

Clozapina - N05AH02

Antipsicotico. Disponibile in Italia dal 1995.

Segnalazioni di casi

- Waldman e Safferman (1993), Barnas et al (1994), Tenyi et al (1994), Di Michele et al (1996), Stoner et al (1997) Dikson et al (1998, Nguyen e Lalonde (2003): 21 nati sani esposti per tutta la gravidanza.
- Rosa (1995), FDA: sono stati segnalati esiti negativi in gravidanze esposte: 2 aborti spontanei; 1 IVG per difetti multipli non specificati; sindrome di Turner; cecità congenita; clinodattilia.

Studi di coorte senza controlli

- Novartis Pharmacovigilance Epidemiology service (2002) in Nguyen e Lalonde (2003): 200 casi riportati spontaneamente, incidenza di difetti congeniti negli esposti 6%. Possibile bias di segnalazioni per nati con difetti congeniti.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Mc Kenna et al (2003), 3 TIS: 151 gravidanze esposte nel primo trimestre ad antipsicotici atipici (60 a olanzapina, 49 a risperidone, 36 a quetiapina, 6 a **clozapina**), altrettante gravidanze di controllo esposte a farmaci notoriamente considerati non teratogeni. Tra i nati esposti (114) solo uno (esposto ad olanzapina) presentava difetti congeniti (1/114) vs 2 del gruppo di 136 nati di controllo (2/136).

Effetti fetoneonatali: ipocalcemia e convulsioni; emorragia cerebrale (Rosa 1995); convulsioni (Stoner et al 1997); non effetti negativi in 19 nati esposti (Lieberman e Safferman 1992).

Scheda tecnica: "Studi di riproduzione nell'animale con la clozapina non hanno evidenziato alterazioni della fertilità o danni fetali. Comunque non ne è stata accertata la sicurezza d'impiego in gravidanza; pertanto è controindicato l'uso in tale circostanza. ... La clozapina fino alla dose di 40 mg/kg/die ... non altera la fertilità e non ha proprietà teratogene".

Conclusioni: Gli studi specifici sull'uso della clozapina nella gravidanza umana sono limitati. In caso di avvenuta esposizione gli argomenti utilizzabili sono: mancata segnalazione di incremento di anomalie nel periodo di commercializzazione e assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione ministeriale, non disponibile nelle banche dati).

Bibliografia

- Barnas C, Bergung A, Hummer M, et al. Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and breast milk. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 945.
- Di Michele V, Ramenghi LA, Sabatino G. Clozapine and lorazepam administration in pregnancy. *Eur Psychiatry* 1996; 11: 214.
- Dickson RA, Hogg L. Pregnancy of a patient treated with clozapine. *Psych Serv* 1998; 49: 8; 1081-1083.
- Lieberman BA, Stirrat GM, Cohen SI et al. The possible adverse effect of propranolol on the fetus in pregnancies complicated by severe hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 678-683.
- McKenna K, Koren G, Tetelbaum M et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 444-449.
- Nguyen HN, Lalonde P. Clozapine and pregnancy. *Encephal* 2003; 29: 119-124.
- Rosa FW. Holoprosencephaly and antiepileptic exposures. *Teratology* 1995; 51: 230.
- Stoner SC, Sommi RW Jr, Marken PA et al. Clozapine use in two full-term pregnancies. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 364-365.
- Tenyi T, Trixler M, Vereczkey G et al. Use of clozapine during pregnancy. *Orv Hetil* 1994; 135: 1967-1969.
- Waldman MD, Safferman AZ. Pregnancy and clozapine. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1; 168-169.