserte 183 originalarbeider som omhandlet bruk av psykofarmaka under amming (8). De fant at bivirkningskasuistikker har vært publisert for alle psykofarmakagrupperne (unntatt psykostimulantia, men

Ramme 1

Utregning av barnets teoretiske dose og barnets vektjusterte relative dose

- Barnets teoretiske dose (i mg/døgn) = konsentrasjonen i morsmelk (i mg/l) × 0,15 l/kg/døgn¹ × barnets kroppsvekt (i kg)
- Barnets vektjusterte relative dose (i prosent) = (barnets dose (mg/kg kroppsvekt)/morsens dose (mg/kg kroppsvekt)) × 100 %

¹ Et fullammet barn drikker skjematisk ca. 150 ml morsmelk per kg kroppsvekt per døgn

her var kun én kasuistikk publisert) (8). Sett i forhold til hvor mange som trolig har brukt slike legemidler og ammet, synes risikoen svært lav.

Kun for noen få legemidler er amming absolutt kontraindisert (tab 1) (1, 2, 4, 9–21). Eksempler på slike legemidler er cytostatika, radiofarmaka, jodbaserte røntgenkontrastmidler og gullpreparater. Noen legemidler er kontraindisert fordi de vil kunne hemme morsmelkproduksjonen, for eksempel kabergolin. Det er langt mer vanlig at man tilråder forsiktighet med bruk av et legemiddel ved amming på bakgrunn av midlets farmakologiske effekter og evne til å passere over til morsmelk. Eksempler på slike legemidler er antipsykotika, opioider, benzodiazepiner og enkelte anti-epileptika (tab 1). Tidsskriftet har tidligere publisert artikler om bruk av analgetika (14), anestesimidler (15), antidepressiver (16), antipsykotika (17, 18) og stemningsstabiliserende legemidler (18) hos kvinner som ammer.

I ramme 2 presenterer vi de spørsmålene helsepersonell bør stille seg for på et individuelt grunnlag å vurdere om man kan anbefale amming eller ikke. I en del situasjoner kan problemet løses ved å velge et terapeutisk likeverdig alternativ der overgangen i morsmelk er mindre. I andre situasjoner er dette ikke mulig. Samtidig er det viktig å sette eksponeringen i perspektiv: Hvis kvinnen har brukt et legemiddel under svangerskapet i samråd med lege, kan hun som oftest fortsette å bruke dette mens hun ammer fordi barnet tilføres langt mindre via morsmelken enn under svangerskapet. Dette gjelder til tross for at det brysternærte barnet selv må bryte ned og utskille legemidler tilført via morsmelk. Samtidig er man i en situasjon der det

er mulig å velge amming bort. Anbefalinger om å amme eller om å avstå fra amming bør man basere på en grundig nytte-risiko-vurdering, hvor også morsmelkens nytte og kvinnens egne synspunkter tas med i betraktning.

Forhold som påvirker bivirkningsrisikoen

Flere faktorer øker risikoen for bivirkninger hos brysternærte barn: høye nivåer av legemidlet i morsmelk, høy toksisitet, langvarig legemiddelbehandling, barnets helsetilstand og ikke minst alder.

Nyfødte, og spesielt premature, eliminerer mange legemidler vesentlig langsommere enn større barn og voksne fordi lever- og nyrefunksjonen ikke er fullt utviklet ved fødselen (22). Dette gjelder både legemidler som metaboliseres via cytokrom P-450-systemet og legemidler som glukuronideres før utskilling. Dette gjenspeiles i en halveringstid som varierer med alderen. For eksempel er halveringstiden for diazepam ca. 80 timer hos premature, ca. 30 timer hos fullbårne nyfødte, og 10–20 timer hos barn etter nyfødteperioden (23). Nyrefunksjonen er ikke fullt utviklet før ved 6–9 måneders alder. Dette medfører at legemidler med høy grad av renal eliminering, for eksempel litium, får betydelig lengre halveringstid hos spedbarn. Dette gjelder særlig premature. I tillegg vil alvorlig syke barn og premature ha lavere toleranse og ofte være mer følsomme for legemiddeleffekter enn friske barn.

Ved bruk av legemidler med lang halveringstid vil det foreligge risiko for akkumulering av midlet hos barnet hvis tilførselen er større enn barnets egen kapasitet til å bryte ned og skille ut midlet. Dette kan skje ved for eksempel vedvarende bruk av

Ramme 2

Spørsmål for å avklare nytte-risikoforholdet ved legemiddelbruk når mor ammer

- Om barnet:
 - Hvor gammelt er barnet?
 - Er barnet prematurt?
 - Er barnet friskt?
 - Fullammes barnet?
- Om mor:
 - Hvor nødvendig er akkurat dette legemidlet for mor?
 - Hvor lenge skal mor bruke legemidlet?
 - Hvor viktig er det for henne å amme?
- Om legemidlet:
 - Finnes det alternative legemidler som er tryggere for barnet?
 - Hvor stor er barnets legemiddeldose via morsmelk (eventuelt sammenliknet med en terapeutisk dose hos spedbarn)?
 - Er det rapportert bivirkninger hos brysternærte barn tidligere?

benzodiazepiner. Derfor bør benzodiazepiner kun brukes sporadisk i enkelt-doser ved amming.

En sjelden gang vil genetiske faktorer være av betydning for bivirkningsrisikoen. Et klinisk relevant eksempel er kodein, for eksempel brukt etter keisersnitt eller ved smertefulle vaginale rifter. Et tilfelle av dødelig morfinforgiftning er beskrevet hos

Tabell 1 Anbefalinger om amming og legemidler – noen eksempler [1, 2, 4, 9–21]

Anbefaling	Kan brukes av ammende	Kan brukes av ammende	Kan brukes av ammende	Brukes med forsiktighet hos ammende. Enkelt-doser/sporadisk bruk anses som trygt	Amming må vurderes på individuelt grunnlag, ev. med tett oppfølging av barnet.	Amming er kontraindisert
Eksempler	Antacida Insulin Øyedråper	Astmamidler De fleste antibiotika Paracetamol Midler mot forstoppelse NSAID-preparater ¹	Antihistaminer De fleste antidepressiver De fleste anti-epileptika Gestagenholdige p-piller/mini-piller Tyroksin	Antipsykotika Benzodiazepiner Betablokkere Opioider	Ciklosporin Lamotrigin Litium	Cytostatika Gullpreparater Radiofarmaka Jodbaserte røntgenkontrastmidler
Risiko	Ingen risiko	Ingen påvist risiko	Liten risiko	Liten risiko forutsatt brukt i enkelt-doser/sporadisk	Moderat risiko	Høy risiko
Kunnskapsgrunnlag	Legemidlenes farmakokinetikk tilsier liten eller ingen systemisk absorpsjon via barnets mage-tarm-kanal	Legemidlene er blitt brukt i lang tid av ammende uten at det er rapportert bivirkninger hos die-barn	Studier viser at risikoen for bivirkninger er lav, eller at teoretisk risiko er liten	Studier viser en liten risiko for bivirkninger ved gjentatt dosering, eller det er en teoretisk mulighet for bivirkninger hos brysternærte barn pga. akkumulering	Bivirkningsrapporter foreligger, eller stoffenes virkningsmekanisme tilsier risiko for bivirkninger	Dokumentert høy risiko hos brysternærte barn, eller stoffenes virkningsmekanisme tilsier høy toksisitet

¹NSAID-preparater: ikke-steroidale antiinflammatoriske midler

Tabell 2 Nettressurser for legemiddelbruk og amming

Nasjonalitet	Nettsted	Karakteristikk
Norsk	http://legemiddelhandboka.no	Norsk legemiddelhåndbok. I kapitlet Amming og legemidler (G8) gir man en generell beskrivelse av legemiddelbehandling hos ammende og viser tabeller for legemidler og legemiddelgrupper, sortert alfabetisk ut fra virkestoff/gruppenavn (28)
	www.relis.no	Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS). Inneholder en søkbar database med tidligere besvarte spørsmål om legemidler og amming (29)
Svensk	www.janusinfo.se	Janusinfo er et svensk offentlig finansiert nettsted som gir informasjon om legemidler og amming, sortert alfabetisk både på virkestoff og (svenske) handelsnavn (30)
Britisk	www.ukmicentral.nhs.uk/drugpreg/qrg.htm	UK Midland Information Service inneholder lister over legemiddelgrupper og risiko ved amming fra britiske legemiddelinformasjonsentre (31)
Amerikansk	www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT	Drugs and Lactation Database (LactMed) inneholder en søkbar database over legemidler og amming fra National Institute of Health i USA (32)

et 13 dager gammel brysternært barn (24). Moren, som var ultrarask legemiddelomsetter via leverenzymet CYP2D6, hadde brukt kodein tilsvarende to tabletter Paralgin forte/Pinex forte daglig i knapt to uker. Blodprøver av barnet viste en morfinkonsentrasjon på 70 ng/ml, ca. 35 ganger høyere enn forventet. Konsentrasjonen hos brysternærte barn ligger vanligvis under 2 ng/ml, og smertelindring oppnås ved morfinkonsentrasjoner på 10–12 ng/ml. Konsekvensen av mors genotype var økt morfinproduksjon fra kodein og dermed unormalt høy morfinkonsentrasjon i morsmelken (målt til 87 ng/ml). Det er rapportert flere tilfeller av apné, døsighet og bradykardi hos spedbarn eksponert for kodein via morsmelk (21, 25). Bruk av kodein hos ammende bør derfor begrenses til maksimalt 2–3 dager.

Ved mistanke om bivirkninger kan en serumkonsentrasjonsmåling av legemidlet, både hos mor og barn, og eventuelt også i morsmelken, være nyttig når årsakssammenhengen skal vurderes. En periode uten amming (der mor pumper seg og kaster melken) kan legges inn for å se om barnets symptomer forsvinner. Om symptomene dessuten kommer tilbake ved ammestart, styrker dette kausaliteten ytterligere. Ved mistanke om bivirkninger bør dette meldes til nærmeste regionale legemiddelinformasjonscenter (26).

Hvordan redusere eksponeringen?

Noen ganger er det usikkert om det er trygt å anbefale amming når mor bruker legemidler, for eksempel ved langvarig bruk av enkelte antiepileptika, antipsykotika og immunosuppressiver (8, 11, 17–19). En mulig løsning i en slik situasjon er å gi blandingsernæring, dvs. noe morsmelk og noe morsmelktillegg. Ved en slik kompromissløsning

blir barnet i mindre grad eksponert for legemidlet, men får samtidig noe av den verdifulle morsmelken.

For legemidler med kort halveringstid, for eksempel zolpidem, kan bivirkningsrisikoen reduseres ved å amme når legemiddelkonsentrasjonen i morsmelken er som lavest. Det kan gjøres ved å ta legemidlet rett etter amming, eventuelt rett før barnets lengste søvnperiode.

Hvis kvinnen bør unngå å amme mens hun er eksponert for legemidlet, kan det beregnes hvor lang tid det tar før midlet er ute av morsmelken eller kun er til stede i så lav konsentrasjon at det ikke er av betydning for at ammingen kan gjenopptas så raskt som mulig. Opplysninger om legemidlers halveringstid finner man i *Felleskatalogen* (27) og *Norsk legemiddelhåndbok* (28). Etter fem ganger halveringstiden vil tilnærmet all legemiddel være eliminert fra mors plasma, og dermed også fra melken. For eksempel vil en kvinne som tar sumatriptan (halveringstid ca. 1–1,5 timer) mot migrene, kunne amme etter 5–8 timer.

Når ammingen må tilpasses spesielt for å redusere legemiddeleksponeringen hos barnet, krever dette ofte en ekstra innsats fra ansvarlig lege både med tanke på informasjon til mor og oppfølging av mor og barn. Et eksempel på dette er at hvis mor bruker litium og har et sterkt ønske om å amme, kan det i enkelte tilfeller være mulig, selv om man i utgangspunktet fraråder det. Det forutsetter imidlertid at man gir mor grundig informasjon og at man følger barnet nøye klinisk og laboratoriemessig (18).

Informasjonskilder

I *Norsk legemiddelhåndbok* er det et eget kapittel om legemidler og amming hvor

hvert enkelt virkestoff er vurdert med hensyn til sikkerhet ved bruk i ammeperioden (2). Hvert legemiddel er klassifisert i én av seks risikokategorier, noe som kan være til hjelp ved en individuell nytte-risiko-vurdering. Her omtaler man også bivirkninger som kan forekomme hos brysternærte barn og som ammende bør informeres om. Omtale som inkluderer sikkerhet ved amming, finnes også i nasjonale faglige retningslinjer eller terapiveiledere for flere legemiddelgrupper, for eksempel antiepileptika (19), antibiotika (20) og analgetika (21).

Preparatomtalene i *Felleskatalogen* vil sjelden være en god kilde til informasjon om legemidler til ammende på grunn av de juridiske forbeholdene som produsentene gjørne tar i sine tekster. Av internasjonal litteratur kan Hales *Medications and mothers' milk* (1) særlig anbefales. Med denne håndboken vil de fleste spørsmålene omkring sikkerhet ved amming og bruk av legemidler kunne besvares. Det finnes også flere gode nettressurser (tab 2) (28–32).

Vi takker dr.med. Gro Nylander for konstruktive kommentarer i forbindelse med utarbeiding av artikkelen.

Hedvig Nordeng (f. 1972)

er cand.pharm., dr.philos. og professor ved Avdeling for farmasi ved Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Gro C. Havnen (f. 1973)

er cand.pharm., forsker ved Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo og seniorrådgiver ved Giftinformasjonen, Helsedirektoratet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Olav Spigset (f. 1963)

er dr.med. og spesialist i klinisk farmakologi. Han er overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital, og professor i klinisk farmakologi ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

- Hale TW. Medications and mothers' milk, 14. utg. Amarillo, TX: Pharmasoftware Publishing, 2010.
- Nordeng H, Sandnes D, Nylander G. Amming og legemidler. I: Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, 2010.
- Anderson GD. Using pharmacokinetics to predict the effects of pregnancy and maternal-infant transfer of drugs during lactation. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2006; 2: 947–60.
- Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. N Engl J Med 2000; 343: 118–26.
- Ito S, Blajchman A, Stephenson M et al. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1393–9.

>>>

6. Berle JØ, Steen VM, Aamo TO et al. Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome p450 genotypes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1228–34.
7. Anderson PO, Pochop SL, Manoguerra AS. Adverse drug reactions in breastfed infants: less than imagined. *Clin Pediatr (Phila)* 2003; 42: 325–40.
8. Fortinguerra F, Clavenna A, Bonati M. Psychotropic drug use during breastfeeding: a review of the evidence. *Pediatrics* 2009; 124: e547–56.
9. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776–89.
10. Ressel G. AAP updates statement for transfer of drugs and other chemicals into breast milk. *American Academy of Pediatrics. Am Fam Physician* 2002; 65: 979–80.
11. Osadchy A, Koren G. Cyclosporine and lactation: when the mother is willing to breastfeed. *Ther Drug Monit* 2011; 33: 147–8.
12. Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L et al. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Saf* 2003; 26: 925–35.
13. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2002; 21: 85–95.
14. Spigset O. Valg av analgetikum til ammende kvinner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1775–6.
15. Khiabani HZ, Spigset O. Anestesiprosedyrer og amming. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008; 128: 704–5.
16. Nordeng H, Bergsholm YK, Bøhler E et al. Overgang av selektive serotoninreopptakshemmere til morsmelk. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 199–203.
17. Nordeng H, Spigset O. Bruk av antipsykotika ved graviditet og amming. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 2033–5.
18. Berle JØ, Solberg DK, Spigset O. Behandling av bipolar lidelse under svangerskap og etter fødsel. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2011; 131: 126–9.
19. Nylander G, Nordeng H. Amming ved bruk av antiepileptika. I: Retningslinjer for behandling av kvinner med epilepsi, konsensusrapport 2011. Oslo: Den norske legeforening, 2011.
20. Nordeng H, Juvkam K. Bruk av antibiotika i svangerskap og ammeperiode. I: Veileder for bruk av antibiotika i primærhelsetjenesten. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet, 2008.
21. Nordeng H. Bruk av analgetika i svangerskap og ammeperiode. I: Retningslinjer for bruk av smertestillende. Oslo: Den norske legeforening, 2009.
22. Brunvand L. Legemidler og barn. I: Norsk legemiddelhandboka for helsepersonell. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandboka, 2010.
23. Rowland M, Tozer T. *Clinical Pharmacokinetics. Concepts and applications*. 3. utg. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1995: 237.
24. Koren G, Cairns J, Chitayat D et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006; 368: 704.
25. Madadi P, Shirazi F, Walter FG et al. Establishing causality of CNS depression in breastfed infants following maternal codeine use. *Paediatr Drugs* 2008; 10: 399–404.
26. Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS): www.relis.no/Bivirkninger [22.3.2012].
27. Felleskatalogen 2012. Bergen: Fagbokforlaget, 2012.
28. Fjelstad T. (red). *Norsk legemiddelhandbok*. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok, 2010. www.legemiddelhandboka.no [22.3.2012].
29. Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS): www.relis.no [22.3.2012].
30. Janusinfo: www.janusinfo.se [22.3.2012].
31. UK Midland Information Service: www.ukmicentral.nhs.uk/drugpreg/qrg.htm [22.3.2012].
32. Drugs and Lactation Database (LactMed): www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT [22.3.2012].

Mottatt 7.12. 2011, første revisjon innsendt 15.12. 2011, godkjent 8.3. 2012. Medisinsk redaktør
Trine B. Haugen.