

Clonazepam – N03AE01

Antiepilettico, Benzodiazepina. Brevettato nel 1962.

Segnalazioni di casi clinici (monoterapia)

- Fisher et al (1985): 1 nato senza difetti congeniti, esposto per tutta la gravidanza a CNZ con crisi di apnea, cianosi ed ipotonia alla nascita, per 10 giorni.
- Moran et al (2004): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza a baclofene, CNZ e ossicodone per distrofia materna.

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- Johnson et al (1995): 38 nati esposti a CNZ: 3 presentavano difetti congeniti (ernia inguinale bilaterale; criptorchidismo monolaterale; difetto del setto interventricolare + ernia inguinale).
- Lin et al (2004): 52 esposti a CNZ, di cui 43 in monoterapia. Soltanto in un caso l'epilessia era l'indicazione per il trattamento. In 33 casi l'esposizione era avvenuta nel 1° trimestre. 1 solo nato (1/33) presentava tetralogia di Fallot, microcefalia, dismorfismi facciali, 11 paia di costole, ritardo dell'accrescimento.

Studio caso controllo aspecifico

- Wide et al (2004), Swedish MBR (1995-2001): Casi 1.398 nati con difetti congeniti esposti in gravidanza a FAE, di cui 1.256 in monoterapia; controlli: 582.656 nati registrati allo Swedish Medical Birth Registry. Tra gli esposti a FAE 121 (8.7%) presentavano difetti congeniti, di cui 87 (6.2%) gravi. AOR di difetti congeniti di ogni tipo per nati esposti a FAE (1.398) = 1.9 (IC 95%:1.4-2.4), per esposti a FAE in monoterapia (1.256) = 1.6 (IC 95%:1.2-2.2), per esposti a FAE in politerapia (142) = 4.2 (IC 95%:2.4-7.5). Su 48 nati esposti a Clonazepam in monoterapia 3 presentavano difetti congeniti.

Studi controllati

- Vedi la classe degli antiepilettici in generale (N03A). Non emerge alcuna differenza sostanziale con gli altri FAE seppure la frequenza d'uso di CNZ, soprattutto in monoterapia sia veramente molto bassa (Canger et al 1999, Fisher et al 1985, Samren et al 1997 e 1999, Pardi et al 1982, Robert e Guibaud 1982, Lander e Eadie 1990, Czeizel et al 1992, Eskazan e Aslan 1992, Ornoy et al 1998, Sabers et al 1998, Hvas et al 2000, Weinstock et al 2001, Holmes et al 2001).

Scheda tecnica: "Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza; nell'ulteriore periodo, così come nella prima infanzia, il farmaco deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico".

Conclusioni: vedi la classe degli antiepilettici in generale (N03A).

Bibliografia

- Canger R, Battino D, Canevini MP et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999;40:1231-1236.
- Czeizel AE, Bod M, Halasz P. Evaluation of anticonvulsant drugs during pregnancy in a population-based Hungarian study. *Eur J Epidemiol* 1992;8:122-127.
- Eskazan E, Aslan S. Antiepileptic therapy and teratogenicity in Turkey. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992;30:261-264.
- Fisher JB, Edgren BE, Mammel MC, Coleman JM. Neonatal apnea associated with maternal clonazepam therapy: a case report. *Obstet Gynecol* 1985;66(S3):34-35.
- Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344:1132-1138.
- Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR. Birth weight in offspring of women with epilepsy. *Epidemiol Rev* 2000;22:275-282.
- Lander CM, Eadie MJ. Antiepileptic drug intake during pregnancy and malformed offspring. *Epilepsy Res* 1990;7:77-82.
- Lin AE, Peller AJ, Westgate MN, et al. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:534-536.
- Moran LR, Almeida PG, Worden S, Huttner KM. Intrauterine baclofen exposure: a multidisciplinary approach. *Pediatrics* 2004;114:267-269.
- Johnson KA, Jones KL, Chambers CD, et al. Pregnancy outcome in women exposed to non-Valium benzodiazepines. *Teratology* 1995;51:170.

Ornoy A, Arnon J, Schechtman S, et al. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic? *Reprod Toxicol* 1998;12:511-515.

- Pardi G, Como ML, De Giambattista M, et al. Epilepsy and pregnancy: obstetrical aspects of a prospective multidisciplinary study. *Ann Ostet Ginecol Med Perinat* 1982;103:254-263.
- Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 1982;2:937.
- Sabers A, Rogvi-Hansen B, Dam M, et al. Pregnancy and epilepsy: a retrospective study of 151 pregnancies. *Acta Neurol Scand* 1998;97:164-170.
- Samren EB, van Duijn CM, Koch S, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:981-990.
- Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC et al. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999;46:739-746.
- Weinstock L, Cohen LS, Bailey JW et al. Obstetrical and neonatal outcome following clonazepam use during pregnancy: a case series. *Psychomother Psychosom* 2001;70:158-162.
- Wide K, Winbladh B, Kallen B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr* 2004;93:174-176.

Rivisto - Febbraio 2005

Johnson et al 1995 ; Weinstock et al 2001 ; Holmes et al 2001 ; Moran et al 2004 ; Lin et al 2004 ; Wide et al 2004