

## B – SANGUE ED ORGANI EMPOIETICI

### B01A – Antitrombotici

#### B01AA – Antagonisti della vitamina K

##### Warfarina – B01AA03

Anticoagulante, cumarinico. Inibisce la sintesi dei fattori vitamina K dipendenti. Brevettato nel 1947.

##### Revisioni sistematiche

- *Chan et al (2000): 28 studi di coorte di varie dimensioni (Palacios-Macedo et al 1969, Ibarra-Perez et al 1972, Casanegra et al 1975, Ibarra-Perez et al 1976, Limet e Grondin 1977, Lutz et al 1978, Chen et al 1982, O'Neil et al 1982, Larrea et al 1983, Wang et al 1983, Guidozzi 1984, Javares et al 1984, Salazar et al 1984, Matorras et al 1985, Ben Ismail et al 1986, Iturbe-Alessio et al 1986, Lee et al 1986, Pajszczyk-Kieszkiewicz et al 1986, Vitali et al 1986, Pavankumar et al 1988, Sareli et al 1989, Ayhan et al 1991, Cotrufo et al 1991, Born et al 1992, Caruso et al 1994, Lee et al 1994, Lecuru et al 1996, Salazar et al 1996). Percentuale di abortività spontanea in esposti ad anticoagulanti orali = 24.7% (IC 18.5-29.6), difetti congeniti in esposti per tutta la gravidanza = 6.4 % (IC 4.6-8.9), morte fetale = 33.6% (IC 25.4-40.1). 41 nati con difetti congeniti, 29 con segni della embriopatia warfarinica, 4 con difetti del sistema nervoso centrale, 4 con schisi facciali, 4 con difetti vari (rene unico + anomalia dita; ipoplasia ventricolo sn; leucoma corneale; polidattilia mani bilaterale). Analizzando solo gli studi prospettici: percentuale di abortività spontanea in esposti ad anticoagulanti orali = 21.1% (IC 16.3-26.8), difetti congeniti in esposti per tutta la gravidanza = 10.2% (IC 5.9-16.8), morte fetale = 29.7% (IC 14.4-39.7).*

Incidenza e esiti principali in gravidanze esposte ad anticoagulanti (più comunemente warfarina) (% e IC 95%)

Treatment trimestre	Aborto spontaneo	Difetti congeniti	Morti fetali
<b>Totale studi</b>			
Anticoagulanti 1°-2°-3°	169/792 (24.7%, 18.5-29.6)	35/549 (6.4%, 4.6-8.9)	266/792 (33.6%, 25.4-40.1)
Eparina 1° anticoagulanti 2°-3°	57/230 (24.8%, 13.6-41.8)	6/174 (3.4%, 1.4-7.7)	61/230 (26.5%, 16.7-42.5)
Eparina 1°-2°-3°	5/21 (23.8%, 9.2-47.4)	0/17 (0.0-19.5)	9/21 (42.9%, 22.7-65.5)
Nessun trattamento anticoagulante	10/102 (9.8%, 5.1-17.7)	3/92 (3.3%, 0.9-9.9)	20/102 (19.6%, 12.7-28.9)

### Studi prospettici

Anticoagulanti 1°-2°-3°	52/247 (21.1%, 16.3-26.8)	14/137 (10.2%, 5.9-16.8)	73/246 (29.7%, 14.4-39.7)
Eparina 1°, anticoagulanti 2°-3°	38/182 (20.9%, 11.8-35.9)	4/141 (2.8%, 0.9-7.5)	41/182 (22.5%, 13.6-38.1)

### Revisioni di casistica e di studi di coorte di scarsa numerosità

- *Hall (1976 a, b), Pauli e Hall (1979) e Hall et al (1980): revisione narrativa di 418 osservazioni pubblicate dal 1945 al 1979 o segnalate personalmente agli autori, che per prima ha definito le caratteristiche dell'esposizione ai cumarinici. Tutti i 24 pazienti con embriopatia warfarinica erano stati esposti tra la 6ª e la 9ª settimana di gestazione.*

<b>Totale esposizioni</b>	<b>418</b>		
Aborti spontanei	36	Difetti del SNC	6
Totale nati vivi	350	Prematuri normali	8
Nati senza problemi	293	Prematuri morti	4
Nati con emorragie	7	Prematuri con emorragia	4
Embriopatia warfarinica	11	Altri problemi neonatali	12
Embriopatia warfarinica + effetti SNC	5	Nati morti	32

- *Kleinebrecht (1982): ulteriore revisione che integra e non modifica sostanzialmente i risultati di Hall (1980), con 471 esposizioni a cumarinici.*
- *Schardein (2000): revisione narrativa di 73 casi di embriopatia da cumarinici per definire il quadro clinico (vedi conclusioni).*

### Segnalazioni di casi (altri difetti)

- *Sono disponibili in letteratura oltre a numerose segnalazioni di embriopatie warfariniche, anche un'ampia varietà di segnalazioni di difetti per esposizioni nel 2° e 3° trimestre: asplenia, cardiopatia (Brambel et al 1951), anencefalia, spina bifida, assenza delle clavicole, cardiopatia (Brambel et al 1951), cardiopatia (Aaro e Juergens 1971), malformazioni multiple non specificate (Oakley e Doherty 1976), asplenia, cardiopatia, malrotazione intestinale, ipoplasia dita e unghie (Cox et al 1977), malformazioni oculari (Baillie et al 1980), anomalie renali e digitali (Hall et al 1980), rene singolo, difetti dei piedi (Lutz et al 1980), malformazioni cardiovascolari e polmonari (Dean et al 1981), difetti oculari, scoliosi (Hill e Tennyson 1984), ernia diaframmatica (O'Donnell et al 1985), opacità corneale e microftalmia, epilessia, scoliosi congenita, piede equinovaro (Kaplan 1985), micrognatia, microglossia, ipoplasia dita e unghie (Ruthnum e Tolmie 1987), tetralogia di Fallot (Balde et al 1988), macrofallo, ipoplasia mandibolare, piede torto, agenesia e ipoplasia renale (Hall 1989), ernia diaframmatica e ipoplasia polmonare (Normann e Stray-Pedersen 1989), schizencefalia (Pati e Helmbrecht 1994), che comunque non modificano le conoscenze acquisite nelle revisioni riferite sopra.*

- Sono disponibili in letteratura anche numerose, circa 200, segnalazioni di nati sani esposti (Holzgreve et al 1976, Ibarra-Perez et al 1976, Russo et al 1979, Solomon e Brent 1980, Kort e Cassel 1981, Dean et al 1981, Chen et al 1982, Chong et al 1984, Salazar et al 1984, Hill e Tennyson 1984, Cotrufo et al 1991).
- Moe (1982): 5 gravidanze esposte all'inizio e a metà del 2° trimestre. Nessuna embriopatia.

### Studi coorte retrospettivi senza controlli (non inclusi nella revisione sistematica di Chan et al 2000)

- Kort e Cassel (1981): 41 esposizioni a warfarina (28 sin dal 1° trimestre) fino alla 36<sup>a</sup>-38<sup>a</sup> settimana, poi sostituita con eparina. 3 nati su 36 (8.3%) con difetti congeniti (labiopalatoschisi, meningomielocele, lussazione dell'anca bilaterale). Mortalità fetale 12.5%.
- Chong et al (1984): 22 bambini esposti in gravidanza controllati all'età media 4 anni: sviluppo psicofisico normale.
- Wong et al (1993): 29 nati esposti a warfarina. 11 nati sani, 12 embriopatie warfariniche, 1 emorragia intraventricolare.

**Scheda tecnica:** "il farmaco è controindicato in gravidanza. In donne esposte a warfarin durante il 1° trimestre della gravidanza sono state riportate embriopatie caratterizzate da ipoplasia nasale con o senza epifisi appuntite (crondrodiplosia puntata). Sono state riportate anche anomalie del sistema nervoso centrale fra cui displasia della linea mediana dorsale, caratterizzata da agenesia del corpo calloso; malformazione di Dandy-Walker e atrofia cerebellare della linea mediana. È stata osservata displasia della linea mediana ventrale, caratterizzata da atrofia ottica e anomalie dell'occhio. L'esposizione al warfarin durante il secondo e il terzo trimestre è stata associata a ritardo mentale, cecità, e altre anomalie del sistema nervoso centrale. Anche se raramente, con esposizione in utero al warfarin sono state riportate anomalie delle vie urinarie come monorene, asplenia, anencefalia, spina bifida, paralisi dei nervi cranici, idrocefalo, difetti cardiaci e malattie cardiache congenite, polidattilia, deformità delle dita dei piedi, ernia diaframmatica, leucoma della cornea, palatoschisi, cheiloschisi, schizoencefalie, microencefalia. È noto che possono verificarsi aborto spontaneo e mortalità fetale, inoltre un più alto rischio di mortalità fetale è associato con l'uso di warfarin. Sono stati anche riportati neonati sottopeso e ritardi nella crescita. Se una paziente inizia una gravidanza mentre sta prendendo questo farmaco, deve essere avvertita del potenziale rischio per il feto e, alla luce di questi rischi, può essere considerata la possibilità di un'interruzione di gravidanza".

### Acenocumarolo – B01AA07

Antitrombotico, antagonista della vitamina K, derivato cumarinico. Si tratta di un derivato della cumarina e come tale interferisce con la sintesi epatica dei fattori di coagulazione vitamina K-dipendenti. Brevettato nel 1950.

### Segnalazioni di casi

- Casanegra et al (1975): 1 nato esposto con polidattilia.
- Bony et al (2002): 1 nato esposto con embriopatia warfarinica.

### Studi di coorte senza controlli

- *Olwin e Koppel (1969): 16 nati sani esposti per tutta la gravidanza.*

### Studi di coorte retrospettivi con controlli esterni

- *Wesseling et al (2001): bambini di 7-15 anni: 306 esposti a cumarinici (acenocumarolo e fenprocumone), 267 controlli. OR per disfunzioni minori neurologiche (QI <80) in seguito a esposizione a cumarinici = 1.9 (IC 95%: 1.1-3.4), per esposizione nel 2° o 3° trimestre OR=2.1 (IC 95%: 1.2-3.8).*

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Larrea et al (1983): 47 esposizioni, 102.126 controlli. Abortività spontanea 23.4% nei casi vs 15% nei controlli; prematurità 22.2% vs 4.3% nei controlli. Su 36 nati esposti 2 (5.5 %) con condrodiplosia puntata, 1 anche con ritardo mentale.*
- *Salazar et al (1984): 68 gravidanze esposte a acenocumarolo nel 1° trimestre (poi sostituita con eparina); 128 trattate dalla 38ª settimana. Embriopatia warfarinica nel 7.9% dei nati del secondo gruppo.*
- *Iturbe-Alessio et al (1986): 72 esposizioni: 23 nelle settimane 0ª-6ª e 13ª-38ª, 12 nelle settimane 0ª-7ª e 12ª-38ª, 37 nelle settimane 0ª-38ª. 54 nati di cui 10 (5.5%) con elementi dell'embriopatia warfarinica.*

**Scheda tecnica:** "Il farmaco non deve essere impiegato durante la gravidanza e nelle donne che allattano. Nelle donne in età fertile sono necessarie misure contraccettive durante il trattamento".

**Conclusioni classe B01AA:** È ormai stabilito che esistono due tipi ben distinti di difetti associati all'uso di cumarinici in gravidanza, in rapporto al periodo di esposizione. La caratteristica embriopatia warfarinica o più correttamente cumarinica, si verifica in seguito ad esposizione precoce nel 1° trimestre. La morte fetale e gli altri difetti, specialmente quelli a carico del sistema nervoso centrale, intervengono in seguito ad un'esposizione più tardiva, di solito verso il secondo e terzo trimestre. L'embriopatia warfarinica è caratterizzata principalmente da:

- a. difetto di ossificazione delle ossa nasali, che va da una sella nasale meno pronunciata fino all'aplasia completa, con il naso infossato sul volto;
  - b. displasia epifisaria, soprattutto a carico della porzione lombo-sacrale dello scheletro assiale, del femore e del calcagno;
  - c. idrocefalia, microcefalia, anomalia di Dandy-Walker, displasie della linea mediana dorsale (agenesia del corpo calloso, atrofia cerebrale e cerebellare), displasie della linea mediana ventrale (atrofia ottica) o soltanto ritardo mentale.
- Le manifestazioni scheletriche sembrano essere costanti in tutti i casi descritti ed associate ad una esposizione prenatale tra la 6ª e la 9ª settimana. Le manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale, presenti in circa la metà dei casi

descritti in letteratura, sembrano essere associate ad una esposizione per tutto il periodo della gravidanza, specialmente nel secondo e terzo trimestre. Il meccanismo con cui queste alterazioni si determinano è molto probabilmente di tipo emorragico (Warkany e Bofinger 1975).

Altre manifestazioni della sindrome cumarinica sono:

- a. peso neonatale inferiore al decimo percentile (40%);
- b. difetti a carico dell'occhio (23%);
- c. ipoplasia rizomelica delle estremità o ipoplasia delle dita (50%).

Il rischio teratogeno attualmente attribuibile alla Warfarina è 5-10% (Chan et al 2000: 6.4-10.2%). I protocolli universalmente accettati di Harrison e Roschke (1975) e di Bonnar (1977) propongono di utilizzare l'Eparina fino alla 12<sup>a</sup> settimana (anche se tale pratica presenta elevati rischi di abortività), epoca dalla quale è possibile reintrodurre la warfarina fino alla 36<sup>a</sup> settimana o fino a 2-3 settimane prima della data presunta del parto (Maternal Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis Thrombosis Task 1993).

## B01AB – Eparinici

L'eparina standard è una miscela di molecole a vario peso molecolare (circa 16.000 daltons) che non attraversano la placenta, se non in minima parte. Anche le eparine a basso peso molecolare non attraversano la placenta, perché il loro peso si aggira tra i 4200-4500 daltons.

### Revisioni sistematiche

- *Ensom e Stephenson (1999): analizzati 40 studi di qualità variabile in cui era stato utilizzato il trattamento con eparina soprattutto per tromboprofilassi in gravidanza per un totale di 728 gravidanze tra cui 340 (47%) esposte a dalteparina, 192 (26%) a enoxaparina, 108 (15%) a certoparina, 54 (7%) a nadroparina, 30 (4%) ad altre eparine a basso peso, 6 (<1%) ad eparine non specificate. La revisione evidenzia che il trattamento con eparina o derivati è efficace per la madre ed innocuo per feto e neonato.*

### Eparina – B01AB01

Non attraversa la placenta Disponibile in Italia dal 1951. Trattamenti prolungati con eparina a dosaggi superiori a 20 000 U/die per più di 4 mesi possono determinare osteoporosi materna.

**Scheda tecnica:** "il farmaco non oltrepassa la barriera placentare. deve essere usato con cautela durante la gravidanza, specialmente nell'ultimo trimestre e nell'immediato periodo post-partum".

### Dalteparina – B01AB04

Eparina a basso peso molecolare (3000-8000 daltons). Non attraversa la placenta (Melissari et al 1992; Wahlberg et al 1994). Disponibile dal 1989.

**Scheda tecnica:** "L'uso del prodotto non ha manifestato effetti che potessero influire sul normale decorso della gravidanza o danneggiare il nascituro o il neonato. Il flacone da 100.000 UI/4 ml contiene alcol benzilico. Poiché l'alcol benzilico è potenzialmente embriotossico e può superare la barriera placentare, è bene non utilizzare tale presentazione in donne in gravidanza".

### **Enoxaparina – B01AB05**

Eparina a basso peso molecolare (4500 daltons). Non attraversa la placenta (Dimitrakakis et al 2000). Disponibile dal 1985.

#### **Studi di coorte retrospettivi senza controlli**

■ *Lepercq (2001): 693 nati esposti, 17 con difetti maggiori (2.5%) e 10 emorragie neonatali gravi (1.4%).*

**Scheda tecnica:** "Gli studi condotti nell'animale non hanno dimostrato proprietà embriotossiche o teratogene. Dagli studi condotti è emerso che l'enoxaparina non attraversa la barriera fetoplacentare sia nell'animale che nella donna al secondo trimestre di gravidanza. Per prudenza e per mancanza di esperienza è sconsigliato somministrare il farmaco nel 1° trimestre di gravidanza. Se si prevede il ricorso ad anestesia peridurale, è consigliabile sospendere il trattamento con eparina".

### **Nadroparina – B01AB06**

Eparina a basso peso molecolare (4300 daltons). Non sembra attraversare la placenta. Disponibile in Italia dal 1995.

**Scheda tecnica:** "gli studi nell'animale non hanno evidenziato nessuna attività teratogena o embriotossica. Tuttavia, le informazioni, riguardanti il passaggio attraverso la membrana placentare nell'uomo, sono limitate. Quindi se ne sconsiglia l'uso in gravidanza, a parte il caso in cui il beneficio terapeutico superi il rischio possibile. Studi sulla funzione riproduttiva e sulla tossicità fetale nel coniglio e nel ratto a dosi massime pari a quelle impiegate negli studi di tossicità per somministrazioni ripetute, hanno permesso di escludere effetti nocivi a carico delle madri, dei feti e delle generazioni successive, come pure una compromissione della fertilità delle specie osservate".

### **Parnaparina – B01AB07**

Eparina a basso peso molecolare (valore medio 4500 Daltons). Non sembra attraversare la placenta. 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:** "Il rischio di effetti dannosi a carico del feto e/o del lattante a seguito di assunzione/somministrazione di parnaparina non è escluso, pertanto l'uso del farmaco in gravidanza è da riservare, a giudizio del medico, ai casi di assoluta necessità. Il farmaco è praticamente privo di tossicità acuta e cronica, di attività mutagenica e non interferisce, in modelli sperimentali, con la funzione riproduttiva e lo sviluppo embrionale".

### **Reviparina – B01AB08**

Eparina a basso peso molecolare (3500-4500 Daltons). Eparina sodica frazionata derivata da mucosa intestinale porcina in soluzione acquosa. Non sembra attraversare la placenta. Disponibile dal 1995.

#### **Studi di coorte senza controlli**

■ *Laskin et al (1997): 35 nati sani esposti per tutta la gravidanza.*

**Scheda tecnica:** “Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcuna azione teratogena o fetotossica. Allo stato attuale, la casistica clinica trattata in gravidanza, di cui si conosca l’evoluzione, è ancora limitata. Non vi sono dati conclusivi sul passaggio della barriera placentare. Per misura precauzionale, l’uso del prodotto in gravidanza risulta sconsigliato”.

### **Sulodexide – B01AB11**

Antipiastrinico, fibrinolitico. 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:** “Per motivi cautelativi, se ne sconsiglia l’uso in gravidanza, anche se gli studi di tossicità fetale non hanno messo in evidenza effetti embrio-feto-tossici. alle prove di tossicità fetale nel ratto e nel coniglio (25 mg/kg per os) è risultato privo di effetti embrio-feto-tossici”.

**Conclusioni classe B01AB:** Sulla base dei dati reperibili nella corrente letteratura non sembra esistere alcuna evidenza che l’uso degli eparinici nel 1° trimestre di gravidanza possa essere associato ad un aumento quantificabile del rischio riproduttivo di base. L’aumentata abortività, natimortalità, prematurità riferita in alcuni studi è con molta probabilità da attribuire alla patologia materna. La frequenza di emorragia materna è del 10%. Trattamenti prolungati con eparina a dosaggi superiori a 20 000 U/die per più di 4 mesi possono determinare osteoporosi materna

## **B01AB49 – Vari**

### **Eparan solfato**

Antitrombotico, glicosaminoglicano. Disponibile in Italia dal 1991.

*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 gli studi di tossicologia riproduttiva abbiano escluso qualsiasi effetto sulla gravidanza e lo sviluppo peri e post-natale del feto, l'uso di eparansolfato in gravidanza è consigliabile solo nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. Gli studi di tossicologia riproduttiva hanno dimostrato che l'eparansolfato è privo di effetti teratogeni e sulla fertilità".

### **Glucurosulfoglicano glucoronilglucosaminglicano solfato**

Antitrombotico. Inibisce il fattore di coagulazione attivato (X<sup>o</sup>), abbassa la viscosità ematica e ha azione fibrinolitica. 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:** "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico. Per motivi cautelativi, se ne sconsiglia l'uso in gravidanza anche se gli studi di tossicità fetale non hanno messo in evidenza effetti embrio-feto tossici".

### **Mesoglicano**

Eparinoide di origine estrattiva, antiaggregante. Complesso di glucosaminoglicani (GAG) naturali. 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:** "Il mesoglicano non dovrebbe influenzare il decorso della gravidanza; tuttavia, per motivi cautelativi, se ne sconsiglia l'uso in tale fase. Inoltre non ha evidenziato effetti embriofetotossici".

### **Pentosano**

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 caso di gravidanza accertata o presunta somministrare solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico".

### **Sulfomucopepolisaccaride**

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:** “Per motivi cautelativi se ne sconsiglia l’uso in gravidanza. Il farmaco è risultato privo sia di effetti teratogeni (coniglio) che mutageni”.

**Conclusioni classe B01AB49:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull’uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica nella gravidanza umana. Tuttavia, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel 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), in caso di avvenuta assunzione, non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base.

## B01AC – Antiaggreganti piastrinici

Sono utilizzati per prevenire le trombosi causata dalla adesività delle piastrine, che forniscono il tappo emostatico iniziale nelle sedi di lesione vascolare.

### Cloricromene – B01AC02

Derivato cumarinico di sintesi. Inibisce il trombossano e aumenta la produzione della prostaciclina vasale. Disponibile in Italia dal 1990.

*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 noti effetti dannosi sull’embrione, se ne sconsiglia per misura precauzionale l’uso in gravidanza. Studi di tossicità subacuta, cronica, fetale, riproduttiva e di mutagenesi hanno dimostrato l’assenza di tossicità del cloricromene”.

**Conclusioni:** La similitudine chimica con i cumarinici ne controindica l’uso in gravidanza, vedi warfarina.

### Picotamide – B01AC03

Inibisce la sintesi del trombossano A e blocca i recettori piastrinici. Disponibile in Italia dal 1987.

*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 misura precauzionale se ne sconsiglia l’uso in gravidanza pur non essendo noti effetti dannosi sull’embrione. Inoltre la picotamide monoidrata non ha indotto effetti embriotossici e teratogeni”.

### **Clopidogrel – B01AC04**

Disponibile in Italia dal 2000.

*Nessuno studio specifico è reperibile 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 in un nato esposto nel secondo periodo della gravidanza per infarto materno (Klinzing et al 2001).

**Scheda tecnica:** "Studi di riproduzione condotti nel ratto e nel coniglio non hanno rivelato alcuna diminuzione della fertilità né danno fetale attribuibile a clopidogrel. Non esistono però studi adeguati e controllati su donne gravide. Per la mancanza di dati clopidogrel non è consigliato durante la gravidanza".

### **Ticlopidina – B01AC05**

Diminuisce l'adesività piastrinica e inibisce l'aggregazione piastrinica. Disponibile in Italia dal 1981.

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

#### **Segnalazioni di casi**

- *Ueno et al (2001): 1 nato sano esposto dall'inizio fino alla 36ª settimana di gravidanza a ticlopidina, dipiridamolo e aspirina.*

#### **Studi su animali di laboratorio**

- *Watanabe et al (1980): non teratogeno nel ratto (320 mg/kg/die gavage), in alcuni casi ritardo di ossificazione nei feti.*

**Effetti feto-neonatali:** Non effetti negativi in un nato esposto nel secondo periodo della gravidanza per infarto materno (Sebastian et al 1988).

**Scheda tecnica:** "è sconsigliato l'uso del prodotto in gravidanza".

### **Dipiridamolo – B01AC07**

Disponibile in Italia dal 1972.

*Nessuno studio specifico è reperibile in letteratura in rapporto all'uso nel 1° trimestre della gravidanza umana, eccetto una segnalazione di casistica. Non sono disponibili studi su animali di laboratorio.*

### Segnalazioni di casi

- *Ueno et al (2001): 1 nato sano esposto dall'inizio fino alla 36ª settimana di gravidanza a ticlopidina, dipiridamolo e aspirina.*

**Effetti feto-neonatali:** Non sono riportati effetti negativi in nati esposti nella seconda parte della gravidanza (Ahmad et al 1976, Ibarra Perez et al 1976). I benefici dell'uso del dipiridamolo nella prevenzione della preeclampsia devono ancora essere valutati in modo definitivo (Knight et al 2004, Duley et al 2004).

**Scheda tecnica:** "il farmaco non presenta alcuna particolare controindicazione in gravidanza. Comunque, come per tutti gli altri farmaci, si consiglia cautela, particolarmente nei primi tre mesi di gestazione. Il farmaco non ha effetti teratogeni, né influenza negativamente la fertilità e lo sviluppo fetale".

### Indobufene – B01AC10

Derivato fenilbutirrico. Brevettato nel 1970.

*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 la sperimentazione nell'animale non ha evidenziato danni fetali si sconsiglia l'uso del farmaco in gravidanza accertata o presunta".

### Triflusal – B01AC18

Potente inibitore dell'aggregazione piastrinica, dotato anche di una notevole attività antitrombotica, attivo per via orale. 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:** "Benché gli studi di embrio e teratogenicità non abbiano evidenziato effetti teratogeni, se ne sconsiglia, come per altri farmaci, l'uso durante la gravidanza. La somministrazione di dosi orali fino a 60 mg/kg/die nel ratto e nel coniglio non ha determinato modificazioni della fertilità, della capacità riproduttiva, effetti teratogeni o tossicità peri- e post-natale".

### Sulfipirazone – B01AC49

L'azione antiaggregante permane oltre il periodo di circolazione nel plasma. Disponibile in Italia dal 1983.

*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 regola generale non si dovrebbero assumere farmaci durante i primi tre mesi di gravidanza. L’esperienza finora acquisita con l’uso del farmaco in gravidanza non è sufficiente a garantire la sicurezza d’impiego. L’uso del farmaco dovrebbe quindi essere evitato durante la gravidanza salvo i casi in cui non esista una alternativa più sicura. I risultati degli esperimenti sugli animali indicano che il farmaco non è teratogeno”.

## B01AX – Altri antitrombotici

### Defibrotide – B01AX01

Antitrombotico, fibrinolitico. Disponibile in Italia dal 1986.

*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 noti effetti dannosi sull’embrione, se ne sconsiglia, per misura precauzionale, l’uso in gravidanza. Il farmaco non ha dato luogo ad effetti teratogeni nel ratto (i.m. 12 mg/kg, e.v. 90 mg/kg) e nel coniglio (i.m. 12 mg/kg, e.v. 80 mg/kg)”.

**Conclusioni classe B01AC e B01AX:** Per le sostanze appartenenti a queste classi terapeutiche non sono disponibili o sono limitati in letteratura studi specifici sul loro uso nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione, eccetto che per il cloricromene, 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 sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

## B02 – Antiemorragici

### B02A – Antifibrinolitici

### B02AA – Aminoacidi

#### Acido aminocaproico – B02AA01

Inattivatore della plasmina. Disponibile in Italia dal 1975.

### Segnalazioni cliniche

■ *Ziliacus (1966): 4 nati sani esposti nel 1° trimestre.*

**Effetti feto-neonatali:** Sono reperibili diverse segnalazioni di gravidanze esposte nel secondo periodo della gravidanza senza effetti negativi per la madre e il neonato (Onnis et al 1983, Willoughby 1984).

**Scheda tecnica:** “È opportuno non usare il farmaco in corso di gravidanza accertata o presunta”.

### Acido tranexamico – B02AA02

Disponibile in Italia dal 1970.

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

**Effetti feto-neonatali:** Vari studi effettuati dopo il periodo embrionale non hanno riferito effetti indesiderati sullo sviluppo fetale, sul neonato e sulla gestante (Briggs et al 2002).

**Scheda tecnica:** “È opportuno non usare il farmaco in corso di gravidanza accertata o presunta”.

**Conclusioni classe B02AA:** Non sono disponibili o sono limitati gli studi disponibili in letteratura sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica 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 e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

## B02BA – Vitamina K

### Fitomenadione (vit K1) – B02BA01

### Menadiolo (vit K3) – B02BA49

Non è necessaria una supplementazione di vitamina K in gravidanza. Indicata per il trattamento della ipoprotrombinemia materna e per la prevenzione della malattia emorragica del neonato indotta da farmaci (es.: antiepilettici).

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ *Heinonen et al (1977), CPP: vit. K analizzata insieme con vit. B12 per complessivi 28 esposti nelle prime 16 settimane, 1 nato con difetti congeniti (ARR=0.8; IC95%: 0.1-5.2).*

**Effetti feto-neonatali:** Al termine di gravidanza può determinare iperbilirubinemia fetale e kernittero (Finkel 1961; Wynn 1963; Lane e Hathaway 1985) e non riduce significativamente il rischio di emorragie periventricolare (Crowther e Henderson-Smart 2001).

**Scheda tecnica:** “Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico”.

**Conclusioni:** Non esiste alcuna evidenza di una associazione tra vitamina K e aumento del rischio riproduttivo di base e in caso di avvenuta esposizione non è neppure ipotizzabile considerata 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 (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

## B02BX – Altri emostatici sistemici

### Etamsilato – B02BX01

Capillaroprotettore, antiemorragico. 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:** “gli studi nell'animale non hanno evidenziato effetti teratogeni; tuttavia non sono disponibili dati nella specie umana. Somministrato a ratte e coniglie per os durante il periodo di gravidanza, a dosi massime di 300 mg/kg/die, il farmaco è risultato privo di tossicità per le madri e privo di effetto teratogeno per i feti”.

### Carbazocromo – B02BX02

Emostatico, capillaroprotettore, derivato per ossidazione dall'adrenalina. Non ha attività simpaticomimetica, non agisce sui fattori della coagulazione, ma sulla componente vasoattiva del fenomeno emocoagulativo. Disponibile in Italia dal 1964.

### Studi di coorte senza controlli

- *Marchese e Moser (1966): 70 nati sani esposti alcuni nel 1° e altri nel 2° trimestre di gravidanza.*

**Scheda tecnica:** “Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico. Uno studio teratologico sul carbazocromo sulfonato sodico nel topo e nel ratto trattati per os con dosi fino a 3000 mg/kg e per i.p. rispettivamente con dosi fino a 1600 mg/kg e 800 mg/kg non ha evidenziato alcuna azione teratogena”.

**Conclusioni classe B02BX:** 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 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).

## B03 – Farmaci antianemici

### B03A – Preparati a base di ferro

**(Ferroso gluconato – ferroso solfato – ferroso polistirensulfonato – ferrico ossido saccarato – ferripolicondro – ferritransferrina – ferriprotinato – ferro citrato ammoniacale – ferromaltoso – sodio ferrigluconato – ferro maltoso).** Il ferro è un minerale essenziale nella dieta. Il fabbisogno durante la gravidanza aumenta in modo significativo. È raccomandata la supplementazione in gravidanza con 60-100 mg/die, da assumere preferibilmente non in associazioni multivitaminiche, perché queste determinano una diminuzione dell'assorbimento (Cunnigham et al 1989). La supplementazione riduce la prevalenza di donne con Hb bassa (<10-10.5 g/dl) ma non produce alcun effetto su esiti materni o fetali clinicamente rilevanti.

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 66 esposti per via parenterale nelle prime 16 settimane, 2 nati con difetti congeniti (ARR=0.7; IC 95%: 0.2-2.6).*

**Conclusioni:** Una supplementazione di ferro non è necessaria normalmente fino alla 20<sup>a</sup>-28<sup>a</sup> settimana di gestazione. Livelli di emoglobina diversi da quelli normali per la gravidanza richiedono ulteriori accertamenti e, se indicato, una supplementazione marziale (Royal College of Obstetrics and Gynecology 2003).

## B06AA – Enzimi

### Bromelaina – B06AA11

Enzima ad azione proteolitica diretta. Ha attività antiflogistica, antiedemigena e fibrinolitica. Disponibile in Italia dal 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:** "Usare in gravidanza solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. Tossicità fetale: assente".

### Promelasi – B06AA49

Enzima proteolitico. Disponibile in Italia dal 1987.

*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. La Promelasi è stata somministrata a ratti S.D. per via orale alle dosi di 0 (controlli) – 12,5 – 50 – 200 mg/kg/die per un periodo di 60 giorni prima dell'accoppiamento ai maschi e di 15 giorni prima dell'accoppiamento alle femmine. Alle femmine gravide è stato continuato il trattamento iniziale, che si è protratto dal 1° al 16° giorno di gravidanza. Sono stati quindi osservati anche eventuali effetti tardivi del prodotto sulla generazione F1 e sulla sua fertilità, funzione riproduttiva e gravidanza. La fertilità delle femmine gravide della generazione F0 è risultata nella norma e non è apparsa influenzata dal trattamento; non è stato osservato alcun aborto; l'esame macro e microscopico non ha svelato la presenza di malformazioni a carico di alcun feto. La crescita dei nati è risultata nella norma fino allo svezzamento. Analoghi risultati si sono osservati nei ratti della generazione F1. A coniglie gravide N.Z. White è stato somministrata la Promelasi alle dosi orali di 0 (controlli) – 12,5 – 50 – 200 mg/kg dal 6° al 18° giorno di gravidanza; il numero dei feti vivi e morti delle coniglie trattate è risultato sovrapponibile a quello dei controlli e non si sono osservate malformazioni dei feti".

### Serrapeptidasi – B06AA49

Enzima proteolitico derivato dalla Serratia. Disponibile in Italia dal 1978.

*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. Il farmaco non ha influenzato la fertilità degli animali trattati e non ha evidenziato effetti teratogeni".

**Conclusioni classe B06AA:** 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 anomalie nel 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).

