

A – APPARATO GASTROINTESTINALE E METABOLISMO

A02A – Antiacidi

Utilizzati per il trattamento delle patologie acidocorrelate. Non influenzano l'attività delle cellule acidosecerneti, ma neutralizzano con effetto transitorio l'acidità totale del succo gastrico. Si distinguono per composizione chimica e capacità di neutralizzazione. Reagiscono con l'HCl formando cloruri, acqua e anidride carbonica. Gli antiacidi che contengono Al, Ca o Mg hanno scarso assorbimento sistemico.

Studi di coorte senza controlli

■ *Jacobs (1975): 48 esposti nel 1° trimestre ad antiacidi, nessun difetto congenito.*

Studi caso-controllo aspecifici

➔ *Nelson e Forfar (1971): 458 nati con difetti congeniti (175 maggiori e 283 minori), 911 controlli sani; 27 nati con difetti congeniti esposti nel 1° trimestre ad antiacidi, di cui 12 maggiori, vs 24 controlli sani esposti ad antiacidi (OR=2.3; IC 95%: 1.3-4.2).*

Studi caso-controllo specifici

➔ *Shaw et al (1998), California BDMP: 538 nati con difetto del tubo neurale, 539 controlli sani (OR per esposizione ad antiacidi = 0.6; IC 95%: 0.3-1.1).*

Effetti feto-neonatali: non effetti negativi per il feto in seguito ad esposizione a vari tipi di antiacidi in vari periodi della gravidanza (Dordevic e Beric 1972, Mellin 1964, Royal College General Practitioners 1975).

Magnesio idrossido – A02AA04

Soltanto il 5-10% della dose assunta di idrossido di magnesio viene assorbito. Può determinare ipercalcemia ed ipermagnesiemia. Disponibile in Italia dal 1951.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nel 1° trimestre della gravidanza umana, né sono disponibili studi su animali di laboratorio.

Effetti feto-neonatali: non effetti negativi in nati esposti nel 3° trimestre (Rudnicki et al 1991).

Algedrato (alluminio idrossido) – A02AB02

L'algedrato nello stomaco forma cloruro di alluminio, che viene parzialmente assorbito (15-30%). In soggetti con insufficienza renale è possibile accumulo di alluminio a livello osseo e del SNC. Disponibile in Italia dal 1967.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

- *Gomez et al (1991), Colomina et al (1992): non teratogeno nel topo (fino a 166 mg/kg per os) e nel ratto (fino a 768 mg/kg per os).*

Alluminio fosfato colloidale – A02AB03

Ha attività tampone, scarsamente assorbito a livello intestinale

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Magaldrato anidro – A02AD02

È un complesso di idrossimagnesio alluminato, che reagendo con l'HCl gastrico, viene convertito in idrossido di alluminio e di magnesio. L'idrossido di alluminio si trasforma a livello gastrico in cloruro di alluminio, che viene parzialmente assorbito. Può determinare ipercalcemia ed ipermagnesiemia. In soggetti con insufficienza renale è possibile accumulo di alluminio a livello osseo e del SNC. Brevettato nel 1955.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

- *Sakai e Moriguchi (1975): non teratogeno nel topo (fino a 6000 mg/kg per os).*

Scheda tecnica: esempi per associazioni di magnesio idrossido + alluminio idrossido:

1. Sebbene non siano note reazioni avverse, sia in gravidanza che durante l'allattamento è opportuno, come per ogni farmaco, limitare l'uso alla prescrizione medica.
2. Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di riconosciuta ed elettiva indicazione, sotto il diretto controllo del medico.
3. Non esistono particolari restrizioni nell'uso del prodotto in gravidanza e durante l'allattamento.

Scheda tecnica per magaldrato anidro: Nessuna controindicazione.

Conclusioni classe A02A: L'ampio utilizzo di questi farmaci in gravidanza, la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di assorbimento sistemico, non fanno ipotizzare una associazione tra assunzione di antiacidi in gravidanza e aumento del rischio riproduttivo di base. Lo studio di Nelson e Forfar (1971) che segnala un aumento di rischio generico, non confermato in studi successivi, è probabilmente viziato dalla presenza di fattori confondenti, in particolare associazione con altri farmaci e malattia di base. Gli stessi autori suggeriscono cautela nell'interpretazione dei risultati. Gli antiacidi, eccetto quelli a base di alluminio ed il bicarbonato di sodio per la possibile acidosi metabolica nella madre e nel neonato, vengono considerati farmaci di scelta in gravidanza dall'ADEC, dal FASS e dal WGZ.

A02BA – Antagonisti dei recettori H2

Analoghi dell'istamina. Molto idrofili, rapidamente assorbiti per os, inibiscono in modo competitivo e dose dipendente la secrezione acida.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ Magee et al (1996), TIS Motherisk Program: 178 esposti ad antagonisti dei recettori H2 in gravidanza (dei quali 126 a ranitidina) ed altrettanti controlli; non differenze tra i due gruppi per aborti spontanei o indotti, età gestazionale, peso alla nascita e malformazioni maggiori. (OR per difetti congeniti in seguito ad esposizione in gravidanza ad antagonisti dei recettori H2=0.7; IC 95%: 0.2-2.7).

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

➔ Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: casi = 5015 nati con difetti cardiovascolari, tra cui 12 esposti a antagonisti dei recettori H2 nel 1° trimestre, 577 730 controlli tra cui 1425 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.0 (IC 95%: 0.5-1.7).

Cimetidina – A02BA01

Brevettata nel 1972.

Studi di coorte senza controlli

- Corazza et al (1982): 3 nati sani esposti in 16^a, 12^a e 31^a settimana di gestazione.
- Lewis e Weingold (1985), ditta produttrice: 50 esposizioni in gravidanza in periodi non specificati; 3 nati con difetti congeniti (cardiopatìa; piede torto; ritardo mentale).
- ➔ Koren e Zemlickis (1991), TIS Motherisk Program: 10 esposizioni nel 1° trimestre: 8 nati sani (1 esposto anche a ranitidina) e 2 IVG.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 460 esposti nel 1° trimestre; 20 nati con difetti maggiori, 20 attesi (RR=1.0; IC 95%: 0.6-1.5).
- ➔ Kallen (1998), Swedish MBR (1995-1997): 38 esposti nel 1° trimestre; 2 nati con difetti congeniti (encefalocele e anca instabile) (OR=1.3; IC 95%: 0.3-5.1).

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Ruigomez et al (1999): 234 nati esposti, 1560 controlli; 11 con difetti congeniti vs 64 nei controlli (RR aggiustato per difetti genetici = 1.2; IC 95%: 0.6-2.3).

Ruigomez et al 1999	Nati vivi	Prematuri	Small for date	Nati morti	Morti neonatali
Controlli	1560	115 (7.4%)	21	15	10
Cimetidina	234	14 (6.0%)	0	3	1

Effetti feto-neonatali: il farmaco è stato utilizzato nelle madri, al termine di gravidanza, per la prevenzione della polmonite ab ingestis da aspirazione gastrica, senza effetti sfavorevoli sui neonati, (McGowan 1979, Howe et al 1980, Johnston et al 1982, Husemeyer e Davenport 1980, Pickering et al 1980, Dundee et al 1981, McCaughey et al 1981, Crawford 1981, Ostheimer et al 1982, Hodgkinson et al 1983, Quist et Storm 1983, Okasa et al 1983, Johnston et al 1983, Frank et al 1984, McAuley et al 1985, Thorburn e Moir 1987). È stata riferita tossicità epatica transitoria in nato esposto nell'ultimo periodo della gravidanza (Glade et al 1980).

Scheda tecnica: "fino alla dose di 300 mg/kg somministrata per via orale, durante la fase organogenetica dello sviluppo fetale, la cimetidina non influisce sfavorevolmente sull'andamento della gravidanza, sulla fertilità e sulla embriogenesi del ratto e del coniglio".

Ranitidina – A02BA02

Brevettata nel 1976.

Studi di coorte senza controlli

- Cipriani et al (1986): 3 nati esposti per tutta la gravidanza senza effetti dannosi di alcun tipo.
- ➔ Koren e Zemlickis (1991), TIS Motherisk Program: 14 esposizioni nel 1° trimestre; 11 nati sani (1 esposto anche a cimetidina) e 2 aborti spontanei, 1 nato con emangioma.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 516 esposti nel 1° trimestre; 23 nati con difetti maggiori, 22 attesi (RR=1.0; IC 95%: 0.7-1.6).
- ➔ Kallen (1998), Swedish MBR (1995-1997): 176 esposti nel 1° trimestre; 5 nati con difetti congeniti (OR=0.7; IC 95%: 0.4-1.2).
- Ruigomez et al (1999): 330 esposizioni, 1560 controlli; 20 con difetti congeniti negli esposti vs 64 tra i controlli (RR=1.4; IC 95%: 0.8-2.4).

Ruigomez et al 1999	Nati vivi	Prematuri	Small for date	Nati morti	Morti neonatali
Controlli	1560	115 (7.4%)	21	15	10
Ranitidina	322	29 (8.8%)	2	2	1

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

- ➔ Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: Casi = 5015 nati con difetti cardiovascolari, tra cui 10 esposti a ranitidina nel 1° trimestre, 577 730 controlli tra cui 1041 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.1 (IC 95%: 0.6-2.1).

Effetti feto-neonatali: il farmaco è stato utilizzato per le madri, al termine di gravidanza, per la prevenzione della polmonite *ab ingestis* da aspirazione gastrica, senza effetti sfavorevoli sui neonati (McAuley et al 1982,1983,1984; Gillett et al 1984; Mathews et al 1986; Ikenoue et al 1991; Rout et al 1993).

Scheda tecnica: “La ranitidina attraversa la barriera placentare e si trova nel latte materno, pertanto non va somministrata durante la gravidanza e l’allattamento, se non nei casi, a giudizio e sotto il diretto controllo del medico, di assoluta necessità”.

Famotidina – A02BA03

Brevettata nel 1979.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 33 esposti nel 1° trimestre; 2 nati con difetti maggiori, 1 atteso (RR=2.0; IC 95%: 0.2-7.2).*

Scheda tecnica: “non è consigliato in gravidanza e deve essere prescritto solo se assolutamente necessario. Prima di iniziare una terapia con famotidina in gravidanza, il Medico deve valutare i potenziali benefici del farmaco contro i possibili rischi che possono manifestarsi”. “Non è stato osservato nessun segno di effetti teratogenici, mutagenici o carcinogenici o alterazione della funzione riproduttiva” negli animali di laboratorio.

Nizatidina – A02BA04

Disponibile in Italia dal 1987.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Segnalazioni di casi

■ *Gardner (1996): 1 nato sano a 37 settimane esposto dalla 14ª alla 16ª settimana dopo il concepimento.*

Studi su animali di laboratorio

■ *Buelke-Sam (1989 a, 1989 b): non teratogeno nel ratto (fino a 1500 mg/kg per os), aumento di riassorbimenti fetali e diminuzione peso fetale ai dosaggi massimi.*

Scheda tecnica: “Dati che confermano la sicurezza nella gestante e nell’allattamento non sono ancora disponibili. La nizatidina non deve essere pertanto usata durante la gravidanza e l’allattamento. Negli studi di tossicità per somministrazioni ripetute, la nizatidina ha dimostrato di essere ben tollerata in tutte le specie animali trattate (topi, ratti, cani), anche quando è stata somministrata per periodi molto prolungati e a dosi assai elevate. Non è stato osservato alcun effetto teratogeno o di alterazione della funzione riproduttiva, né alcun effetto mutageno o cancerogeno”.

Roxatidina – A02BA06

Disponibile in Italia dal 1992.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

- *Usui et al (1994): non teratogeno nel ratto (fino a 40 mg/kg e.v.).*

Scheda tecnica: “studi specifici indicano che roxatidina acetato è priva di attività teratogena, cancerogena e mutagena” negli animali di laboratorio.

Conclusioni classe A02BA: In caso di avvenuta assunzione non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base, considerati gli studi disponibili per alcune sostanze della classe, la mancata segnalazione di effetti teratogeni nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena su animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

A02BB – Prostaglandine

Le prostaglandine E2 e I2 (PGE2 e PGI2) vengono sintetizzate dalla mucosa gastrica. Inibiscono la liberazione di HCl e stimolano la secrezione di muco e bicarbonato. Sono stati sintetizzati analoghi delle prostaglandine a lenta metabolizzazione.

Misoprostolo – A02BB01

Analogo sintetico della prostaglandina E1, protettore della mucosa gastrica. È utilizzato a dosaggi superiori (800-16 000 µg/die) a quelli terapeutici (200-800 µg/die per os), per via orale e/o vaginale, come induttore dell'aborto poiché aumenta la contrattilità uterina. La sua efficacia abortiva è valutata intorno al 70% (Tang et al 1999) ed in associazione con il mifepristone l'efficacia abortiva è del 92.3-94.7% (WHO 2003). Brevettato nel 1974.

Segnalazioni di casi

- *Collins e Mahoney (1983): 1 bambino con idrocefalo e anomalie digitali nato dopo un fallito tentativo di aborto.*
- *Fonseca et al (1991), (1993): complessivamente 8 nati con anomalia circoscritta del cranio a livello frontotemporale con esposizione della dura madre e del cervello; esposti nel 1° trimestre, a scopo abortivo, a 400-1200 µg.*
- *Gonzalez et al (1993): 7 nati con malformazioni degli arti (artrogriposi, sindrome di Moebius); esposti nel 1° trimestre a 600-1800 µg.*

- Gonzalez et al (1998): 42 nati con deformità degli arti (equinvaro, artrogriposi, sindrome di Moebius) da distruzione vascolare; esposti nel 1° trimestre a dosaggi medi di 800 µg (200-1600 µg).
- Hofmeyr et al (1998): 1 nato con difetto in riduzione di un arto; esposto alla 13ª settimana a scopo abortivo.
- Genest et al (1999): un feto abortito a 17 settimane con difetti in riduzione degli arti ed onfalocele; esposto a scopo abortivo.
- Coelho et al (2000): 15 pazienti con artrogriposi; esposti tra la 8ª e 12ª settimana a scopo abortivo a 400-4800 µg
- Nunes et al (1999): 1 nato con sindrome di Moebius, esposto a scopo abortivo.
- Sanchez e Guerra (2003): 1 nato con sindrome di Moebius esposto a scopo abortivo a 600 µg per via vaginale e 900 µg per via orale.

Studi di coorte senza controlli

- ➔ Schuler et al (1992), TIS Brasiliano: 29 esposizioni a dosaggi variabili da 200 a 11 200 µg, con un media di 4000 µg, nel 1° trimestre esitate in: 3 gravidanze in corso al momento della pubblicazione, 6 persi al follow-up, 3 aborti spontanei o morti fetali nel 2°-3° trimestre, 17 nati senza malformazioni "maggiori", 1 nato presentava appendice preauricolare.

Studi caso-controllo specifici

- Castilla e Orioli (1994), ECLAMC: 5708 nati con difetti congeniti e altrettanti controlli; 8 nati esposti con difetti congeniti vs 4 nei controlli: (OR=2.0; IC 95%: 0.5-7.8). Nonostante il risultato statisticamente negativo i ricercatori hanno osservato che tra gli 8 difetti esposti, 4 erano interpretabili come difetti da ipovascolarizzazione embrio-fetale (1: assenza di falangi, ipoplasia delle dita, parziale sindattilia, facies particolare, ponte nasale prominente, ipertelorismo. 2: labiopalatoschisi, ipertelorismo, arti corti, assenza bilaterale pollici e mignoli, appendici cutanee dito destro, ginocchia rigide, piede equinvaro. 3: gastroschisi. 4: ulcera cutanea a livello di T2-T3, senza spina bifida).

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 5 esposti, quasi sicuramente utilizzato non per indurre aborto, nel 1° trimestre; 1 con difetto cardiovascolare, nessun atteso.

Studi di coorte prospettivi con controlli interni

- ➔ Schuler et al (1999), TIS Brasiliano: 86 gravidanze esposte, molto probabilmente per indurre un aborto, e altrettanti controlli non esposti; 2 nati con difetti congeniti maggiori su 67 nati esposti vs 2 su 81 nati di controllo, (RR=1.2; IC 95%: 0.2-8.4); 7 nati con difetti congeniti minori su 67 nati esposti vs 3 su 81 nati di controllo; (RR=2.8; IC 95%: 0.8-10.5). Non differenze statisticamente significative per età gestazionale, peso neonatale, sesso, prematurità, parti cesarei.

Studi caso-controllo specifici

- *Pastuszak et al (1998): 96 bambini con sindrome di Moebius come casi, 96 bambini con difetti del tubo neurale come controlli, tutti nati tra il 1990 e il 1996 in Brasile; esposti 47 tra i casi vs 3 tra i controlli. (OR=29.7; IC 95%: 11.6-76.0).*
- *Vargas et al (2000): 93 nati con difetti da distruzione vascolare come casi e 279 nati con altri tipi di difetti congeniti come controlli, tutti nati in Brasile; esposti 32 tra i casi vs 12 tra i controlli: (OR=11.7; IC 95%: 5.4-25.6).*
- *Orioli e Castilla (2000), ECLAMC: 4673 nati con difetti riconducibili a ipovascolarizzazione embrio-fetale o comunque descritti in associazione con misoprostolo; controlli come casi 4980 nati senza malformazioni evidenti come controlli;. esposti 34 tra i casi vs 23 tra i controlli: (OR=1.6; IC 95%: 0.9-2.8). Nonostante il risultato statisticamente negativo i ricercatori analizzando specifici difetti osservano un eccesso di esposizioni in 4 difetti tipici da ipovascolarizzazione: costrizioni cutanee, agenesie degli arti di tipo trasverso, idrocefalo ed artrogriposi.*

Altri tipi di studio

- *Bandim et al (2003): studio atipico, studio caso-controllo solo su bambini con Moebius: Tra 23 bambini con sindrome di Moebius, 7 erano affetti da autismo tra questi 4 erano stati esposti a misoprostolo. L'osservazione suggerisce una possibile associazione tra misoprostolo ed autismo nei bambini colpiti anche da sindrome Moebius.*

Scheda tecnica: “come altre prostaglandine naturali e sintetiche, il misoprostol aumenta sia l'intensità che la frequenza delle contrazioni uterine. Il suo uso in gravidanza può comportare gravi danni per il feto, complicare la gravidanza o causarne l'interruzione. Pertanto il prodotto è controindicato durante la gravidanza accertata o presunta ed il suo impiego nelle donne in età feconda è consentito soltanto se vengono adottate contemporaneamente idonee misure contraccettive. Dovrebbe essere eseguito un test di gravidanza nelle due settimane che precedono l'inizio della terapia, che comunque sarebbe opportuno iniziare il secondo o terzo giorno del primo ciclo mestruale normale”.

Conclusioni: Gli studi disponibili, in particolare quelli caso controllo specifici e i case reports, indicano, in caso di dosaggi utilizzati per indurre aborto, superiori a quelli terapeutici, una chiara associazione tra uso di misoprostolo nel 1° trimestre e malformazioni appartenenti alla categoria delle necrosi focali dovute a ipovascolarizzazione (es.: agenesie trasverse degli arti, sindrome di Moebius). I difetti osservati sono sufficientemente specifici e compatibili con il meccanismo d'azione del farmaco. Il rischio di difetti congeniti è tanto più elevato tanto più specifico è il difetto, per la sindrome di Moebius è 25 volte più elevato, per l'intero il gruppo di difetti da ipovascolarizzazione (definizione alquanto vaga ed imprecisa e quindi variabile) il rischio aumenta di 2-10 volte. La rarità dei difetti implica tuttavia un rischio attribuibile all'esposizione (RAE) basso, tale da non poter essere identificato

negli studi di coorte. Ad esempio: RAE di 1 su 2000 per la sindrome di Moebius, considerando un incremento di rischio di 25 volte e un'incidenza nella popolazione generale di 1 caso su 50 000; e un RAE di 1 su 1000 per i vari difetti da ipovascolarizzazione, considerando un incremento di rischio di 5 e un'incidenza nella popolazione generale di 1 su 5000.

Per identificare i non frequenti danni al feto, in caso di esposizione a dosaggi elevati di misoprostolo, non seguita da interruzione della gravidanza, è consigliabile effettuare ecografie mirate per gli arti, cranio e volto.

A02BC – Inibitori della pompa acida

Il mediatore finale della secrezione acida è la cosiddetta pompa protonica, nella membrana delle cellule parietali dello stomaco. Gli inibitori della pompa protonica (IPP) riescono ad inibire la secrezione acida bloccando l'H⁺K⁺ – ATPasi, enzima della membrana cellulare. Sono sostanze liposolubili. Vengono rapidamente assorbite per via orale a livello intestinale.

Revisioni sistematiche

- *Nikfar et al (2002): 6 studi di coorte (Lalkin et al 1998, Kallen 1998-2001, Nielsen et al 1999, Ruigomez et al 1999, Moretti 2001 comunicazione personale agli autori) di cui 4 prospettici, per un totale di 593 gravidanze esposte ad omeprazolo e altri inibitori della pompa acida, tra cui 24 difetti congeniti e altri inibitori della pompa acida, 15 330 controlli, tra cui 774 difetti congeniti. (RR, per difetti congeniti = 1.2; IC 95%: 0.7-1.9).*
- ➔ *Nielsen et al (1999), PEP Database North Jutland: 38 donne con prescrizioni di IPP nel 1° trimestre (35 a omeprazolo; 3 a lansoprazolo), 13 327 controlli senza prescrizioni di farmaci rimborsabili da 1 mese prima della gravidanza al parto. Prevalenza di difetti congeniti maggiori nei controlli 5.2%, nei 38 esposti a IPP 3 (7.9%) difetti congeniti maggiori (DIV; stenosi pilorica; dotto arterioso + DIA + idronefrosi + agenesia dell'iride), (RR=1.6; IC 95%: 0.5-5.2).*

Studio caso-controllo specifico "annidato" nella coorte prospettica di tutti i nati

- ➔ *Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: Casi = 5015 nati con difetti cardiovascolari, tra cui 16 esposti a I.P.P. nel 1° trimestre, 577 730 controlli tra cui 1863 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.0 (IC 95%: 0.6-1.7).*

Omeprazolo – A02BC01

Disponibile in Italia dal 1990.

Revisioni sistematiche

- *Nikfar et al (2002): vedi sopra. L'analisi di 4 studi di coorte che avevano analizzato solo l'esposizione a omeprazolo (Lalkin et al 1998, Kallen 1998, Ruigomez et al 1999, Moretti*

2001 comunicazione personale agli autori): 534 gravidanze esposte ad omeprazolo, tra cui 19 difetti congeniti; 2003 controlli, tra cui 77 difetti congeniti (RR=1.1; IC 95%: 0.6-1.9).

Segnalazioni di casi

- *Tsirigotis et al (1995): 2 feti con difetti congeniti (1 con piede torto e l'altro anencefalo), da gravidanza GIFT.*
- *Harper et al (1995): 3 nati sani da una donna che aveva assunto ranitidina nella prima gravidanza al 2° e 3° trimestre, omeprazolo nella seconda gravidanzae dalla 11ª settimana fino al parto e omeprazolo e cimetidina per tutto il corso della terza gravidanza.*
- *Rosa (1996): alla FDA sono stati segnalati 11 difetti congeniti in esposti, di cui 4 anencefalie ed 1 idrocefalo.*

Studi di coorte senza controlli

- *Brunner et al (1998): 9 esposti in varie fasi della gravidanza (3 dal concepimento al parto; 1 dal concepimento alla 8ª settimana e dalla 28ª settimana al parto; 5 nel 2° e 3° trimestre) senza difetti congeniti, seguiti in follow-up tra i 2 e i 12 anni evidenziando un normale sviluppo.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Kallen (2001), Swedish MBR (1995-1999), ampliamento dello studio del 1998: 994 nati esposti: 863 nel 1° trimestre, 131 nell'ultima parte della gravidanza, 39 esposti per tutta la gravidanza. Sono stati studiati i difetti congeniti, la sopravvivenza neonatale, peso neonatale, l'indice di Apgar. Per tutti i difetti congeniti (OR=0.8; IC 95%: 0.5-1.3), per difetti congeniti del sistema cardiocircolatorio (OR=1.7; IC 95%: 0.5-3.9).*

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

- ➔ *Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: Casi=5015 nati con difetti cardiovascolari, tra cui 13 esposti a omeprazolo. nel 1° trimestre, 577 730 controlli tra cui 1663 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 0.9 (IC 95%: 0.6-1.6).*

Effetti feto-neonatali: assunto in premedicazione per taglio cesareo senza effetti negativi per i neonati (Moore et al 1989, Rocke et al 1994, Stuart et al 1996).

Scheda tecnica: "Il rischio di effetti dannosi a carico del feto a seguito di assunzione di omeprazolo non è escluso, pertanto l'uso in gravidanza è da riservare nei casi di assoluta necessità. L'uso è comunque sconsigliato nel 1° trimestre di gravidanza".

Pantoprazolo – A02BC02

Disponibile in Italia dal 1997.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: “l’esperienza clinica in donne in gravidanza è limitata. In studi di riproduzione nell’animale, si sono osservati segni di minima fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg. Gli studi effettuati non hanno dimostrato alcuna influenza negativa sulla fertilità né effetti teratogeni. Il passaggio transplacentare, studiato nel ratto, aumenta con il progredire della gestazione. Di conseguenza, la concentrazione fetale di pantoprazolo aumenta subito prima della nascita”.

Lansoprazolo – A02BC03

Disponibile in Italia dal 1995.

Studi di coorte prospettici senza controlli

➔ *Wilton et al (1998): 7 nati sani da 6 esposizioni nel 1° trimestre.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ *Kallen (1998), Swedish MBR (1995-1997): 13 nati esposti, 2 con difetti congeniti (DIA: criptorchidismo). (OR=0.7; IC 95%: 0.4-1.2)*

Scheda tecnica: “non essendone stata accertata la sicurezza di impiego, l’uso del prodotto è sconsigliato durante la gravidanza. Lansoprazolo non ha mostrato effetti teratogeni o embriotossici negli studi condotti negli animali da laboratorio, nel coniglio (30 mg/kg p.o.) è stato rilevato un incremento della mortalità fetale, e non ha influenzato la fertilità dei maschi e delle femmine osservate. L’assenza di mutagenicità è stata documentata da tests specifici in vitro ed in vivo”.

Rabeprazolo – A02BC04

Disponibile in Italia dal 1999.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all’uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: “non vi sono dati sulla sicurezza del rabeprazolo nella donna in gravidanza. Studi sulla riproduzione condotti su ratti e conigli non hanno evidenziato effetti negativi sulla fertilità o sul feto dovuti alla somministrazione di rabeprazolo sodico, anche se nel ratto si riscontra un modesto passaggio feto-placentare di farmaco”.

Esomeprazolo – A02BC05

Disponibile in Italia dal 2002.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all’uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: “non sono disponibili dati clinici sull’utilizzo di esomeprazolo in gravidanza. Negli studi condotti negli animali non sono stati osservati effetti dannosi diretti o indiretti a carico dello svi-

luppo embriofetale. Studi condotti negli animali con la miscela racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, il parto e lo sviluppo post-natale”.

Conclusioni classe A02BC: In caso di avvenuta esposizione a inibitori di pompa non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base, considerati gli ampi studi disponibili in particolare per alcune sostanze della classe, la mancata segnalazione di effetti teratogeni nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena su animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

A02BX – Altri antiulcera

Sucralfato – A02BX02

Gastroprotettore, sale di alluminio di un disaccaride sulfonato, Riveste la parete dello stomaco formando una barriera protettiva e stimola la produzione di muco e bicarbonati. Soltanto il 2.2% della dose assunta viene assorbito Brevettato nel 1965.

Revisione narrativa

- *Lewis et al (1985), revisione effettuata dall'American College of Gastroenterology sull'uso dei farmaci gastrointestinali in gravidanza: sucralfato sostanza i cui benefici potenziali superano ogni rischio potenziale.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 183 esposti nel 1° trimestre; 5 nati con difetti maggiori, 8 attesi: RR=0.6 (IC 95%: 0.2-1.5).*

Scheda tecnica: “Sebbene gli studi condotti negli animali non abbiano messo in evidenza effetti teratogeni ed embriotossici del sucralfato, tuttavia, in mancanza di dati clinici sulla sicurezza d'uso del farmaco durante la gravidanza, l'impiego in queste condizioni dovrà essere attentamente valutato da parte del medico e riservato solo ai casi di effettiva necessità”.

Pirenzepina – A02BX03

Antagonista dei recettori muscarinici delle cellule gangliari del plesso mioenterico. Brevettato nel 1962. *Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.*

Studi su animali di laboratorio

- *Iida et al (1980-1986): non azione teratogena nel ratto e nel coniglio.*

Scheda tecnica: “si sconsiglia il suo impiego durante i primi tre mesi di gravidanza”.

Proglumide – A02BX06

Correlato chimicamente alle glicoproteine del succo gastrico. Brevettato nel 1965.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

- *Ishizaki et al (1971): non grossi difetti o alterazioni post-natali nel ratto (3.350 mg/kg) e nel topo (225 mg/kg), ma aumento di anomalie vertebrali e di costole soprannumerarie.*

Scheda tecnica: “Nessun effetto sulla gravidanza e sul feto”.

Sulglicotide – A02BX08

Correlato chimicamente alle glicoproteine del succo gastrico. Scarsamente assorbito. Disponibile in Italia dal 1985.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: “Nessuna particolare precauzione riguardo la somministrazione del farmaco è prevista nella circostanza (gravidanza)”.

Acido alginico – A02BX13

Antireflusso. Trova indicazione, come riportato su scheda tecnica, per “pirosi gastrica in gravidanza”. Disponibile in Italia dal 1982.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: paragrafo “Gravidanza e allattamento”: “Nessuna controindicazione”.

Conclusioni classe A02BX: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso di questi farmaci antiulcera. In caso di avvenuta esposizione un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile considerate le caratteristiche chimiche di alcune sostanze del gruppo, la mancata segnalazione di effetti teratogeni nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena su animali di laboratorio (documentazione fornita).

ta dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

A03AA – Anticolinergici sintetici, esteri con gruppi aminici terziari

Si tratta di antispastici in commercio da moltissimi anni.

Mebeverina – A03AA04

Azione diretta sulla muscolatura liscia intestinale. Meccanismo d'azione non mediato dal sistema nervoso autonomo, pertanto non determina i classici effetti collaterali degli anticolinergici. Brevettato nel 1957.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "Sebbene la sperimentazione nell'animale non abbia evidenziato effetti teratogeni, nei casi di gravidanza accertata o presunta somministrare solo in caso di effettiva necessità. Mebeverina è stata ampiamente studiata in numerose specie animali in prove di tossicità acuta, subacuta e cronica e in studi di riproduzione".

Trimebutina – A03AA05

Modulatore della peristalsi gastroenterica, agisce sui plessi di Auerbach e Meissner; non ha effetti centrali. Disponibile in Italia dal 1973.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

■ *Asano et al (1982): non teratogeno nel ratto e coniglio (fino a 1 mg/kg).*

Scheda tecnica: "non sono state osservate modificazioni istologiche od azioni teratogene" negli animali di laboratorio.

Rociverina – A03AA06

Ha un'azione miolitica diretta papaverino-simile, selettiva sulle strutture viscerali, ed una azione parasimpaticolitica di tipo atropinico. Non dà luogo ad accumulo. Disponibile in Italia dal 1979.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: “la rocoverina si è dimostrata priva di effetti teratogeni e non ha influenzato la fertilità negli animali testati. Non ha azione mutagena”.

Pipetanato etobromuro – A03AA49

Rapido assorbimento gastrointestinale, supera la barriera ematoencefalica. Disponibile in Italia dal 1996.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: la sostanza “è priva di effetto teratogeno (topo, ratto, coniglio) e di effetti sulla funzione riproduttiva (ratto) e di attività mutagena”.

Conclusioni classe A03AA: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena su animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

A03AB – Anticolinergici sintetici, composti ammonici quaternari

I composti ammonici quaternari sono ionizzati a pH fisiologico e come tali non attraversano la placenta in quantità significative.

Otilonio bromuro – A03AB06 – A03CA04

Antispastico. Soltanto il 3-5% della dose assunta viene assorbito. Brevettato nel 1966.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: “sebbene non siano stati segnalati negli animali effetti embriotossici, teratogeni o di mutagenesi, come per tutti i farmaci il suo uso in donne gravide e durante l'allattamento deve essere limitato nei casi di riconosciuta necessità e sotto il controllo diretto del medico”.

Prifinio bromuro – A03AB18

Antispastico. Disponibile in Italia dal 1979.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

- *Kumada et al (1972): non teratogeno nel ratto (100 mg/kg per os), topo (50 mg/kg per os e 20 mg/kg sottocute) e coniglio (1 mg/kg per os).*

Scheda tecnica: "il farmaco è sprovvisto di effetti teratogeni: tuttavia in gravidanza e durante l'allattamento si consiglia la somministrazione solo in caso di effettiva necessità".

A03AC – Antispastici sintetici, amidi con amine terziarie

Tiopropramide – A03AC05

Antispastico sintetico. Brevettato nel 1974.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

- *Shimazu et al (1992): non teratogeno nel ratto (100 mg/kg per os).*

Scheda tecnica: "sebbene le prove eseguite su animali abbiano dimostrato che la sostanza non ha effetti sulla gravidanza e sul feto, come per tutti i farmaci il suo uso in donne gravide deve essere limitato ai casi di riconosciuta necessità e sotto controllo diretto del medico. In tutte le specie animali (ratto e coniglio) e a tutte le dosi somministrate il prodotto è risultato privo di effetti teratogeni".

Conclusioni classe A03AB-A03AC: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a queste classi terapeutiche nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione, un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena su animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttri-

ce per la registrazione, non disponibile, se non parzialmente, nelle banche dati).

A03AD01 – Papaverina

Vasodilatatore, antispastico, alcaloide dell'oppio. Disponibile in Italia dal 1951.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 2 nati esposti nelle prime 16 settimane, entrambi sani.*

Studi su animali di laboratorio

- *Lee e Natele (1979): difetto di chiusura del tubo neurale in colture di pollo a 50 mg/ml.*
- *Jurand (1980): nel topo (140 mg/kg sottocute pari a 5 volte la dose massima umana) attorcigliamento della coda o dilatazione del 3° ventricolo nel 5% dei casi.*

Scheda tecnica: non reperibile.

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della papaverina nella gravidanza umana. Un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione, sulla base di questa considerazione è considerato farmaco di scelta in gravidanza da ADEC, FASS e WGZ.

A03AX – Altri farmaci per i disturbi funzionali intestinali

Si tratta di sostanze in commercio da più di 20 anni.

Pinaverio – A03AX04

Antispastico. Scarso assorbimento gastrointestinale. Disponibile in Italia dal 1986.

Studi di coorte senza controlli

- *Einarson et al (1999): 10 gravidanze esposte, 5 nel 1° trimestre, 5 dalla 12ª alla 16ª settimana; 9 nati sani, 1 aborto spontaneo.*

Scheda tecnica: “sebbene la sperimentazione su animali non abbia, fino ad ora, evidenziato alterazioni fetali, si consiglia alle donne in caso di gravidanza, accertata o presunta, l'impiego del prodotto”.

Proxazolo – A03AX07

Vasodilatatore periferico. Brevettato nel 1959.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "sebbene non siano state riportate controindicazioni all'uso del farmaco, nelle donne in stato di gravidanza, si consiglia l'impiego del prodotto sotto il controllo del Medico".

Floroglucinolo – A03AX12

Antispastico, miolitico ad azione diretta. Disponibile in Italia dal 1962.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nel 1° trimestre della gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Effetti feto-neonatali: non effetti negativi per madre e/o neonato in seguito all'uso nell'ultimo periodo della gravidanza nella minaccia di parto prematuro e nel travaglio di parto (Morin et al 1964, Plasse et al 1964, Foti et al 1971).

Scheda tecnica: "non è prevista nessuna restrizione d'uso in caso di gravidanza".

Dimeticone (Simeticone) – A03AX13

Antimeteorico. Derivato del silicene. Non è assorbito dal tratto gastroenterico. Brevettato nel 1948.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ Rosa (1993), Michigan MSS: 248 esposti nel 1° trimestre; 14 con difetti maggiori, 11 attesi. (RR=1.3; IC 95%: 0.7-2.1).

Scheda tecnica: "la sicurezza d'uso del simeticone in gravidanza non è stata accertata. Pertanto il prodotto va utilizzato solo in caso di necessità e dopo valutazione del rischio/beneficio. Nessun effetto anormale (stato fetale e neonatale, fertilità, crescita, funzionalità epatica e renale, istopatologia e pesi degli organi, incidenza del numero dei tumori) è stato osservato in ratti alimentati per tre generazioni consecutive con dieta contenente simeticone".

Meglucinolo (trimetossibenzene) – A03AX99

Antispastico. Disponibile in Italia dal 1969.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "non è prevista nessuna restrizione d'uso in caso di gravidanza".

Conclusioni classe A03AX: Per alcune sostanze appartenenti a questa classe terapeutica non sono disponibili o sono limitati, in letteratura, gli studi specifici sul loro uso nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerato l'assorbimento intestinale assente (simeticone) o scarso (pinaverio), a la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

A03BA – Alcaloidi della belladonna

Atropina – A03BA01

Anticolinergico. Estratta dalle solanacee, principalmente da Atropa Belladonna. Brevettato nel 1900.

Segnalazioni di casi

- *Siebert et al (1989): 1 nato con difetti congeniti multipli esposto nella 10ª settimana ad atropina e difenossilato. Il periodo di esposizione non coincide con la fase di sviluppo embrionale dei difetti riscontrati.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993): Michigan MSS. 381 esposti nel 1° trimestre; 18 con difetti maggiori, 16 attesi: (RR=1.1; IC 95%: 0.7-1.8).*

Studi di coorte prospettivi con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CCP: 401 esposti nelle prime 16 settimane; 17 nati con difetti congeniti: (ARR=0.9; IC 95%: 0.5-1.4).*

Effetti fetoneonatali: È riportato 1 nato con midriasi esposto nell'ultimo periodo della gravidanza ad elevate dosi come antidoto per tentato suicidio materno con esteri organofosforici (Shan et al 1995). L'uso in prossimità del parto potrebbe determinare diminuzione della frequenza respiratoria e bradicardia (Roodenburg et al 1979), anche se vari autori (Diaz et al 1980, Roper e Salem 1981, Abboud et al 1983) non hanno riscontrato cambiamenti significativi della frequenza cardiaca, né della contrattilità uterina in donne trattate con atropina e.v. prima del parto.

Scheda tecnica: "non sono noti effetti teratogenici ed embriotossici dell'Atropina nell'uso topico".

Conclusioni: Gli studi disponibili sull'esposizione nel 1° trimestre e l'ampia esperienza clinica non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base. È considerato farmaco di scelta in gravidanza da ADEC, FASS e WGZ.

A03B – Belladonna e derivati

A03BB – Alcaloidi della belladonna semisintetici, composti ammonici quaternari

Gli alcaloidi sintetici e semisintetici della Belladonna sono composti ammonici quaternari. I composti ammonici quaternari sono ionizzati a pH fisiologico, hanno scarso assorbimento per via orale e non attraversano la placenta in quantità significative. Si tratta di sostanze in commercio da più di 30 anni.

Butilscolamina (scopolamina butilbromuro, joscina butilbromuro) – A03BB01 – A03DB04

Antispastico, anticolinergico analogo dell'atropina. Attraversa rapidamente la placenta. Brevettato nel 1950.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ *Heinonen et al (1977), CCP: 79 esposti nelle prime 16 settimane; 2 nati con difetti congeniti: (ARR=0.6; IC 95%: 0.1-2.3).*

Effetti fetoneonatali: Esistono numerose segnalazioni negli anni 1952-1959 sull'uso della sostanza dopo il 1° trimestre, senza effetti negativi per il neonato (Onnis et al 1983).

Scheda tecnica: "la lunga esperienza non ha mostrato effetti negativi durante il periodo di gravidanza nelle pazienti. Gli studi preclinici nei ratti e nei conigli non hanno mostrato né effetti embriotossici né teratogeni. Comunque, nelle donne in stato di gravidanza, soprattutto nel 1° trimestre, utilizzare il prodotto solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico".

Cimetropio bromuro – A03BB05

Anticolinergico, spasmolitico. Brevettato nel 1972.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

■ *Matsuo et al (1997): non teratogeno nel ratto e nel coniglio (1000 mg/kg per os).*

Scheda tecnica: “pur non essendo risultato teratogeno negli animali da esperimento, il farmaco, come tutti i farmaci, va usato in gravidanza solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del Medico”.

Conclusioni classe A03BB: Non sono disponibili in letteratura studi sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica. In caso di avvenuta esposizione non è tuttavia ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione, le caratteristiche farmacologiche e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

A03CA – Anticolinergici sintetici in associazione con psicolettici

Si tratta di composti ammonici quaternari, che hanno la caratteristica di essere ionizzati a pH fisiologico; hanno scarso assorbimento per via orale e non attraversano la placenta in quantità significative.

Isopropamide ioduro – A03CA01

Antispastico. Brevettato nel 1954.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 180 esposti nelle prime 16 settimane; 9 con difetti congeniti: (ARR=1.1; IC 95%: 0.6-2.1).*

Scheda tecnica: prodotto in associazione con una benzodiazepina, riferiti gli effetti possibili delle benzodiazepine sul neonato (vedi classe N05BA).

Clidinio bromuro – A03CA02

Antispastico. Brevettato nel 1951.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 4 esposti nelle prime 16 settimane. Il clidinio è stato analizzato insieme con altri parasimpaticolitici per complessive 60 esposizioni nelle prime 16 settimane, con 2 nati con difetti congeniti: (ARR per tutto il gruppo = 0.7; IC 95%: 0.2-2.9).*

Scheda tecnica: prodotto in associazione con una benzodiazepina, riferiti gli effetti possibili delle benzodiazepine sul neonato (vedi classe N05BA).

Propantelina bromuro – A03CA34

Antispastico. Brevettato nel 1950.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ *Heinonen et al (1977), CPP: 33 esposti nelle prime 16 settimane, 1 con difetti congeniti: (ARR 0.7; IC 95%: 0.1-4.6).*

Scheda tecnica: “non sono stati osservati effetti teratogeni né mutageni” negli animali di laboratorio.

Octatropina metilbromuro (anisotropina) – A03CB49

Antispastico. Brevettato nel 1957.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ *Heinonen et al (1977), CPP: 2 esposti nelle prime 16 settimane. L'octatropina è stata analizzata insieme con altri parasimpaticolitici per complessive 60 esposizioni nelle prime 16 settimane, con 2 nati con difetti congeniti: (ARR per tutto il gruppo=0.7; IC 95%: 0.2-2.9).*

Scheda tecnica: “non sono stati osservati effetti teratogeni né mutageni” negli animali di laboratorio.

Conclusioni classe A03CA: Sono disponibili in letteratura studi limitati sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica. In caso di avvenuta esposizione non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base, considerato lo scarso assorbimento e passaggio transplacentare, a la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione, le caratteristiche farmacologiche e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

A03FA – Procinetici

La motilità gastrica dipende dalla stimolazione da parte dei neuroni colinergici, dall'inibizione esercitata dai neuroni adrenergici e dall'azione della dopamina e serotonina. I procinetici per correggere l'ipomotilità gastrica sono antagonisti dei recettori dopaminergici (D2) e 5-HT e agonisti dei recettori 5-HT. Si tratta di farmaci in commercio da 15-20 anni. Il capostipite di questa classe di farmaci, la metoclopramide è stato ampiamente studiato.

Metoclopramide – A03FA01

Antiemetico. Antagonista competitivo dei recettori della dopamina (D2) e della serotonina 5-HT. Brevettata nel 1961.

Segnalazioni di casi

- *Milo et al (1989), Guikontes et al (1992), Tincello e Johnstone (1996), Shenhav et al (1997): 4 nati sani esposti nelle ultime settimane del 1° trimestre.*

Studi di coorte senza controlli

- *Notter e Theoleyre (1967) (citato da Onnis 1983): 18 esposti nel 1° trimestre e 9 nel 2°; non segnalati effetti teratogeni o embriofetotossici.*
- *Migliavacca et al (1968) (citato da Onnis 1983): 70 esposti nel 1° trimestre e 20 nel 2°-3°; non segnalati effetti teratogeni o embriofetotossici.*
- *Catizone e Romano (1968) (citato da Onnis 1983): 21 esposti nel 1° trimestre; non segnalati effetti teratogeni.*
- *Nageotte et al (1996): 80 esposti tra la 10.9 ± 3.9 settimana; non segnalati effetti teratogeni.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 192 esposti nel 1° trimestre; 10 nati con difetti maggiori, 8 attesi: RR=1.2 (IC 95%: 0.6-2.3).*
- ➔ *Sorensen et al (2000), PEP Database North Jutland: 309 esposti e 13 327 controlli; nessuna differenza tra i gruppi per difetti congeniti (OR=1.1; IC 95%: 0.6-2.1), peso neonatale (OR=1.8; IC 95%: 0.8-3.9), prematurità (OR=1.0; IC 95%: 0.6-1.7).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Sidhu e Lean (1970), trial clinico per valutazione effetti antiemetici: 120 gestanti a meno di 28 settimane; 25 nati sani esposti metoclopramide.*
- ➔ *Berkovitch et al (2000) (2002), 6 TIS: 175 esposti nel 1° trimestre, 175 controlli non esposti; nessuna differenza tra i due gruppi per difetti congeniti (RR=0.9; IC 95%: 0.3-2.4), aborti spontanei (RR=0.8; IC 95%: 0.2-2.9), età gestazionale, peso neonatale. La percentuale di prematurità negli esposti è risultata maggiore (RR=3.4; IC 95%: 1.1-10.1).*

Effetti fetoneonatali: È stata utilizzata al momento del parto per la prevenzione della polmonite ab ingestis da reflusso gastrico (Bylsma et al 1983, Cohen et al 1984, McGarry 1971, Howard e Sharp 1973, Brock et al 1978, Hey e Ostik 1978, Feeney 1982, Murphy et al 1984, Vella et al 1985, Shenhav et al 1997, Orr et al 1993, Stuart et al 1996) e nel 2° e 3° trimestre (Notter e Theoleyre 1967, Migliavacca et al 1968), senza alcun effetto negativo sul neonato.

Scheda tecnica: “per quanto studi sugli effetti riproduttivi, condotti nei ratti, topi e conigli con elevati dosaggi del farmaco, non abbiano messo in evidenza modificazioni della fertilità o significativi danni al prodotto del concepimento, l’uso del farmaco nel 1° trimestre di gravidanza non è consigliato. L’impiego del prodotto nei periodi successivi è consigliabile solo nei casi di effettiva necessità, per i quali non siano possibili interventi alternativi”.

Conclusioni: Gli studi disponibili sull'esposizione a metoclopramide nel 1° trimestre non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base. È considerato farmaco di scelta in gravidanza da ADEC, FASS e WGZ.

Domperidone – A03FA03

Antiemetico, derivato del benzimidazolo. Antagonista dopaminergico a livello periferico. Nell'adulto ha effetti collaterali di tipo extrapiramidale ed endocrini (amenorrea, galattorrea, iperprolattinemia) dose dipendente. Brevettato nel 1975.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

■ *Hara et al (1980): nel ratto (200 mg/kg) difetti scheletrici e degli occhi, (30 mg/kg e.v.) ridotto accrescimento intrauterino e difetti scheletrici; nel coniglio (25 mg/kg) diminuita sopravvivenza, ma non difetti congeniti. Il dosaggio utilizzato nel ratto è pari a 100 volte quello terapeutico umano (30-40 mg/die per os).*

Scheda tecnica: "non deve essere somministrato in gravidanza. Piccoli quantitativi di farmaco attraversano la placenta nel ratto. Tossicità fetale: Ratta, per os: aumento riassorbimenti a 80 mg/kg/die. Coniglia, per os: aumento riassorbimenti a 10 mg/kg/die".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi sull'uso del domperidone nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione. Gli studi sugli animali di laboratorio, condotti con dosaggi 100-150 volte superiori a quelli terapeutici umani, nel ratto hanno mostrato azione teratogena, ma non nel coniglio con dosaggi 10-15 volte superiori a quelli terapeutici umani.

Bromopride – A03FA04

Spasmolitico, antiemetico. Derivato della metoclopramide. Aumenta il rilascio di acetilcolina a livello del plesso mioenterico. Brevettato nel 1960.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "Controindicato. Quando somministrata nel ratto e nel coniglio, la bromopride non ha mai provocato effetti teratogene".

Alizapride – A03FA05

Antiemetico, antagonista dei recettori della dopamina. Nell'adulto ha effetti collaterali di tipo extrapiramidale ed endocrini (amenorrea, galattorrea, iperprolattinemia) dose dipendente. Brevettato nel 1968.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "benché esperienze effettuate con alizapride su varie specie animali non abbiano determinato effetti teratogeni, se ne sconsiglia l'uso in gravidanza".

Clebopride – A03FA06

Antiemetico, antidopaminergico, serotoninergico. Nell'adulto ha effetti collaterali di tipo extrapiramidale ed endocrini (amenorrea, galattorrea, iperprolattinemia) dose dipendente. Disponibile in Italia dal 1988.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

■ *Kawana et al (1982): non teratogeno nel ratto e coniglio (100 mg/kg/die per os).*

Scheda tecnica: "non essendo a tutt'oggi disponibili sufficienti dati sulla sicurezza d'impiego, si sconsiglia l'uso del farmaco in gravidanza. Da studi effettuati nel ratto e nel coniglio, la clebopride è risultata non teratogena e non ha alterato la fertilità nel ratto".

Levosulpiride – A03FA49

Antidisseptico, antiemetico, antidopaminergico di sintesi. Nell'adulto ha effetti collaterali di tipo extrapiramidale ed endocrini (amenorrea, galattorrea, iperprolattinemia) dose dipendente. Disponibile in Italia dal 1985.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "da non usarsi in gravidanza accertata o presunta".

Conclusioni classe A03FA: Per la maggior parte dei procinetici non sono disponibili in letteratura studi specifici sul loro uso nella gravidanza umana, eccetto che per la metoclopramide ampiamente studiata. In caso di avvenuta esposizione non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di un'azione teratogena sugli animali di laboratorio (ad eccezione del Domperidone, vedi) (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la regi-

strazione, non disponibile nelle banche dati). La segnalazione di un effetto teratogeno nel ratto ma non nel coniglio per il domperidone ha scarso valore predittivo e non altera le conclusioni tratte.

A04A – Antiemetici e antinausea

Il centro nervoso del vomito riceve stimoli da diverse aree cerebrali e da afferenze viscerali a partenza periferica. I recettori dopaminergici (D2), i recettori serotoninici (5-HT) e i recettori muscarinici dell'apparato gastrointestinale, mediano l'inibizione della motilità gastrica che si verificano durante la nausea e il vomito. Dopamina, serotonina, e acetilcolina sono importanti trasmettitori emetici, il blocco della trasmissione determina gli effetti antiemetici.

A04AA – Antagonisti della serotonina (5HT3)

Ondasetrone – A04AA01

Disponibile in Italia dal 1992.

Segnalazioni di casi

- *Guikontes et al (1992): 1 nato sano esposto a dimenidrinato, metoclopramide (6^a-10^a settimana) e ondasetrone (11^a-13^a settimana).*
- *World (1993): 1 nato sano esposto dalla 30^a alla 33^a settimana.*
- *Tincello e Johnstone (1996): 1 nato sano esposto a prometazina, proclorperazina, metoclopramide (8^a-13^a settimana) e a ondasetrone (14^a-33^a settimana).*
- *Siu et al (2002): 1 nato sano esposto nel 1° trimestre, per iperemesi materna, a metoclopramide, prometazina (5^a-12^a settimana) e ondasetrone (13^a-14^a settimana).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ *Einarson A et al (2004), TIS Motherisk Program e Mothersafe Program in Sydney, Australia: 169 nati esposti a ondasetron con 6 difetti congeniti maggiori. Nessuna differenza con due gruppi di controllo di simile numerosità (a) esposti ad altri farmaci antinausea, (b) esposti a agenti comunemente ritenuti non teratogeni.*

Scheda tecnica: "la sicurezza dell'ondasetron in gravidanza nella specie umana non è stata stabilita. La valutazione degli studi sperimentali nell'animale non indica effetti dannosi diretti od indiretti sullo sviluppo embrionico-fetale, sulla gestazione e sullo sviluppo peri e post-natale. Tuttavia, poiché gli studi nell'animale non sono sempre predittivi della risposta nell'uomo, l'ondasetron non deve essere somministrato in gravidanza".

Granisetrone – A04AA02

Disponibile in Italia dal 1992.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nel 1° trimestre della gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

- Baldwin et al (1990): non teratogeno nel ratto (9 mg/kg e.v.) e nel coniglio (3 mg/kg e.v.).
- Baldwin et al (1993): non teratogeno nel ratto (100 mg/kg per os).

Effetti fetoneonatali: nessun problema segnalato in esposti dopo il 1° trimestre (Merimsky e Le Cesne 1998, Merimsky et al 1999).

Scheda tecnica: "Gli studi negli animali non hanno dimostrato effetti teratogeni, né effetti sulla fertilità e sul ciclo riproduttivo, ma poiché non sono disponibili dati clinici in grado di stabilire la sicurezza di impiego durante la gravidanza e l'allattamento, la somministrazione di granisetron, in queste evenienze, va effettuata solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del Medico".

Tropisetron – A04AA03

Disponibile in Italia dal 1993.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "è controindicato in gravidanza. Le prove di embriotossicità in ratto e coniglio, come quelle degli effetti sul ciclo riproduttivo nel ratto non hanno evidenziato alcun effetto tossico del prodotto fino alla dose di 20 mg/kg. Alterazioni dello sviluppo fetale e neonatale sono state osservate a dosi che inducono anche tossicità materna".

Dolasetron – A04AA04

Disponibile in Italia dal 1997.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "non vi è alcuna esperienza nell'uomo. Il prodotto non deve essere prescritto in gravidanza a meno che il Medico ritenga che il beneficio atteso per la paziente superi il potenziale rischio per il feto. Il dolasetron mesilato non ha esplicito effetti teratogeni nell'animale da esperimento e non ha influenzato negativamente né la fertilità maschile e femminile, né lo sviluppo perinatale e postnatale della prole".

Conclusioni classe A04AA: Non sono disponibili in letteratura studi sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica. In caso di avvenuta esposizione, nonostante lo scarso uso in gravidanza, non è ipotizzabile un

aumento del rischio riproduttivo di base, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena su animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

A04AD – Altri antiemetici

Scopolamina – A04AD01

Anticolinergico, analogo dell'Atropina. Agisce bloccando i recettori muscarinici gastrointestinali.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ Rosa (1993), Michigan MSS: 27 esposti nel 1° trimestre; 1 con difetto maggiore, 1 atteso. (RR=1.0; IC 95%: 0.0-5.6).

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ Heinonen et al (1977), CPP: 309 esposti nelle prime 16 settimane; 14 con difetti congeniti (ARR=1.0; IC 95%: 0.6-1.7).

Effetti fetoneonatali: l'uso nell'ultimo periodo della gravidanza può determinare tachicardia e alterazioni del ritmo fetale (Shenker 1973, Boehm e Growdon 1974, Ayromlooi et al 1980), tachicardia e letargia neonatale (Evens e Leopold 1980).

Conclusioni: Non esiste alcuna evidenza di una associazione tra scopolamina e aumento del rischio riproduttivo di base. In caso di avvenuta esposizione un aumento di rischio non è neppure ipotizzabile, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena su animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

Dimenidrinato – A04AD49

Antistaminico, sale cloroteofillinico della difenidramina. Bloccante dei recettori H1 dell'istamina, derivato etanolaminico. Agisce bloccando i recettori muscarinici gastrointestinali. Brevettato nel 1949.

Studi di coorte senza controlli

■ Gross et al (1989): 64 esposizioni nelle prime 13 settimane, per iperemesi; 1 nato con polisinattilia, 2 nati con appendici cutanee (auricolare e sacrale).

Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 319 esposti nelle prime 16 settimane; osservati? (ARR per ogni tipo di malformazione=0.9; IC 95%: 0.5-1.5).*

Studi caso-controllo aspecifici

■ *Mellin e Katzenstein (1963): 266 nati con difetti congeniti; 2 gruppi di 266 controlli sani. Nessuna differenza tra gruppi nell'esposizione in gravidanza.*

Studi caso controllo specifici

➔ *Medveczky et al (2004), Hungarian CCSCA: 1.202 nati con DTN tra cui 31 esposti durante il 2° mese di gestazione (periodo critico per i DTN), controlli sani 38.151 tra cui 883 esposti con OR=1.1 (IC 95%: 0.8-1.6), controlli con altri difetti congeniti 22.475 tra cui 452 esposti con OR=1.3 (IC 95%: 0.9-1.8).*

Scheda tecnica: "Non se ne consiglia l'uso in gravidanza. Lo studio teratogenetico eseguito somministrando la sostanza a coniglie gravide non ha evidenziato la presenza di effetti tossici né a carico della madre né a livello di organogenesi".

Conclusioni: Gli studi disponibili sull'esposizione a dimenidrinato nel 1° trimestre non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base. La sostanza viene considerata antiemetico di scelta da ADEC e FASS.

Proclorperazina – A04AD49 – N05AB04

Fenotiazina piperazinica. Agisce bloccando i recettori dopaminergici (D2). Brevettato nel 1954.

Segnalazioni di casi

- *Hall (1963): 1 nato, esposto all'inizio della gestazione anche ad altre fenotiazine, con ipo-agenesia degli arti superiori.*
- *Freeman (1972): 1 nato, esposto all'inizio della gestazione, con ipo-agenesia degli arti.*
- *Ho et al (1975): 1 un nato con malformazioni multiple (palatoschisi, micrognatia, cardiopatia, ipo-agenesia degli arti inferiori, polidattilia, displasia dell'anca), esposto nel 1° trimestre a vari farmaci tra cui proclorperazina (estrogeni coniugati, bendectin, aspirina, acetaminofene, salicilamide, caffeina, clorpromazina, difenossilato, atropina).*
- *Farag e Ananth (1978): 1 nato, esposto nel 1° trimestre, con ipo-agenesia degli arti.*
- *Rafila (1987): 2 gravidanze (3 nati), esposte nelle prime 12 settimane di gravidanza; 2 nati con difetti degli arti (amputazione al di sotto del gomito con mano piccola e atrofica; un gemello con amputazione al di sotto del ginocchio con piede rudimentale).*

Studi di coorte senza controlli

- Sullivan (1958): 80 nati esposti nel 1° trimestre; nessuno con difetti congeniti.
- Farkas e Farkas (1971): 41 nati esposti alla sola proclorperazina nel 1° trimestre; nessuno con difetti congeniti. 162 nati esposti nel 1° trimestre all'associazione clorpromazina + prometazina + proclorperazina, non aumento di difetti congeniti (0.61%).
- Milkovich e Van Den Berg (1976): 433 gravidanze esposte nel 1° trimestre; non aumento di difetti congeniti nei nati e bambini con follow-up fino all'età di 5 anni.

Studi caso-controllo specifici

- ➔ Nelson e Forfar (1971): Casi: 175 nati con "malformazioni maggiori" e 283 con "malformazioni minori"; Controlli: 911 nati senza malformazioni. Esposti: 2 tra nati con "malformazioni maggiori" e 7 tra nati con "malformazioni minori" nel 1° trimestre vs 15 tra i controlli (OR per malformazioni in totale=1.2; IC 95%: 0.5-2.9).

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 704 esposti nel 1° trimestre; 24 nati con difetti maggiori, 29 attesi. (RR=0.8; IC 95%: 0.5-1.2).

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ Heinonen et al (1977), CPP: 877 esposti nelle prime 16 settimane; 47 con difetti congeniti: (ARR=1.1; IC 95%: 0.9-1.5). Complessivamente su 1309 esposti a fenotiazine, 66 nati con difetti congeniti (ARR=1.0; IC 95%: 0.9-1.4).

Effetti fetoneonatali: L'esposizione a fenotiazine nell'ultimo periodo della gravidanza può determinare sintomi extrapiramidali (Hill et al 1966, Ananth 1976); sindrome da astinenza (irritabilità, movimenti coreici e distonici, ipertono, stato di agitazione), che può permanere anche fino a sei mesi (O'Connor 1981, Simpson et al 1981); iperbilirubinemia ed ittero neonatale (Simpson et al 1981); depositi di melana intraoculare (Ullberg et al 1970).

Scheda tecnica: "Non somministrare nel 1° trimestre di gravidanza; nel periodo successivo il prodotto deve essere usato solo in caso di sintomatologia conclamata e per la quale non sia possibile un intervento alternativo e non nei semplici e frequenti casi di emesi gravidica e tanto meno con fini preventivi di essa".

Conclusioni: Gli studi disponibili sull'esposizione a proclorperazina nel 1° trimestre non confermano l'ipotesi generata da case report di associazione con ipo-agenesia degli arti e non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base. Per esposizioni nell'ultimo periodo della gravidanza sono stati segnalati effetti collaterali fetoneonatali (vedi).

Tietilperazina – A04AD49 – R06AD03

Derivato fenotiazinico. Agisce bloccando i recettori dopaminergici (D2). Brevettato nel 1956.

Segnalazioni di casi

Esistono numerose segnalazioni negli anni 1963-66, citate da Onnis et al (1983), sull'uso della sostanza sia nel primo, che nei trimestri successivi, senza esiti negativi per il neonato.

Studi caso-controllo specifici

→ *Czeizel e Varga (2003), Hungarian CCSCA: Casi, 22 843 nati con difetti congeniti; Controlli, 38 151 nati sani. Esposti=411 esposti nel 1° trimestre tra i casi vs 746 tra i controlli OR=0.9; IC 95%: 0.8-1.0. Unica associazione da segnalare tra almeno 18 difetti o classi di difetti quella con labio +/- palatoschisi (OR=2.0; IC 95%: 1.0-4.0) interpretabile comunque come casuale dati i confronti multipli effettuati (vedi tabella).*

Difetti	OR	IC 95%
DTN	1.1	0.6-2.1
LS ± PS	2.0	1.0-4.0
Palatoschisi	1.6	0.5-4.9
Stenosi pilorica	0.8	0.1-5.8
Ostruzioni tratto urinario	2.4	0.7-8.3
Ipospadi	1.3	0.8-2.0
Criptorchidismo	1.5	0.7-3.1
Onfalocele/gastroschisi	0.7	0.2-2.8
Idrocefalo	2.5	0.4-15.5
Anomalie orecchio	0.3	0.1-1.2
Difetti cardiovascolari	0.9	0.6-1.4
Piede torto	1.2	0.8-2.0
Ipo-agenesia arti	0.9	0.3-3.0
Poli/sindattilia	1.0	0.5-1.8
Difetti scheletrici	0.4	0.1-1.6
Difetti del diaframma	2.6	0.2-30.1
Altri difetti isolati	0.7	0.3-1.3
Difetti multipli	1.0	0.5-2.0

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ *Heinonen et al (1977), CPP: 71 esposti a varie fenotiazine, di cui 19 a tietilperazina, nelle prime 16 settimane; 5 nati con difetti congeniti (ARR=1.6; IC 95%: 0.7-3.6). Complessivamente su 1309 esposti a fenotiazine, 66 nati con difetti congeniti (ARR=1.0; IC 95%: 0.9-1.4).*

Studi caso controllo specifici

→ *Medveczky et al (2004), Hungarian CCSCA: 1.202 nati con DTN tra cui 16 esposti durante il 2° mese di gestazione (periodo critico per i DTN), controlli sani 38.151 tra cui*

363 esposti con OR = 1.3 (IC 95%: 0.8-2.2), controlli con altri difetti congeniti 22 475 tra cui 171 esposti con OR = 1.7 (IC 95%: 0.9-2.8).

Scheda tecnica: come per proclorperazina.

Conclusioni: Non esiste alcuna evidenza di una associazione tra tietilperazina e aumento del rischio riproduttivo di base. In caso di avvenuta esposizione l'aumento di rischio non è ipotizzabile considerati gli studi disponibili sull'uomo, a l'appartenenza alla classe delle fenotiazine ampiamente studiate, la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena su animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

A05 – Terapia biliare ed epatica

A05A – Terapia biliare

A05AA – Preparati a base di acidi biliari

Gli acidi biliari e i loro coniugati sono componenti essenziali della bile. Sono prodotti idrosolubili del metabolismo del colesterolo. Hanno azione coleretica aumentando la produzione di bile.

Acido ursodesossicolico – A05AA02

Litolitico, normale componente della bile. È assorbito nel piccolo intestino e coniugato dal fegato; il continuo riassorbimento dalla vena porta al fegato (circolo enteroepatico) e il forte legame proteico fanno ipotizzare che non vi sia un passaggio epatico (Bacharach e Hofmann 1982). Brevettato nel 1963.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Segnalazioni di casi

- *Rudi et al (1996): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza.*
- *Axcan Pharma (2000): 4 esposizioni nel 1° trimestre; nessun effetto negativo per i neonati.*
- *Kruchkovich e Blickstein (2003): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza.*

Studi su animali di laboratorio

- *Toyoshima et al (1978): non teratogeno nel ratto (22 mg/kg/die).*

Effetti fetoneonatali: l'uso durante il 3° trimestre, per il trattamento della colestasi gravidica, non ha mostrato effetti indesiderati sul neonato in circa 130 esposizioni (Mazzella et al 1991, Palma et al 1992, Floreali et al 1994, Davies et al 1995, Diaferia et al 1996, Palma et al 1997, Calmelet et al 1998, Corakci et al 1998, Gronlund 1999, Berkane et al 2000, Laifer et al 2001, den Dulk et al 2002, Lengyel et al 2002, Milkiewicz et al 2003).

Scheda tecnica: "il trattamento è controindicato nelle donne in stato di gravidanza. Il trattamento nelle donne in età feconda potrà essere intrapreso tenendo presente la necessità di interromperlo in caso di gravidanza".

Acido chenursodesossicolico – A05AA49

Litolitico, composto a base di acidi biliari. È un prodotto di sintesi, simile ai componenti naturali della bile (acido chenodesossicolico e ursodesossicolico). Disponibile in Italia dal 1994.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "Il trattamento delle donne in età feconda potrà essere intrapreso tenendo presente la necessità di interromperlo in caso di gravidanza e di prendere eventualmente misure idonee atte a evitarla, escludendo comunque gli anticoncezionali ormonali, dato che essi rendono più difficile il favorevole effetto del trattamento è stata dimostrata l'assenza, in differenti specie animali, di effetti sfavorevoli sulla fertilità, di effetti teratogeni o cancerogeni e di danni sulla mucosa gastrica, anche utilizzando dosi superiori a quelle cliniche".

Acido tauroursodesossicolico – A05AA49

Litolitico. È presente come normale forma di coniugazione dell'acido ursodesossicolico nella bile umana ed è uno degli acidi biliari del cosiddetto circolo enteroepatico. Disponibile in Italia dal 1992.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "Il trattamento è controindicato nelle donne in stato di gravidanza. Il trattamento nelle donne in età feconda potrà essere intrapreso tenendo presente la necessità di interromperlo in caso di gravidanza".

Imecromone – A05AX02

Coleretico, colagogo, spasmolitico non atropinico. Disponibile in Italia dal 1984.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

- *Taddei (1967): non teratogeno nel topo e nel coniglio a 50-200-800 mg/kg e nel ratto a 50-200-1200 mg/kg.*

Scheda tecnica: "Non sono note speciali precauzioni d'assunzione nelle donne in stato di gravidanza".

Fenipentolo – A05AX49

Coleretico, derivato del fenilpropanolo. Brevettato nel 1960.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Conclusioni classe A05A: Non sono disponibili in letteratura studi sull'uso in gravidanza delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica. In caso di avvenuta esposizione non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione, le caratteristiche farmacologiche e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

A05B – Terapia epatica, lipotropi

Silimarina – A05BA03

Epatoprotettore, estratto dal *Silybum Marianum*. Brevettato nel 1968.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Segnalazioni di casi

- *Boyer et al (2001): 1 nato sano esposto nel 1° trimestre per avvelenamento materno da *amanita phalloides*.*

Studi su animali di laboratorio

- *Hahn et al (1968): non teratogeno nel ratto (1000 mg/kg) e nel coniglio (100 mg/kg).*

Scheda tecnica: "Il farmaco è privo di effetto teratogeno; se ne sconsiglia tuttavia la somministrazione durante la gravidanza se non in casi di assoluta necessità. Nessun effetto teratogeno o fetotossico è stato rilevato".

Ornitina ossogluturato – A05BA06

L'ornitina è un importante elemento del ciclo di Krebs-Henseleit.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "Nell'animale da esperimento non sono state evidenziate interferenze sulla gravidanza, l'allattamento o lo sviluppo fetale".

Ademetionina – A05BA49

Combinazione di metionina e adenosina. Stimola i processi di transmetilazione, attivando così la detossificazione epatica. Sintetizzata nel 1952.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "L'ademetionina può essere impiegata anche nelle donne gravide".

Cogalattoisomerasi (uridin-5-difosfoglucofosfo) – A05BA49

L'uridin-5-difosfoglucofosfo viene utilizzato per i processi di glucuronidazione di moltissime sostanze endogene ed esogene. Disponibile in Italia dal 1967.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: al paragrafo uso in gravidanza: "Nessuna controindicazione".

Fosfatidilcolina – A05BA49 – C10AX49

Ipolipemizzante, estere colinico di vari acidi fosfatidici. Presente fisiologicamente negli organismi animali. Disponibile in Italia dal 1981.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: al paragrafo uso in gravidanza: "Nessuna controindicazione".

Timonacic – A05BA49

Epatoprotettore. Brevettato nel 1963.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "si consiglia di non somministrare il farmaco nelle donne in gravidanza accertata o presunta".

Tiopronina – A05BA49 – R05CB12

Epatoprotettore, mucolitico. Brevettato nel 1961.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nel 1° trimestre della gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Effetti feto-neonatali: Esistono numerose segnalazioni negli anni 1965-1972 (Onnis et al 1983), sull'uso della sostanza dopo il 1° trimestre, senza esiti negativi per il neonato.

Scheda tecnica: "Non sono previste preclusioni all'uso del farmaco in gravidanza".

Urazamide – A05BA49

Epatoprotettore. Disponibile in Italia dal 1984.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "il farmaco si è dimostrato privo di qualsiasi effetto teratogeno ed in genere sulla riproduzione. Tuttavia è buona norma non somministrare il farmaco durante la gravidanza e l'allattamento".

Arginina – A05BA99

Aminoacido. Disponibile in Italia dal 1960.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana

Studi su animali di laboratorio

■ *Naidu (1973): anomalie degli arti nel ratto (15 mg/kg/die intraperitoneali).*

Scheda tecnica (esempi): 1) "Nelle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento il prodotto va somministrato in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del Medico" 2) "Non risultano controindicazioni" in gravidanza.

Citrullina – A05BA99

Brevettato nel 1965.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: “Non risultano controindicazioni” in gravidanza.

Glucometamina – A05BA99

Epatoprotettore, derivato di sintesi della betaina. Disponibile in Italia dal 1976.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: “Non sono state osservate lesioni embrionali nelle ricerche sperimentali su animali. Tuttavia si consiglia l'impiego del preparato all'inizio della gravidanza. Embriotossicità (teratogenesi): Non hanno causato effetti embrio o fetotossici le seguenti dosi somministrate durante il periodo critico della gravidanza: nella ratte S.D. dosi orali di 750 e 1500 mg/kg/die;nella coniglia N.Z. dosi sottocutanee di 2 ml di soluzione iniettabile/kg/die”.

Glucodiamina – A05BA99

Epatoprotettore. Disponibile in Italia dal 1981.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: come per glucometamina.

Conclusioni classe A05BA: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questo gruppo terapeutico nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione, l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

A06 – Lassativi

I lassativi facilitano il processo di defecazione. I principali meccanismi di azione dei lassativi sono:

- Ritenzione di liquidi nel colo con aumento della massa fecale e rammollimento delle feci.
- Riduzione dell'assorbimento di acqua e NaCl.
- Aumento della motilità intestinale con ridotto assorbimento di sali e acqua in seguito a diminuito tempo di transito.

A06AB – Lassativi di contatto

I lassativi da contatto favoriscono l'accumulo di acqua e sali nel colon e stimolano la motilità intestinale.

Bisacodil – A06AB02

Derivato del difenilmetano, scarso assorbimento (5%), è considerato farmaco di scelta da ADEC e dal WGZ.

Olio di ricino – A06AB05

Derivato dal seme della pianta del ricino, lassativo tensioattivo che aumenta la secrezione di acqua e sali nell'intestino, idratando e ammorbidendo le feci. Gli effetti stimolanti riescono a determinare contrazioni uterine.

Glucosidi della Senna – A06AB06

Considerato farmaco di scelta da ADEC e dal WGZ.

Cascara – A06AB07

Considerato farmaco di scelta da ADEC e dal WGZ.

A06AC – Lassativi di volume

I lassativi di volume, formanti massa, hanno pochi effetti collaterali e minimi effetti a livello sistemico. (Ispaghula – A06AC01; Sterculia – A06AC03; Policarbofil – A06AC08).

A06AD – Lassativi osmotici

I lassativi salini (Sali di Magnesio; Fosfato di sodio) sono scarsamente assorbiti (20%). Possono determinare assorbimento di Mg con possibile tossicità.

I lassativi osmotici non vengono assorbiti (Lattulosio – A06AD11; Lattitolo – A06AD12; Macrogol – A06AD15).

A07 – Antidiarroici, antinfiammatori, antimicrobici intestinali

A07AA – Antibiotici

Nistatina – A07AA02

Antimicotico, ottenuto dallo *Streptomyces noursei*. Scarsamente assorbito per os e attraverso cute e mucose integre. Usualmente utilizzato per via vaginale. Brevettata nel 1957.

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- Culbertson (1974): 25 nati sani esposti (non specificato periodo di esposizione).
- Wallenburg e Wladimiroff (1976): 49 nati sani esposti (non specificato periodo di esposizione).
- McNellis et al (1977): 53 esposizioni nel 1° trimestre e 191 nei trimestri successivi; non aumento di morti fetali o neonatali.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ Jick et al (1981), Seattle GHT: Esposti nel 1° trimestre: 225; 5 nati con difetti congeniti. Controlli: 6837; 80 nati con difetti congeniti. $RR=2.0$ (IC 95%: 0.8-4.8).
- ➔ Aselton et al (1985), Seattle GHT: Esposti nel 1° trimestre: 176; 3 nati con difetti congeniti. Controlli: 6509; 105 nati con difetti congeniti. $RR=1.1$ (IC 95%: 0.3-3.3).
- ➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 489 esposti nel 1° trimestre; 20 nati con difetti maggiori, 21 attesi: $RR=0.9$ (IC 95%: 0.6-1.5).

Studi prospettici con controlli interni

- ➔ Heinonen et al (1977), CPP: 142 esposti nelle prime 16 settimane; 10 nati con difetti congeniti: $ARR=1.5$ (IC 95%: 0.7-2.7).

Scheda tecnica: “Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con la nistatina. Non è stato stabilito se la nistatina possa causare danni al feto quando somministrata durante la gravidanza o se diminuisca la capacità riproduttiva. La nistatina dovrà essere somministrata in gravidanza solo se il potenziale benefico per la madre è decisamente superiore al potenziale rischio per il feto”.

Conclusioni: Gli studi disponibili sull'esposizione nel 1° trimestre non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base. È considerato farmaco di scelta in gravidanza da ADEC, FASS e WGZ. I CDC (1998) raccomandano se necessario l'uso della nistatina per via vaginale in ogni trimestre della gravidanza.

Paromomicina – A07AA06

Antibiotico aminoglicosidico prodotto dallo *Streptomyces krestomyceticus*, chimicamente simile alla neomicina. Scarsamente assorbita per os ed escreta immutata nelle feci. La potenziale ototossicità di altri aminoglicosidi non è stata riferita per la paromomicina. Brevettata nel 1959.

Nessuno studio specifico è reperibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Segnalazioni cliniche

- Kreutner et al (1981): 2 nati sani esposti in 13^a e in 23^a settimana.

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del Medico è risultato inoltre non embriotossico né teratogeno".

Amfotericina B – A07AA07

Antimicotico. Non è assorbita dal tratto gastrointestinale. Brevettata nel 1956.

Segnalazioni cliniche

- *Curole (1981); Harris (1966); Hadsall e Acquarelli (1973); Peterson et al (1989); Chotmongkol e Siricharoensang (1991); Pereira et al (1993): 7 nati sani esposti nel 1° trimestre.*
- *Cohen (1987): 1 nato con microcefalia e seno pilonidale esposto nel 3° trimestre.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ *Heinonen et al (1977); CPP: 9 nati esposti nelle prime 16 settimane, tutti sani.*

Effetti fetoneonatali: sono riportati numerose esposizioni nel 2° e 3° trimestre di gravidanza, senza effetti negativi per il neonato (Feldman 1959, Littman 1959, Winn 1959, Philpot e Lo 1972, Aitken e Symonds 1962, Kuo 1962, Mick et al 1972, Silberfarb et al 1972, McCoy et al 1980, Curole 1981, Smale e Waechter 1970, Hadsall e Acquarelli 1973, Neiberg et al 1977, Ismail e Lerner 1982, McGregor et al 1986, Cohen 1987, Hager et al 1988, MacDonald e Arguire 1990, Pereira et al 1993, Thakur et al 1993, Dean et al 1994, Maheshwari et al 1994, Shalev et al 1994, Gradoni et al 1994, Chen e Wang 1996, Trivedi et al 2002).

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico".

Conclusioni: Gli studi disponibili sull'esposizione nel 1° trimestre ad amfotericina non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base. Anche l'uso negli altri periodi della gravidanza, non ha evidenziato effetti dannosi per il neonato. L'amfotericina è l'unico farmaco approvato per il trattamento della blastomicosi in gravidanza (Chapman et al 2000).

Vancomicina – A07AA09

Antibiotico glicopeptidico. Scarsamente assorbita per via orale. Ha potenziale ototossicità. Brevettata nel 1962.

Nessuno studio specifico è reperibile in letteratura in rapporto all'uso nel 1° trimestre della gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

■ *Byrd et al (1994): non teratogeno nel ratto (200 mg/kg) e nel coniglio (120 mg/kg).*

Effetti feto-neonatali: Non danni uditivi neurosensoriali, né nefrotossicità in seguito ad esposizione nel 2° o 3° trimestre della gravidanza (Reyes et al 1989).

Scheda tecnica: “Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia il farmaco va somministrato in caso di effettiva necessità e sotto il controllo del medico”.

Colistina (Polimixina E) – A07AA10

Antibiotico polipeptidico, ottenuto dall'*Aerobacillus colistinus*. L'assorbimento orale è scarso, un modesto assorbimento può avvenire in caso di lesioni della mucosa intestinale. Brevettata nel 1966.

Nessuno studio specifico è reperibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

■ *Saitoh et al (1981): non teratogeno nel topo (500 mg/kg e.v.).*

■ *Tsujiani et al (1981): non teratogeno nel coniglio (80 mg/kg).*

■ *Tsujiani et al (1981): non teratogeno nel ratto (25 mg/kg).*

■ *Tomizawa e Kamada (1973): non teratogeno nel topo (150 mg/kg) e nel ratto (40 mg/kg).*

Scheda tecnica: “In gravidanza il farmaco va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico”.

Rifaximina – A07AA11

Antibiotico, derivato semisintetico della rifamicina. Ha un assorbimento intestinale scarso, inferiore all'1%. Disponibile in Italia dal 1985.

Nessuno studio specifico è reperibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: “In caso di gravidanza il prodotto va somministrato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. Lo studio tossicologico fetale e neonatale ha escluso qualsiasi modificazione ed alterazione dell'equilibrio materno-fetale imputabile al trattamento”.

Bacitracina – A07AA51

Antibiotico ottenuto da filtrati di colture di *Bacillus subtilis*. Ha un assorbimento intestinale scarso (3%). Brevettata nel 1949.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ *Heinonen et al (1977), CPP: 18 nati esposti nelle prime 16 settimane, tutti sani.*

Scheda tecnica: “Nelle donne durante la gravidanza il prodotto va usato in casi di effettiva necessità e sotto diretto controllo del medico”.

Neomicina – A07AA51

Antibiotico, aminoglicoside. Scarso assorbimento per os. Potenzialmente ototossico, ma tale potenzialità non è stata dimostrata nel feto come è invece avvenuto per altri aminoglicosidi. Brevettata nel 1950.

Studi caso-controllo aspecifici

→ *Czeizel et al (2000), Hungarian CCSSCA: Casi, 22 865 nati con difetti congeniti; controlli, 38 151 nati sani. Esposti: 12 tra i casi e 14 tra i controlli: OR=1.4 (IC 95%: 0.7-3.1).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ *Heinonen et al (1977), CPP: 30 nati esposti nelle prime 16 settimane, tutti sani.*

Scheda tecnica: “Nelle donne durante la gravidanza il prodotto va usato in casi di effettiva necessità e sotto diretto controllo del medico”.

Conclusioni classe A07AA: Alcuni antibiotici appartenenti a questa classe terapeutica sono stati ampiamente studiati (nistatina, amfotericina, neomicina), per altri in letteratura non sono disponibili o sono limitati gli studi specifici sull'uso in gravidanza. In caso di avvenuta esposizione un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione, le caratteristiche chimiche della sostanza e l'assenza di azione teratogena su animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

A07AC – Derivati imidazolici**Miconazolo – A07AC01 – G01AF04 – J02AB01**

Antimicotico, derivato imidazolico. L'assorbimento intestinale e quello vaginale sono scarsi. Brevettata nel 1969.

Studi di coorte senza controlli

■ *Culbertson (1974): 33 nati sani esposti per via vaginale. Non specificato periodo di esposizione.*

- *Rutherford (1976): 40 esposizioni per via vaginale. Nessun effetto negativo per madre o neonato (non specificato periodo di esposizione).*
- *Wallenburg e Wladimiroff (1976): 49 nati sani esposti per via vaginale (non specificato periodo di esposizione).*
- *Mc Nellis et al (1977): 43 esposti per via vaginale nel 1° trimestre, e in 248 esposti per via sistemica nel secondo periodo della gravidanza. Non aumento di incidenza di difetti congeniti.*
- *Weisberg (1986): 471 esposizioni in periodi non specificati della gravidanza senza effetti negativi per madre o neonato.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Jick et al (1981), Seattle GHC: Esposti nel 1° trimestre: 360; 1 nati con difetto congenito. Controlli: 6837; 80 nati con difetti congeniti. RR 2.0 (IC 95%: 0.03-1.6).*
- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 7266 esposti nel 1° trimestre per via vaginale, 304 nati con difetti maggiori, 273 attesi. RR=1.1 (IC 95%: 0.9-1.3).*

Scheda tecnica: “Il miconazolo non ha effetto embriotossico o teratogeno nell’animale. Occorre tuttavia essere prudenti e somministrare il farmaco durante la gravidanza soltanto in caso di assoluta necessità e sotto il diretto controllo del medico. Tossicità fetale: assenza di effetti embriotossici o teratogeni nell’animale (per os)”.

Conclusioni: Gli studi disponibili sull’esposizione a miconazolo nel 1° trimestre non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base.

A07AX – Altri antibiotici intestinali

Nifuroxazide – A07AX03

Antisettico intestinale. Derivato nitrofuranoico di sintesi. Scarsamente assorbito per os. Brevettata nel 1962. *Nessuno studio specifico è reperibile in letteratura in rapporto all’uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.*

Scheda tecnica: “Nonostante la sperimentazione negli animali non abbia evidenziato alcuna proprietà embriotossica, si sconsiglia l’uso del farmaco nelle donne in stato di gravidanza, Nessun effetto teratogeno è stato osservato per dosi comprese tra 250 e 1000 mg/kg/die nel coniglio e tra 500 e 2000 mg/kg/die nel topo”.

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull’uso di nifuroxazide nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerata la mancata segna-

lazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena su animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

A07B – Adsorbenti intestinali

Carbone – A07BA01

Diosmectide – A07BC05

Caolino – A07BC30

Attapulgite – A07BC54

Conclusioni: Si tratta di sostanze che non hanno assorbimento sistemico. Non sono disponibili in letteratura studi specifici sul loro uso nella gravidanza umana. Un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerate le loro caratteristiche chimiche e la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione.

A07DA – Antipropulsivi

Loperamide – A07DA03

Antidiarroico antipropulsivo. Oppioide, derivato sintetico della piperidina. Brevettata nel 1970.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ Rosa (1993), Michigan MSS: 108 esposti nel 1° trimestre; 6 nati con difetti maggiori, 5 attesi (RR=1.2; IC 95%: 0.4-2.6), di cui 3 con cardiopatia (1 atteso) (RR=3.0; IC95%: 0.6-8.7).

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ Einarson et al (2000), studio collaborativo di 5 TIS: 89 esposizioni nel 1° trimestre e altrettanti controlli. Non aumento di difetti congeniti nei nati.

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza, e specialmente nel 1° trimestre, il prodotto deve

essere somministrato solo nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico ... la loperamide non è risultata né teratogena né mutagena”.

Conclusioni: Gli studi disponibili, seppure limitati, non suggeriscono un'associazione tra loperamide e aumento del rischio riproduttivo di base e non è neppure ipotizzabile considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

A07E – Antinfiammatori intestinali

A07EB – Sostanze antiallergiche

Acido cromoglicico – A07EB01 – R03BC01

Antiasmatico, antiallergico. È poco assorbito dal tratto gastro-intestinale, viene ionizzato a pH fisiologico per cui non passa attraverso la maggior parte delle membrane biologiche. La frazione assorbita è inferiore all'1% della dose assunta. Viene utilizzato per via inalatoria nella prevenzione dell'attacco di asma, per tale via il farmaco è poco assorbito e non provoca effetti indesiderati sul feto (Walker et al 1971, Dykes 1974, Wilson 1982). Brevettato nel 1965.

Segnalazioni di casi

- *Hernandez et al (1980), Serembe e D'Elia (1972): 4 nati sani esposti per tutta la gravidanza.*

Studi di coorte senza controlli

- *Wilson (1982): 296 esposti per via inalatoria; 4 nati con difetti congeniti (1.35%).*
- *Fisons Corporation (1983), riportata da Briggs et al 2002: 185 esposizioni per via inalatoria; 7 nati con difetti congeniti e 3 di origine genetica (3.8%).*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 191 esposti nel 1° trimestre; 7 nati con difetti maggiori, 8 attesi. (RR=0.9; IC 95%: 0.4-1.8).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Schatz et al (1997): Coorte in studio 824 nati di madri affette da asma, Coorte di controllo 678 nati da madri non asmatiche; intervista per esposizione a farmaci alle due coorti prima della 28ª settimana di gestazione. Dati analizzati per gruppi di farmaci utilizzati nel trattamento dell'asma materno e presentati i confronti tra esposti ad uno specifico farma-*

co vs non esposti a quel farmaco, ma che potevano essere stati esposti ad un altro antiastmatico. 151 esposti a cromolin per via inalatoria nel 1° trimestre tra cui 9 malformazioni non specificate vs 1348 non esposti al farmaco tra cui 67 nati con malformazioni (RR=1.2; IC 95%: 0.6-2.4)

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato in caso di necessità e sotto il controllo del medico".

Conclusioni: Gli studi disponibili e lo scarso assorbimento sistemico non suggeriscono la possibilità di un aumento del rischio riproduttivo di base, inoltre: nessuna segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione ed assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

A07EC – Acido aminosalicilico e analoghi

Alcuni salicilati sono utilizzati per i loro effetti locali nel trattamento delle malattie infiammatorie intestinali.

Sulfasalazina – A07EC01

Costituito da una componente sulfamidica (sulfapiridina) e da una molecola di acido 5-aminosalicilico (5-ASA). Nel lume del colon, la sulfasalazina viene scissa in 2 metaboliti principali: sulfapiridina e acido 5-aminosalicilico. La sulfapiridina presenta una certa tendenza all'accumulo; scompare completamente dal siero dopo 3 giorni dalla sospensione. Il 5-ASA è assorbito in limitate quantità. Il farmaco attraversa la placenta e le concentrazioni che si riscontrano a livello del cordone ombelicale sono circa la metà di quelle del siero materno. I livelli di 5-ASA sono minimi sia nel siero materno che nel cordone. La sulfapiridina, come gli altri sulfamidici, può teoricamente determinare un'aumentata probabilità di kernittero, quando assunta nell'ultima parte della gravidanza anche se uno studio di Jarnerot et al (1981), afferma che le concentrazioni di Sulfasalazina e Sulfapiridina a livello fetale, non determinano uno spiazzamento significativo della bilirubina dall'albumina e che pertanto la Sulfapiridina può essere assunta in gravidanza fino al parto, senza rischi per il neonato a termine. Pazienti con deficienza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi vanno tenuti sotto stretta osservazione per segni di anemia emolitica. Sono stati descritti casi di oligospermia ed infertilità di uomini trattati con sulfasalazina, effetti reversibili dopo la sospensione del farmaco. Brevettata nel 1946.

Segnalazioni cliniche

- *Craxi e Pagliarello (1980): 1 nato con idrocefalo e labiopalatoschisi bilaterale, esposto per tutta la gravidanza.*
- *Newman e Correy (1983): 1 nato con cardiopatia (coartazione aortica + DIV) e 2 gemelli nati morti (uno con rene policistico; l'altro con agenesia renale bilaterale, polmoni ipoplastici, piede torto), esposti sin dal concepimento.*

- *Zwi e Becroft (1986): 1 feto di 26 settimane con idrope e anemia aplastica esposto a prednisone e sulfasalazina fino al 2° mese di gravidanza e poi al solo prednisone.*
- *Hoo et al (1988) 1 nato macrocefalo con cardiopatia (coartazione aortica + DIV) esposto per tutta la gravidanza. Un nato da una precedente gravidanza esposta dal 4° mese non presentava difetti congeniti.*
- *Koyama et al (1996): 1 nato, esposto nel 1° trimestre, con oloprosencefalia, LPS, ipotelorismo; nato dopo stimolazione ovarica con gonadotropine.*
- *Ishijima et al (1999): 1 nato sano esposto nel 2° trimestre a corticosteroidi, sulfasalazina, ceftazidim e nutrizione parenterale.*

Studi di coorte senza controlli

- *Levy et al (1981): 60 gravidanze in 31 donne affette da colite ulcerosa; 7 trattate con sulfasalazina, 5 con steroidi, 2 con azatioprina: tutti nati senza difetti congeniti.*
- *Baiocco e Korelitz (1984): 147 gravidanze in donne affette da Crohn e colite ulcerosa; 34 esposte a sulfasalazina da sola o in associazione con steroidi: 2 nati con piede torto.*
- *Nielsen et al (1984): 109 gravidanze in 68 donne affette da morbo di Crohn di cui 31 esposte a sulfasalazina (vedi tabella). 76 nati vivi senza difetti congeniti e 1 nato morto con difetti multipli (non è specificato se esposto oppure no). Non è specificato dosaggio e periodo di esposizione.*

	Gravidanze	Aborti Spontanei	IVG	Nati a termine	Nati prematuro	Nati morti
Nessun farmaco	63	3	9	43	7	1
Sulfasalazina	24	4	4	12	3	1
Corticosteroidi	15	0	6	3	4	2
Sulfasalazina + corticosteroidi	7	3	0	3	1	0
Totale	109	10	19	61	15	4

Studi caso controllo specifici

- ➔ *Norgard et al (2001), Hungarian CCSCA: Casi: 22 865 nati con difetti congeniti, controlli: 38 151 nati senza difetti congeniti. Esposti=17 casi vs 26 controlli: (OR=1.2; IC 95%: 0.6-2.1).*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- *Mogadan et al (1980-1981): Coorte di donne affette da morbo di Crohn o colite ulcerosa Esposte (la maggior parte nel 1° trimestre): 102 a sulfasalazina, nessun difetto congenito; 84 esposte anche a steroidi, 2 difetti congeniti (cardiopatia, palatoschisi e microglossia); non esposte a farmaci: 245, un solo difetto congenito (spina bifida), Non aumento di rischio per altri esiti: abortività spontanea, prematurità, basso peso neonatale.*

Studi di coorte prospettici con controlli esterni

- *Nielsen et al (1983): 136 nati da 173 gravidanze in 97 donne affette da colite ulcerosa, esposti a sulfasalazina, salazosulfamidina e corticosteroidi. Non aumento di frequenza di malformazioni, prematurità e iperbilirubinemia neonatale.*

Scheda tecnica: "Ricerche cliniche ed effetti collaterali segnalati non hanno mostrato segni di danno fetale. Questo è comprovato dagli studi condotti sugli animali in cui non è stato dimostrato alcun danno per il feto".

Conclusioni: L'associazione tra esposizione nel 1° trimestre di gravidanza e sulfasalazina con alcuni difetti, senza alcuna analogia tra loro, riportati in alcune segnalazioni cliniche non hanno trovato conferma in più ampi studi. La sostanza viene anche considerata farmaco di scelta da ADEC, FASS e WGZ.

Mesalazina (acido 5-aminosalicilico – 5 ASA) – A07EC02

La somministrazione in compresse gastroresistenti, solubili a pH 7, permette il rilascio del principio attivo nel tratto ileale più distale e nel colon. Viene assorbita in misura modesta a livello del colon ed è eliminata in forma inalterata con le feci, la quota assorbita è rapidamente escreta con le urine. La sostanza attraversa la placenta in quantità minime. Le preparazioni per via rettale rilasciano la mesalazina nella parte terminale dell'intestino. Presentano un assorbimento sistemico molto scarso, pari a circa il 10% della dose somministrata nei soggetti con forme infiammatorie intestinali in fase attiva. Brevettato nel 1940.

Segnalazioni cliniche

- *Colombel et al (1994): 1 nato con insufficienza renale (per lesione tubulointerstiziale), esposto a partire dal 4° mese di gestazione.*

Studi di coorte senza controlli

- *Habal et al (1993): 18 nati sani esposti per tutta la gravidanza.*
- *Marteau e Devaux (1994), ditta produttrice: 60 esposizioni in gravidanza. Nessun caso di nefrotossicità neonatale.*
- *Trallori et al (1994): 19 esposizioni per tutta la gravidanza. Non danni per i neonati.*
- *Jonville-Bera et al (1994): 11 esposizioni in vari periodi della gravidanza; 9 nati sani, 1 nato con difetti congeniti non esposto nel 1° trimestre.*
- *Bell e Habal (1997): 19 nati sani esposti per tutta la gravidanza.*
- *Marteau et al (1998), ditta produttrice: 126 esposti, 96 nel 1° trimestre, 5 nati (5.2%) con difetti congeniti (iperossalemia, cataratta, stenosi pilorica in 2 gemelli, lussazione anca).*
- *Ludvigsson e Ludvigsson (2002): nell'ambito di uno studio svolto per altri obiettivi vengono riferiti 14 nati esposti a mesalazina e 4 a sulfasalazina senza effetti negativi.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Diav-Citrin et al (1998), TIS Motherisk Program: Coorte in studio, 127 donne esposte nel 1° trimestre, 1 nato con difetti congeniti; Coorte di controllo, 131 donne non esposte, 5 nati con difetti congeniti. (RR per difetti congeniti maggiori = 0.2; IC 95%: 0.0-1.7), per difetti minori = 1.7; IC 95%: 0.6-4.9).*
- ➔ *Norgard et al (2003), PEP Database North Jutland: Coorte in studio = 60 donne esposte nel 1° trimestre o un mese prima, Coorte di controllo = 19 418 gravidanze non esposte. OR per difetti congeniti = 1.9 (IC 95%: 0.7-5.4); per natimortalità = 6.4 (IC 95%: 1.7-24.9); per prematurità = 1.9 (IC 95%: 0.9-3.9); per basso peso neonatale = 1.2 (IC 95%: 0.4-3.3).*

Effetti neonatali: La percentuale di esiti normali della gravidanza non è differente tra donne in terapia con antinfiammatori intestinali (mesalazina o olsalazina o azatioprina) e donne che la avevano interrotta (Tennenbaum et al 1999). L'ipotizzata associazione tra assunzione della sostanza nella seconda parte della gravidanza ed insufficienza renale (Colombel 1994), non è stata confermata (Marteau 1994).

Scheda tecnica: "In caso di gravidanza accertata o presunta, somministrare solo in caso di effettiva necessità e sotto stretto controllo del medico. Comunque l'uso dei preparati andrà evitato nelle ultime settimane di gravidanza".

Olsalazina – A07EC03

Costituita da due molecole di acido 5-aminosalicilico (5-ASA) unite da un legame d'azoto. È un composto relativamente inerte. Assorbimento intestinale molto limitato. Disponibile in Italia dal 1998.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "Anche se i risultati di studi condotti nell'animale da esperimento non hanno evidenziato effetti teratogeni o riduzione della fertilità, le conoscenze dell'uso di olsalazina nelle donne in gravidanza o in allattamento è limitato. Pertanto olsalazina non deve essere usato in gravidanza o durante l'allattamento a meno che il medico non valuti che il potenziale benefico prevalga sul rischio".

Balsalazide – A07EC04

È costituita da mesalazina legata, con legame azoico alla molecola-veicolo inerte, 4-aminobenzoil-β-alanina. L'assorbimento sistemico è minimo (<1%), la maggior parte della dose è degradata nel colon dalle azoreduttasi batteriche, producendo 5-ASA e 4-aminobenzoil-β-alanina (4-ABA). Disponibile in Italia dal 2001.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: “Gli studi condotti negli animali, sulla fertilità e sulla funzione riproduttiva, non hanno messo in evidenza alcun effetto negativo di balsalazide. L’esperienza con balsalazide nell’uomo è limitata, pertanto Balzide non deve essere somministrata nelle donne in gravidanza. Balzide non deve essere somministrata durante l’allattamento, poiché il metabolita attivo mesalazina ha indotto effetti indesiderati nei lattanti”.

Conclusioni classe A07EC: La mesalazina è stata sufficientemente studiata. Non esiste alcuna evidenza di una associazione tra 5-ASA e suoi analoghi e aumento del rischio riproduttivo di base.

A08AA – Farmaci contro l’obesità ad azione centrale

Sibutramina – A08AA10

Inibisce il “reuptake” di noradrenalina, serotonina e dopamina. Disponibile in Italia dal 2001.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all’uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio

Scheda tecnica: “Sibutramina non deve essere usata durante la gravidanza. Non sono stati condotti studi controllati con il farmaco nelle donne in gravidanza. Studi condotti nel coniglio hanno mostrato effetti sulla riproduzione a dosaggi tossici per la madre. Non è noto se vi sia un’attinenza di questi risultati con la specie umana. Sono stati condotti studi di riproduzione nel ratto e nel coniglio. Uno studio condotto nel coniglio ha dimostrato un’incidenza leggermente superiore di anomalie cardiovascolari fetali nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo, mentre un secondo studio ha dimostrato un’incidenza inferiore rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, in quest’ultimo studio, a differenza del primo, nel gruppo di trattamento si è avuto un numero leggermente superiore di feti con due anomalie minori (una sottilissima ossificazione tra l’osso mascellare e zigomatico, e minime differenze nella spaziatura delle radici di alcune piccole arterie dall’arco aortico). Non è noto se vi sia un’attinenza di questi risultati con la specie umana. L’uso della sibutramina nelle donne in gravidanza non è stato sperimentato”.

A08AB – Farmaci contro l’obesità ad azione periferica

Orlistat – A08AB01

Inibitore delle lipasi gastrointestinali. Ha un assorbimento minimo: 8 ore dopo la somministrazione orale le concentrazioni plasmatiche non sono misurabili (<5 ng/ml). Disponibile in Italia dal 1999.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: “Per orlistat non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza”.

Conclusioni classe A08AA e A08AB: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerato il non assorbimento sistemico della sostanza e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibili nelle banche dati).

A09 – Digestivi

A09AA – Enzimi

Pancrelipasi – A09AA02

Enzima digestivo, ricavato da pancreas suino. Disponibile in Italia dal 1984.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: “In gravidanza la sicurezza del prodotto 10000 non è dimostrata; pertanto va somministrato solo quando, a giudizio del medico, i potenziali benefici superano i rischi possibili”.

Pancreatina – A09AA02

Enzima digestivo, ricavato da pancreas suino o bovino. Non è assorbito a livello intestinale, sembra non passi la placenta. Disponibile in Italia dal 1969.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ *Heinonen et al (1977), CCP: 3 nati esposti nelle prime 16 settimane, tutti sani.*

Scheda tecnica: come per pancrelipasi.

Tilattasi – A09AA04

Enzima digestivo. Trasforma il lattosio in glucosio e galattosio. Disponibile in Italia dal 1989.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: non limitazioni all'uso.

Lisozima – A09AA49

Enzima polipeptidico. Normalmente presente nell'organismo, è uno dei fattori della immunità aspecifica cellulare ed umorale. Disponibile in Italia dal 1957.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico".

Conclusioni classe A09AA: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerata la mancata segnalazione di effetti teratogeni nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibili nelle banche dati).

A09AB – Preparati a base di sostanze acide

Betaina – A09AB02

Digestivo. Composto ammonico quaternario e come tale attraversa limitatamente la placenta. Brevettato nel 1928.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "In gravidanza deve essere usato solo sotto diretto controllo del medico, dopo averlo consultato e avere valutato con lui il rapporto rischio/beneficio nel proprio caso".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso di betaina nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerata la mancata segnalazione di effetti teratogeni nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibili nelle banche dati).

A10 – Farmaci usati nel diabete

I figli di madri diabetica presentano un aumento di rischio di incidenza di difetti congeniti, 3-5 volte superiore alla popolazione generale (American College Obstetricians Gynecologists 1994, Towner et al 1995). L'incidenza dei difetti è correlata al controllo glicemico nel 1° trimestre. Non c'è aumento di rischio per i nati da madri con diabete gestazionale non insulino dipendente (Becerra et al 1990). I difetti attribuibili al cattivo controllo glicemico sono: cardiopatie (TGV, DIA, DIV) (2%), sequenza da regressione caudale (0.2-1%), situs viscerum inversus (0.05-0.1%), doppio uretere (0.05-0.1%), agenesia renale (0.01-0.02%), anencefalia (0.01-0.02%), oloprosencefalia (0.01-0.02%) (Mills 1982, American College Obstetricians Gynecologists 1994).

Effetti feto-neonatali: attribuibili al cattivo controllo glicemico: Mortalità perinatale 4.6% vs 2.4% della popolazione generale, morbidità perinatale 65% (ipoglicemia, iperbilirubinemia, ipocalcemia e policitemia) (Gabbe et al 1977).

A10A – Insuline e analoghi

Insulina – A10A

Antidiabetico, ormone peptidico pancreatico. Non attraversa la placenta. Rischio per difetti congeniti maggiori in nati da madri diabetiche insulino dipendenti: $RR=7.9$ (IC 95%: 1.9-33.5) (Becerra et al 1990), $OR=8.7$ (IC 95%: 1.8-34.7) (Ramos-Arroyo 1992). L'aumentato rischio è chiaramente attribuibile alla malattia di base e non all'insulina.

Scheda tecnica: "Durante la gravidanza è necessario mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino dipendente. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in gravidanza o la stiano pianificando".

Conclusioni: L'insulina è il farmaco di scelta per il controllo del diabete in gravidanza. L'embriopatia diabetica è prevenibile con un adeguato controllo glicemico (Reece et al 1996; vedi capitolo sulla consulenza preconcezionale).

A10B – Ipoglicemizzanti orali

Gli ipoglicemizzanti orali vengono utilizzati per il trattamento del diabete tipo 2 allorché lo stesso non sia controllabile da misure dietetiche e da un aumento dell'attività fisica. Controllano la glicemia (in modo non così adeguato come l'insulina) migliorando l'utilizzazione periferica del glucosio (Biguanidi), o stimolando la secrezione dell'insulina (Sulfonamidi).

Segnalazioni di casi

- *Harris (1971): 3 nati esposti a ipoglicemizzanti orali non specificati, 1 con piede torto, 2 con malformazioni multiple non precisate*

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- *Coetzee e Jackson (1984): Coorte in studio: 78 donne trattate nel 1° trimestre con clorpropamide o metformina; 2 nati con difetti congeniti maggiori. Coorte di controllo: 93 donne con diabete non esposte. Mortalità perinatale (4.0%) più elevata negli esposti ad alte dosi nel 1° trimestre per inadeguato controllo glicemico nell'ultima parte della gravidanza.*
- *Coetzee e Jackson (1985): 691 gravide esposte a metformina o glibenclamide: 423 con diabete gestazionale, 268 con diabete pregravidico; 80 gravide con diabete trattate soltanto con restrizioni dietetiche. Non aumento di incidenza di difetti congeniti negli esposti a metformina e glibenclamide vs popolazione generale. Mortalità perinatale diabete gestazionale 14/1000, diabete pregravidico 57/1000, diabete non trattato 313/1000.*
- *Hellmuth et al (1994): 25 nati sani esposti nel 1° trimestre a ipoglicemizzanti orali per diabete materno tipo 2. Nessun nato con difetti congeniti maggiori, 1 nato con difetto congenito minore.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- *Botta (1997): 362 donne con diabete ID, 130 donne con diabete non ID. La percentuale di difetti congeniti nei nati da madri diabetiche non ID trattate con antidiabetici orali era 11.6%, vs 1.4% nei nati da madri diabetiche non ID non trattate ($p < 0.01$).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Piacquadro et al (1991): Coorte in studio: 20 donne con diabete non insulino dipendente trattate tra 3^a-28^a settimana con vari ipoglicemizzanti orali (16 sulfaniluree, 1 metformina, 2 fenformina, 1 sconosciuto); coorte di controllo: 40 donne con diabete non insulino dipendente appaiate per età, razza, parità e controllo glicemico. Nella coorte in studio: 16 nati vivi di cui 11 con difetti congeniti maggiori o minori (vedi tabella); nella coorte di controllo: 36 nati vivi con 6 difetti congeniti (RR per difetti congeniti = 4.1; IC 95%:1.8-9.2).*

Antidiabetico	Settimana di esposizione	Difetto congenito
Sconosciuto	3 ^a	Idrocele sn
Clorpropamide	22 ^a	Microtia, appendici preauricolari
Clorpropamide	8 ^a	Appendici preauricolari
Clorpropamide	14 ^a	Arteria ombelicale unica
Fenformina	15 ^a	DIA
Tolazamide	12 ^a	Difetto auricolare
Gliburide	10 ^a	Anencefalia
Clorpropamide	10 ^a	Appendice preauricolare

Clorpropamide	15 ^a	Anomalie facciali, auricolari e vertebrali, DIV
Gliburide	23 ^a	DIV
Clorpropamide	14 ^a	Anomalie vertebrali, DIV, coartazione aortica, appendici preauricolari

- *Towner et al (1995): 332 nati da diabetiche trattate dal 1° trimestre: 125 con sola dieta, 147 con ipoglicemizzanti orali (principalmente clorpropamide, glibenclamide o glipizide), 60 con insulina. 56 (16.9%) nati con difetti congeniti: 39 (11.7%) con difetti maggiori, 17 (5.1%) con difetti minori.*

Trattamento	Difetti maggiori	Difetti minori
Dieta (125)	18 (14.4%)	6 (4.8%)
Ipoglicemizzanti os (147)	14 (9.5%)	9 (6.1%)
Insulina (60)	7 (11.7%)	2 (3.3%)
Totale (332)	39 (11.7%)	17 (5.1%)

Effetti feto-neonatali: non differenza per mortalità neonatale tra esposti a ipoglicemizzanti orali vs esposti a insulina, non casi gravi di ipoglicemia neonatale o ittero tra gli esposti ad antidiabetici orali (Hellmuth et al 2000). Mortalità perinatale negli esposti a metformina nel 3° trimestre 11.6% vs 1.3% nei non esposti ($p < 0.02$) (Hellmuth et al 2000).

A10BA – Biguanidi

Controllano la glicemia migliorando l'utilizzazione periferica del glucosio. Inibiscono la gluconeogenesi epatica e riducono l'assorbimento intestinale del glucosio.

Metformina – A10BA02

Utilizzata anche nel trattamento dell'ovaio policistico. Brevettata nel 1955.

Studi di coorte prospettici senza controlli

- *Gluek et al (2001, 2002 a, b): 72 donne con ovaio policistico trattate con metformina, 28 per tutta la gravidanza. 84 feti esposti in fase periconcezionale: 14 aborti spontanei (17%), 63 nati senza difetti congeniti, 7 gravidanze in corso senza difetti congeniti evidenti all'ecografia.*

Effetti feto-neonatali: Aumento di preeclampsia in diabetiche trattate con metformina vs diabetiche trattate con sulfanilurea o insulina (10% $p < 0.02$); aumento di mortalità perinatale negli esposti nel 3° trimestre a metformina vs esposti a sulfaniluree o insulina ($p < 0.02$) (Hellmuth et al 2000); iperbilirubinemia (30%), macrosomia (18%) (Coetzee e Jackson 1985).

Scheda tecnica: "Attualmente non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti. Studi sugli animali non indicano effetti dannosi per quanto riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo postnatale".

Fenformina – A10BD01

Disponibile in Italia in associazione con glibenclamide o clorpropamide, dal 1962.

Scheda tecnica: "Non va impiegato in caso di gravidanza accertata o presunta".

A10BB – Sulfonamidi, derivati dell'urea

Controllano la glicemia, stimolando la secrezione insulinica, aumentando i recettori cellulari per l'insulina, riducendo la resistenza tissutale all'insulina e aumentandone l'affinità recettoriale.

Glibenclamide (Glyburide) – A10BB01

Sulfanilurea di seconda generazione. Strutturalmente simile alla glipizide. Ha uno scarso passaggio transplacentare per l'elevato legame proteico, è inoltre dotata di breve emivita (Elliot et al 1991). Brevettata nel 1965.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 37 esposti nel 1° trimestre, 1 nato con difetti maggiori, 2 attesi: RR=0.5 (IC 95%: 0.0-2.8).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

■ *Langer et al (2000): 203 donne con diabete gestazionale trattate con insulina e 201 con glibenclamide. Stessa percentuale di difetti congeniti maggiori (2%), non differenze per complicazioni neonatali nei due gruppi.*

Langer et al 2000	Glibenclamide (201)	Insulina (203)
Difetti congeniti	5 (2%)	4 (2%)
Macrosomia	14 (7%)	9 (4%)
Ipoglicemia	18 (9%)	12 (6%)
Iperbilirubinemia	12 (6%)	8 (4%)
Complicazioni polmonari	16 (8%)	12 (6%)
Nati morti	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Morti neonatali	1 (0.5%)	1 (0.5%)

Effetti fetoneonatali: ipoglicemia in esposti nel 3° trimestre (Coetzee e Jackson 1980).

Scheda tecnica: "È controindicata la somministrazione del farmaco durante la gravidanza".

Clorpropamide – A10BB02

Sulfanilurea di prima generazione. Brevettata nel 1961.

Segnalazioni di casi

- *Campbell (1963): 1 nato esposto dal 1° trimestre con microcefalia e quadriplegia spastica.*
- *Assemany et al (1972): 1 nato esposto con displasia caudale.*
- *Soler et al (1976): 3 nati esposti dal 1° trimestre con: anomalie delle mani e delle dita; stenosi ileale, morte; seno preauricolare.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 18 esposti nel 1° trimestre, nessun nato con difetti congeniti, 1 atteso.*

Effetti feto-neonatali: ipoglicemia neonatale (Zucker e Simon 1968, Kembal et al 1970, Harris 1971, Friend 1981, Piacquadio et al 1991), iperbilirubinemia, policitemia, iperviscosità (Piacquadio et al 1991).

Scheda tecnica: “clorpropamide è controindicato in gravidanza perchè non è stata stabilita con sicurezza la sua innocuità e bisogna considerare seriamente il rischio potenziale del suo impiego in donne in età fertile”.

Glipizide – A10BB07

Sulfanilurea di seconda generazione. Strutturalmente simile alla glibenclamide. Disponibile in Italia dal 1994.

Effetti feto-neonatali: ipoglicemia neonatale in seguito ad esposizione prepartum (Shuman 1983).

Scheda tecnica: “Si sconsiglia la somministrazione della glipizide durante la gravidanza il farmaco somministrato nella coniglia gravida a vari livelli di dose non ha determinato effetti teratogeni sul feto: alla dose più elevata, corrispondente a circa 70 volte la dose terapeutica media nell’uomo, si è notata una modesta maggiore frequenza di riassorbimento. Questo reperto è frequente negli animali trattati con insulina o con antidiabetici orali”.

Gliquidone – A10BB08

Sulfanilurea di seconda generazione. Disponibile in Italia dal 1985.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all’uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

- *Iida et al (1976): non teratogeno nel ratto e coniglio.*

Scheda tecnica: "Le sulfaniluree sono controindicate in gravidanza. Il gliquidone si è dimostrato privo di effetti teratogeni e di attività mutagena (negli animali di laboratorio)".

Gliclazide – A10BB09

Sulfanilurea di seconda generazione. Brevettata nel 1966.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

- *Kawanishi et al (1981): non teratogeno nel ratto e coniglio.*

Scheda tecnica: "Benché gli studi sugli animali non abbiano mostrato un effetto teratogeno del prodotto, in mancanza di sufficienti informazioni sull'uomo, l'uso in gravidanza è controindicato".

Glimepiride – A10BB12

Sulfanilurea di seconda generazione. Disponibile in Italia dal 1996.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

- *Baeder et al (1993): anoftalmia nel ratto; anomalie scheletriche, della parete addominale e degli occhi nel coniglio, da attribuire all'ipoglicemia materna.*

Scheda tecnica: "è controindicato in gravidanza. In tale evenienza è richiesto il trattamento con insulina. Le pazienti che vogliono programmare una gravidanza devono informarne il proprio medico. Negli studi di tossicità riproduttiva, si è riscontrata embriotossicità, teratogenicità, ed effetti tossici sullo sviluppo. Tutti gli effetti tossici sullo sviluppo sono probabilmente causati dall'azione farmacodinamica di dosi estremamente alte e non sono specifiche di questa sostanza. La somministrazione al ratto non mostra effetti sulla fertilità, sulla gravidanza o sul parto. Malformazioni (es. malformazioni relative all'apparato visivo, fessure e anomalie ossee) si sono manifestate nel ratto e nel coniglio, e solo nel coniglio, il numero di aborti e di decessi intrauterini è risultato aumentato".

Gliclamide – A10BB49

Sulfanilurea di prima generazione. Disponibile in Italia dal 1995.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono neppure disponibili studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: “controindicato in gravidanza. In tale evenienza è richiesto il trattamento con insulina. Le pazienti che vogliono programmare una gravidanza devono informarne il proprio medico. Gli effetti preclinici osservati (negli animali di laboratorio) si rilevavano ad esposizioni sufficientemente più elevate di quelle massime nell'uomo, oppure erano conseguenti alla farmacodinamica della molecola (ipoglicemia). Questa rilevazione è basata su studi di farmacologia convenzionale di sicurezza, tossicità cronica, genotossicità, carcinogenicità, tossicità riproduttiva. In questi ultimi (comprendenti embriotossicità, teratogenicità e tossicità dello sviluppo), gli effetti avversi rilevati erano considerati come secondari agli effetti ipoglicemici indotti dal farmaco nelle madri e nella prole”.

Glisolamide – A10BB49

Sulfanilurea di seconda generazione. Disponibile in Italia dal 1980.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono neppure disponibili studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: non disponibile.

Conclusioni classe A10BA e A10BB: Non esiste alcuna evidenza di una associazione tra biguanidi o sulfonamidi e un aumento del rischio riproduttivo di base. L'incremento di difetti congeniti osservato in alcuni studi va attribuito al cattivo controllo glicemico del diabete ottenuto con gli ipoglicemizzanti orali. Gli antidiabetici orali sono controindicati in gravidanza per la loro potenziale capacità di causare iperinsulinemia o ipoglicemia fetale. In caso di avvenuta esposizione, non è ipotizzabile un aumento di rischio, specificatamente legato al farmaco, considerati gli studi disponibili per alcune sostanze e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati). Recenti studi ipotizzano che la glibeclamide, possa essere considerata una alternativa all'insulina nel trattamento del diabete gestazionale (Langer 2002).

A10BF – Inibitori dell'alfa-glucosidasi

Acarbosio – A10BF01

Oligosaccaride complesso, inibisce l'azione delle amilasi pancreatiche e delle alfa glucosidasi intestinali. Ritarda l'assorbimento dei carboidrati. Assorbimento intestinale inferiore al 2% della dose assunta, il 30% dei metaboliti vengono assorbiti. Disponibile in Italia dal 1994.

Studi di coorte prospettici senza controlli

→ *Wilton et al (1998): 5 esposizioni nel 1° trimestre: 2 aborti spontanei, 3 nati sani.*

Scheda tecnica: "Il prodotto è controindicato durante la gravidanza. Non è stato osservato alcun effetto dannoso del preparato in corso di gravidanza (nel ratto)".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso dell'acarbiosio nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile considerate le caratteristiche farmacologiche, la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena su animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

A10BX – Altri ipoglicemizzanti orali

Repaglinide – A10BX02

Carbamoilmetil derivato dell'acido benzoico. Stimola la secrezione insulinica. Disponibile in Italia dal 1999.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

- *Viertel et al (2000): non teratogeno nel ratto. Esposizioni ad alte dosi e dopo il periodo dell'organogenesi determinano anomalie ossee.*

Scheda tecnica: "Non vi sono studi sulla repaglinide durante la gravidanza e l'allattamento. Fino ad oggi la repaglinide non ha mostrato effetti teratogeni sugli animali da esperimento. La repaglinide deve essere evitata durante la gravidanza".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della repaglinide nella gravidanza umana per cui l'unica valutazione possibile è basata su studi su animali di laboratorio che non hanno mostrato azione teratogena.

A11 – Vitamine

Le vitamine possono differenziarsi per alcune caratteristiche generali. Le vitamine idrosolubili (vitamina C, B1, B2, niacina, B6, acido folico, B12) non tendono ad accumularsi nell'organismo e quindi è necessaria una assunzione costante. Le vitamine liposolubili (vitamina A, D, E, K) si depositano nell'organi-

simo con possibile tossicità da accumulo. Il consumo per periodi prolungati di quantità maggiori o minori aumenta rispettivamente il rischio di tossicità o di carenza.

Il fabbisogno vitaminico durante la gravidanza è leggermente superiore al normale fabbisogno della donna. Preparati multivitaminici vengono prescritti abitualmente alle donne in gravidanza. Deficit o eccesso di particolari vitamine durante la gravidanza possono essere responsabili di difetti congeniti. Non sono segnalati in letteratura effetti tossici o teratogeni, nella gravidanza umana, legati ad una eccessiva assunzione di vitamina E, vitamina K, vitamina C, tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), piridossina (B6), cianocobalamina (B12).

Retinolo (vitamina A) – A11CA01

Vitamina liposolubile. Ha un'emivita variabile da alcune settimane a mesi. Dal 1969 il contenuto negli alimenti ed i bisogni giornalieri di vitamina A sono espressi in mg di Retinolo o "Retinolo Equivalente" (RE), pari a 3.33 UI di vitamina A o a 6 mg di b-carotene o a 10 UI di beta-carotene o a 12 mg di carotenoidi diversi. Il fabbisogno giornaliero di vitamina A in gravidanza è di 800 µg Retinolo Equivalenti. Il beta-carotene, provitamina A, è presente in molti vegetali a foglia verde, carote e carne. Il beta-carotene viene convertito nell'organismo in retinolo. La conversione tende a diminuire sostanzialmente quando l'introito di beta-carotene aumenta (Morinobu et al 1994a, 1994b), pertanto grandi quantitativi di beta-carotene non possono determinare fattori tossici o teratogeni (Miller 1987).

Segnalazioni di casi

- *Pilotti e Scorta (1965): 1 esposto, dalla 6ª alla 10ª settimana, a 40 000 UI/die di vitamina A e a 600 000 UI/die di vitamina D: idronefosi, idrouretere, assenza dell'orifizio uretrale e diverticolo vescicale.*
- *Gal et al (1969): in un nato anencefalo è stato riscontrato un elevato dosaggio di vitamina A nel fegato.*
- *Gal et al (1972): 2 nati con malformazioni dell'apparato urinario esposti nel 1° trimestre a dosi elevate.*
- *Bernhardt e Dorsey (1974): 1 nato, esposto a 25 000 UI/die per tutto il 1° trimestre e a 50.000 UI/die per il resto della gravidanza, con idrouretere bilaterale, idronefrosi destra, duplicazione ureterale sinistra che si apriva in vagina.*
- *Mounoud (1975): 1 nato esposto a 10 ml di soluzione oleosa con vitamina A (quantità imprecisata) affetto da sindrome di Goldenhar.*
- *Averback (1976): 1 feto anencefalo di 17 settimane esposto ad alti dosaggi.*
- *Stange et al (1978): 1 nato, esposto a 150 000 UI/die dalla 19ª alla 40ª giornata, con microcefalia e alterazioni multiple cerebrali, ipoplasia renale e surrenale bilaterale.*
- *Greelen (1979): ha raccolto (oltre ai casi di Gal et al 1972, Bernhardt e Dossey 1974), 1 nato con difetto cardiovascolare, 1 con palatoschisi, 1 con difetti craniofacciali ed 1 con spina bifida, esposti a dosaggi elevati nel 1° trimestre.*
- *Von Lennep et al (1985): 1 caso di sirenomelia parziale in seguito a trattamento con vitamina A ad alte dosi.*

- *Rosa et al (1986): hanno raccolto oltre ai casi sopra citati 18 segnalazioni volontarie di possibili effetti teratogeni da dosaggi elevati (18 000-150 000 UI/die), 12 con difetti simili a quelli osservati nella sindrome da retinoidi (microtia, labio-palatoschisi, difetti del SNC, dismorfismi facciale, difetti dell'apparato cardiovascolare). Le segnalazioni erano state effettuate dopo l'identificazione della "embriopatia da retinoidi" avvenuta all'inizio degli anni 80.*
- *Lungarotti et al (1987): 1 nato con malformazioni multiple esposto a 2000 UI/die.*
- *Evans e Hockey-Dwyer (1991): 1 nato esposto a 25 000 UI/die con duplicazione della lente e cornea a clessidra.*
- *Fonda e Rosenbaum (1992): 1 nato sano da una donna che aveva assunto circa 10 carote al giorno, negli ultimi 2 anni e fino alla 6ª settimana dopo l'ultima mestruazione, ed inoltre fino a 3 mesi prima del concepimento 25 000 UI/die di vitamina A.*

Studi di coorte senza controlli

- *Zuber et al (1987): 27 nati esposti nel 1° trimestre a dosaggi elevati (25 000-150 000 UI/die); non associazione teratogena.*
- *Bonati et al (1995): 7 nati sani esposti a dosaggi medi di 70 000 UI/die (25 000-90 000).*

Studi caso-controllo specifici

- ➔ *Nelson e Forfar (1971): 175 nati con "malformazioni maggiori", 283 con "malformazioni minori" e 911 controlli sani. 4 nati esposti nel 1° trimestre con difetti congeniti (1 maggiori e 3 minori), vs 4 esposti a basse dosi non precisate tra i 911 controlli (OR=2.0; IC 95%: 0.4-9.5).*
- ➔ *Martinez-Frias e Salvador (1990), ECEMC: Casi = 11 293 nati con difetti congeniti, Controlli: 11 193 nati sani. Accertamento esposizione tramite domanda generica di assunzione a farmaci (può aver introdotto un bias di accertamento tra i casi). 16 casi (3 anche instabili, 2 piedi torti, 1 appendice preauricolare, 1 angioma capillare della faccia, 1 clinodattilia, 1 nevo di mezzo centimetro, 1 polidattilia con retrognazia, 2 ipoplasie muscolo depressore angolo-buccale, 1 duplicazione renale con anca instabile, 1 ernia diaframmatica, 1 LS, 1 craniotabe con epulide gengivale) e 14 controlli erano stati esposti a >10 000 U.I./die di vitamina A (OR=1.1; IC 95%: 0.5-2.5). Analisi per dosaggi superiori a 40 000 U.I./die (OR=2.7; IC 95%: 0.8-11.7).*
- *Khoury et al (1996): Casi = 4918 con varie malformazioni congenite; controlli sani = 3029. Esposizione accertata con domanda specifica su assunzione di vitamine, senza indicazioni sul dosaggio. (OR per esposizione a preparati multivitaminici e vitamina A - ipotizzato dosaggio elevato- = 0.60; IC 95%: 0.28-1.29) per tutti i difetti, (OR di difetti possibilmente originati da difetto di migrazione delle cellule della cresta neurale = 0.69; IC 95%: 0.24-1.91)*
- ➔ *Czeizel (1998), Hungarian CCSCA: Casi: 20 830 nati con difetti congeniti, Controlli: 35 727 nati sani. Esposti a dosaggi di vitamina A <10 000 UI/die 1642 tra i casi vs 3399 tra i controlli esposti. (OR=0.8; IC 95%: 0.8-0.9).*

Studi caso-controllo specifici

- *Parkinson e Tan (1982): Casi: 12 nati con DTN, Controlli: 94 neonati sani. Concentrazione di vitamina A più elevata nel liquido amniotico nei nati con DTN vs i controlli.*
- *Werler et al (1990): Casi: 2658 nati con malformazioni simili a quelle indotte dall'isotretinoina (craniofacciali e cardiache), Controlli: 2609 nati con altri difetti congeniti. Non è noto il quantitativo di vitamina A assunto. (OR per esposizione a vitamina A nel 1° mese lunare = 2.5; IC 95%: 1.0-6.2), nel 2° mese lunare (OR=2.3; IC 95%: 0.9-5.8), nel 3° mese lunare (OR=1.6; IC 95%: 0.6-4.5).*
- *Shaw et al (1996): due studi specifici, uno su labiopalatoschisi (925 casi e 871 controlli sani) l'altro su cardiopatie congenite (254 casi e 561 controlli sani). Accertamento esposizione con domanda specifica su assunzione di vitamine, dosaggio non rilevato. (OR per presunte esposizioni a >10 000 UI di vitamina A rispettivamente di 0.6; IC 95%: 0.2-1.5) e 0 (IC 95%: 0-2.2).*
- *Mills et al (1997): Casi: 548 nati con DTN, Controlli-A: 387 nati con altri difetti congeniti, Controlli-B: 573 sani. Nessuna differenza nell'esposizione a dosaggi di 8000-25 000 UI tra i tre gruppi.*

Esposizione vitamina A	Difetti cresta neurale OR (IC 95%)	Difetti congeniti in totale OR (IC 95%)
>8000 UI/die vs esposti a <5000 UI/die (supplementazione e dieta)	0.8 (0.2-2.6)	0.8 (0.4-1.5)
>10 000 UI/die vs esposti a <5000 UI/die (supplementazione e dieta)	0.7 (0.3-2.0)	1.1 (0.2-5.0)

- *Botto et al (2001): Casi = 126 nati con difetti cardiovascolari isolati, controlli = 679 nati sani. (OR per uno dei difetti di settazione tronco canale (per trasposizione grossi vasi) per esposizione >10 000 UI/die vs esposti a <10 000 UI/die = 9.2; IC 95%: 4.0-21.2), basato su 7 casi esposti.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Rothman et al (1995): Coorte in studio = 24 559 donne arruolate a 15-20 settimane di gestazione ed intervistate per vari fattori tra cui dieta e assunzione di farmaci compresse vitamine. Coorte analizzata = 22 748 donne (92.6%) con intervista e follow-up dell'esito di gravidanza completo. Accertamento delle malformazioni su cartelle cliniche (75%) e da intervista materna (25%).*

Vitamina A/die	Totale nati	Difetti cresta neurale (%)	Altri difetti	Totale
0-5000 UI	6410	33 (0.51)	53 (0.8)	86 (1.3)
5001-10 000	12 688	59 (0.47)	137 (1.1)	196 (1.5)
10 001-15 000	3150	20 (0.63)	22 (0.7)	42 (1.3)
>15 000	500	9 (1.80)	6 (1.2)	15 (3.0)
Totale	22 748	121	218	339

Analisi effettuata per quantità vitamina A assunta con la dieta e supplementazione. I ricercatori, utilizzando un particolare modello di regressione, hanno osservato un incremento dell'incidenza dei difetti congeniti in totale e in particolare di quelli almeno in parte derivati dalla cresta neurale (difetti cranio-facciali eccetto difetti del tubo neurale; difetti del timo; difetti cardiaci) all'aumentare della quantità di vitamina A assunta. Tra i nati esposti a più di 15 000 UI di vitamina A il RR per difetti della cresta neurale in confronto ai nati esposti a meno di 5000 UI era=3.5 (IC 1.7-7.3).

➔ Mastroiacovo et al (1999), ENTIS: Coorte in studio: 311 nati esposti nelle prime 9 settimane a dosi medie di 50.000 IU/die (range tra 10 000-300 000 IU/die). 3 nati con difetti congeniti (stenosi polmonare, stenosi anale con fistola, ernia inguinale). Non difetti congeniti nei 120 nati esposti a più di 50 000 IU/die. Non differenze significative per malformazioni e vari esiti sfavorevoli della gravidanza nel confronto con un gruppo esposto dopo il 1° trimestre ad alti dosaggi di vitamina A (RR=0.28; IC 95%: 0.1-1.2) ed uno esposto ad agenti non teratogeni (RR=0.5; IC 95%: 0.1-1.8).

Scheda tecnica: "Dosi molto elevate di vitamina A negli animali sono teratogene e sono state associate in casi isolati a malformazioni nell'uomo. Quantitativi giornalieri di vitamina A più elevati di 10.000 UI vanno evitati in gravidanza (specie nei primi mesi) e si deve consultare il medico per i consigli circa la quantità di vitamina A assumibile attraverso le diverse fonti".

Conclusioni: Gli studi disponibili non forniscono una chiara risposta al quesito se alte dosi di vitamina A siano teratogene o no. Alcuni studi ne suggeriscono la possibilità ma non sono concordanti con altri. I case report nel loro insieme non identificano un chiaro pattern malformativo, l'eccesso di casi con difetti simili all'embriopatia da retinoidi, è ben spiegata dal bias di riferimento. Gli studi caso - controllo anche se di valore limitato per vari problemi (definizioni del dosaggio, definizione di caso, dimensione del campione, opportunità di esposizione a dosaggi realmente elevati) non suggeriscono un effetto teratogeno della vitamina A, almeno per dosaggi intorno a 10 000 UI. Lo studi di coorte di Rothman et al (1995) presenta vari problemi di accertamento, definizione ed analisi (vedi Mil-

ler et al 1998 per una revisione completa) e non è confermato dallo studio di Mastrioiacovo et al (1999) che appare lo studio più robusto sull'argomento.

Di particolare interesse risultano gli studi sperimentali: a) sui livelli di acidi retinoidi e di 13-cis-tretinoina ottenuti dopo somministrazione di di 10 000 e 30 000 UI/die di vitamina A, che non mostrano incrementi a livelli teratogeni della concentrazione plasmatica di acidi retinoidi; b) su modelli animali tra cui primati non umani per l'identificazione della soglia minima di sicurezza (NOAEL) di non effetto teratogeno. Tali studi indicano un equivalente per l'uomo tra 30 000 e 40 000 UI/die (Miller et al 1998).

In conclusione: a) l'effetto teratogeno da ipervitaminosi A non si può escludere; b) se esiste è di modeste dimensioni e molto specifico; c) se esiste non è biologicamente plausibile sotto le 30 000 UI/die di vitamina A. Nella pratica poiché i dosaggi elevati di vitamina A nelle popolazioni dei paesi sviluppati non hanno alcun valore terapeutico o preventivo è opportuno che le donne in età fertile e le gestanti non assumano dosi superiori a quella raccomandate, massimo 8000 U.I. pro die. In caso di assunzione di megadosi, soprattutto oltre 30 000 UI/die non si può escludere un modesto aumento del rischio riproduttivo, senza comunque la possibilità a tutt'oggi di quantificarlo e qualificarlo con precisione. Può essere utile l'esecuzione di ecografie in centri di eccellenza.

Vitamina D e analoghi – A11CC

(Colecalciferolo, Ergocalciferolo, Diidrotachisterolo, Alfacalcidolo, Calcitriolo, Colecalciferolo, Calcifediolo)

Vitamina liposolubile. Fabbisogno in gravidanza 10 mg di calciferolo (400 UI di vitamina D).

Segnalazioni di casi

- *Pilotti e Scorta (1965): 1 esposto, dalla 6^a alla 10^a settimana, a 40 000 UI/die di vitamina A e a 600 000 UI/die di vitamina D: idronefosi, idrouretere, assenza dell'orifizio uretrale e diverticolo vescicale.*
- *Sadeghi-Nejad et al (1980), Marx et al (1980), Salle et al (1981), Greer et al (1984), Hoper et al (1994): 5 nati sani esposti ad elevati dosaggi di calcitriolo per ipoparatiroidismo materno.*
- *Callies et al (1998): 2 nati sani esposti a calcitriolo per ipoparatiroidismo materno. Inoltre 10 casi riferiti dalla ditta produttrice: 2 esposti con difetti congeniti (chiusura precoce della fontanella frontale; nato morto con malformazioni multiple).*

Studi di coorte senza controlli

- *Goodenday e Gordon (1971): 27 nati sani esposti a più di 200 volte la dose giornaliera consigliata di vitamina D.*

Schede tecniche: (ergocalciferolo – vit D2): non reperibile.

(diidrotachisterolo): “Non esiste evidenza di alcun rischio di teratogenità legata all’uso di diidrotachisterolo. Il passaggio del principio attivo attraverso la barriera placentare e nel latte non è stato studiato ma si presume sia sovrapponibile a quello dei metaboliti della vitamina D. Il livello sierico del calcio deve essere rigorosamente controllato in caso di somministrazione del prodotto durante la gravidanza. Il farmaco non va sospeso, se necessario, il dosaggio deve essere adattato alle singole esigenze”.

(alfacalcidolo – vitamina D3): “il prodotto non va somministrato in gravidanza”.

(calcitriolo): “Non sono stati determinati criteri di sicurezza per il calcitriolo durante la gravidanza. Non sono stati effettuati studi controllati su soggetti umani circa l’effetto del calcitriolo sullo sviluppo fetale nel corso della gravidanza. Studi di tossicologia della riproduzione su animali non hanno fornito risultati definitivi, tuttavia, con dosi giornaliere di calcitriolo di 0,3 mcg/kg, sono stati segnalati aumenti dei livelli di assorbimento/anormalità fetale, tossicità materna e mortalità neonatale nei conigli. Per tale ragione il calcitriolo deve essere somministrato durante la gravidanza solamente se i potenziali benefici superano il possibile rischio per il feto. Adottare le normali precauzioni d’uso nella prescrizione di farmaci a donne in età fertile”.

(calcifediolo): “Durante la gravidanza non prescrivere dosi elevate”.

Conclusioni: Non esiste alcuna evidenza di una associazione tra vitamina D, suoi analoghi e aumento del rischio riproduttivo di base. In caso di avvenuta esposizione un aumento del rischio non è ipotizzabile considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione. È stato ipotizzato, ma poi non confermato (Taussig 1966, Anita et al 1967, Friedman e Mills 1969, Rowe e Cooke 1969), che dosaggi elevati di vitamina D siano responsabili della sindrome di Williams che oggi sappiamo essere dovuta a delezione 7p11.23. Eventualmente oggi dovrebbero essere ristudiati i casi con fenotipo Williams ma senza delezione.

Tiamina (vitamina B1) – A11DA

Piridossina (vitamina B6) – A11HA02

Cianocobalamina (vitamina B12) – B03BA01

Schede tecniche: (tiamina - vitamina B1): “Non vi sono limitazioni all’uso del prodotto in gravidanza e durante l’allattamento”.

(piridossina - vitamina B6): “I prodotti antiemetici in genere devono essere somministrati in gravidanza e l’allattamento. Studi sulla repaglinide durante la gravidanza e l’allattamento. Fino ad oggi la repaglinide non ha mostrato effetti teratogeni sugli animali da esperimento. La repaglinide deve essere evitata durante la gravidanza”.

Conclusioni: Non esiste alcuna evidenza di una associazione tra vitamine del gruppo B e aumento del rischio riproduttivo di base e non è neppure ipotizzabile considerato la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e il risultato degli studi sugli animali di laboratorio che non hanno mostrato azione teratogena.

Acido ascorbico (vitamina C) – A11GA01

Vitamina idrosolubile.

Segnalazione di casi

- *Cochrane (1965): 2 nati con scorbuto esposti a più di 6 volte la dose giornaliera consigliata di vitamina C.*

Studi caso-controllo aspecifici

→ *Nelson e Forfar (1971): 175 nati con difetti maggiori, 283 con difetti minori tra cui 10 esposti vs 23 su 911 controlli OR=0.9; IC 95%: 0.4-1.9. Non aumento di consumo di vitamina C rispetto al gruppo di controllo.*

Scheda tecnica: Schede tecniche: 1) “Chiedere il consiglio del medico”; 2) “ Anche se gli studi teratologici condotti con il prodotto sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, tuttavia, come per gli altri farmaci, la sua somministrazione nel corso dei primi tre mesi di gravidanza va effettuata solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico”.

Conclusioni: Non esiste alcuna evidenza di una associazione tra vitamina C e aumento del rischio riproduttivo di base e non è neppure ipotizzabile considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione.

A14 – Anabolizzanti sistemici

Nandrolone – A14AB01

Derivato dell'estrene. Per via i.m. è assorbito lentamente, si libera in modo lento e costante; nell'uomo l'effetto terapeutico si mantiene per almeno 3 settimane. Brevettato nel 1955.

Nessuno studio specifico è reperibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

- Kawashima et al (1977): nessuna modificazione a livello del setto uterovaginale nei feti femmina di ratto fino a 10 mg per os.

Scheda tecnica: "L'uso in gravidanza è controindicato. Non sono stati inoltre rilevati effetti teratogeni nel ratto in seguito a somministrazione, dal 10° al 20° giorno della gravidanza, di 0,5 mg/kg/die di nandrolone decanoato".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana. Esiste in teoria la possibilità di un aumento del rischio di mascolinizzazione dei genitali esterni dei feti femmina per gli effetti virilizzanti del farmaco, anche se gli studi sperimentali sugli animali di laboratorio non hanno mostrato questa azione.

A16 – Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo

Imiglucerasi – A16AB02

Enzima. Utilizzato nella terapia sostitutiva nella malattia di Gaucher. Disponibile in Italia dal 1998.

Nessuno studio specifico è reperibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono neppure disponibili studi su animali di laboratorio.

Segnalazioni di casi

- Sherer et al (2002): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza a imiglucerasi, aspirina, eparina a basso peso molecolare, prednisone.

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana. Un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerate le caratteristiche chimiche della sostanza.