

## Naproxene - M01AE02 – A01AD11 - G02CC02 – M02AA12

FANS, derivato dell'acido propionico. Attraversa rapidamente la placenta nel 1° trimestre, ma soltanto una minima concentrazione è presente nei tessuti fetali (Siu et al 2002). Brevettato nel 1967.

### Segnalazione di casi

- Kajantie e Somer (2004): 1 nato con LPS, ipertelorismo, ipoplasia delle dita dei piedi, esposto nel 1° trimestre a bisoprololo, naproxene e sumatriptan.

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Rosa (1993), Michigan MSS: 1.448 esposti nel 1° trimestre, 70 nati con difetti maggiori, 62 attesi. RR = 1.1 (IC 95%: 0.9-1.4).

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Ericson e Kallen (2001), Swedish MBR: 2.557 nati esposti nel 1° trimestre a FANS. 6 nati con schisi orofacciali, 5 esposti a naproxene 1.4 attesi. RR = 3.6 (IC 95%: 1.2-8.3).

### Studi caso-controllo specifici "annidati" nella coorte prospettica di tutti i nati

- Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: casi = 5.015 nati con *difetti cardiovascolari* (esclusi associati ad anomalie cromosomiche) tra cui 24 esposti a naproxene nel 1° trimestre, 577.730 controlli tra cui 1.679 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.7 (IC 95%: 1.1-2.5).
- Kallen (2003), Swedish MBR: casi: 1044 nati con LPS non sindromiche tra cui 8 esposti a naproxene nel 1° trimestre; controlli (nati in totale) 576.873, tra cui 1.679 esposti. OR = 2.7 (IC 95%: 1.2-5.4).

**Effetti fetoneonatali:** in esposti al termine di gravidanza: chiusura del dotto arterioso (Talati et al 2000), ipertensione polmonare (Alano et al 2001), iponatremia e ritenzione idrica, esposto ad overdose 8 ore prima del parto (Alun-Jones e Williams 1986), ipossiemia, aumento del tempo di coagulazione, iperbilirubinemia e insufficienza renale (Wilkinson et al 1979; Wilkinson 1980).

**Scheda tecnica:** "Il prodotto è controindicato durante la gravidanza. ... L'uso del farmaco in prossimità del parto può determinare il ritardo del parto stesso, inoltre il farmaco può provocare, se somministrato in tale periodo, alterazioni all'emodinamica del piccolo circolo del nascituro con gravi conseguenze per la respirazione".

**Conclusioni:** Due studi recenti di buona qualità e unici per potenza statistica a studiare modesti rischi per specifiche malformazioni, suggeriscono un modesto aumento di rischio per cardiopatie e schisi orali in seguito all'uso di naproxene nel primo trimestre di gravidanza. Pur trattandosi di osservazioni da confermare con studi indipendenti, sul singolo farmaco, è opportuno che tali dati non siano trascurati e per un principio di massima precauzione: (a) evitare la prescrizione prospettica, (b) consigliare ecografie in centri di terzo livello in caso di avvenuta esposizione.

Due studi recenti indicano un'associazione tra assunzione di FANS e aborto spontaneo (Nielsen et al 2001, Li et al 2003) nel secondo studio è stata stimato un RR di 1.8 (IC95%: 1.0-3.2) tenendo sotto controllo vari fattori confondenti ed è presente effetto dose (durata del trattamento) e effetto temporale (rischio maggiore per assunzioni più vicine al concepimento). L'effetto può essere mediato dall'inibizione dell'azione fisiologica delle prostanglandine. In questo studio, seppure limitato per la numerosità dei casi esposti, il paracetamolo non risulta associato a rischio di aborto spontaneo.

Tutti i FANS, seppure con una probabile variabilità non ancora completamente accertata, se somministrati dopo la 34°-35° settimana di gravidanza possono determinare la chiusura precoce del dotto arterioso di Botallo, con conseguente possibile ipertensione polmonare del neonato. In caso di necessità di trattamento è opportuno monitorare regolarmente la circolazione fetale con metodiche ecodoppler.

### Bibliografia

- Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM JR, et al. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of newborn. *Pediatrics* 2001; 107: 519-523.
- Alun-Jones E, Williams J. Hyponatremia and fluid retention in a neonate associated with maternal naproxen overdosage. *J Toxicol Clin Toxicol* 1986; 24: 257-260.
- Ericson A, Kallen B, Wiholm BE. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 503-508.

- Kallen B, Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproductive Toxicology* 2003;17:255-261.
- Kajantie E, Somer M. Bilateral cleft lip and palate, hypertelorism and hypoplastic toes. *Clin Dismorphol* 2004;13:195-196.
- Rosa FW. Michigan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins 2002.
- Siu SS, Yeung JH, Lau TK. An in-vivo study on placental transfer of naproxen in early human pregnancy. *Hum Reprod* 2002;17:1056-1059.
- Talati AJ, Salim MA, Korones SB. Persistent pulmonary hypertension after maternal naproxen ingestion in a term newborn: a case report. *Am J Perinatol* 2000;17:69-71.
- Wilkinson AR. Naproxen levels in preterm infants after maternal treatment. *Lancet* 1980;591-592.
- Wilkinson AR, Aynsley-Green A, Mitchell MD. Persistent pulmonary hypertension and abnormal prostaglandin E levels in preterm infants after maternal treatment with naproxen. *Arch Dis Child* 1979;54:942-945.

Rivisto il 5-4-05  
Conclusioni