

# C – SISTEMA CARDIOVASCOLARE

## C – Sistema cardiovascolare

### C01 – Terapia cardiaca

#### C01AA – Glucosidi digitalici

##### Digitossina – C01AA04

##### Digossina – C01AA05

##### Metildigossina – C01AA08

Brevettato nel 1930.

#### **Studi di coorte retrospettivi con controlli interni**

- Rosa (1993), Michigan MSS. 34 esposti nel 1° trimestre, 1 nato con difetti maggiori, 1 atteso (RR=1.0; IC 95%: 0.0-5.6).
- Heinonen et al (1977), CPP: 52 esposti nelle prime 16 settimane, 2 nati con difetti congeniti (ARR=0.8; IC 95%: 0.2-3.3).

**Effetti fetoneonatali:** sono disponibili numerose segnalazioni di uso di digitalici in ogni fase della gravidanza, per il trattamento di patologie cardiocircolatorie della madre e del feto, senza effetti negativi per entrambi (Briggs et al 2002). È riportata in letteratura 1 morte fetale da overdose materna all'8° mese di gravidanza (Sherman e Locke 1960).

**Scheda tecnica:** "Si raccomanda cautela nell'uso del digitalico in gravidanza per evitare eventuali effetti uterotonici".

**Conclusioni classe C01AA:** Non esiste alcuna evidenza di una associazione tra glucosidi digitalici e aumento del rischio riproduttivo di base e non è neppure ipotizzabile considerati gli studi disponibili, 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). La digossina è considerato farmaco di scelta in gravidanza da ADEC, FASS, WGZ.

## C01B – Antiaritmici

### **Chinidina – C01BA01**

A dosaggi elevati ha proprietà ossitociche. Brevettato nel 1950.

#### **Segnalazioni di casi**

- *Hill e Malkasian (1979): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza*

#### **Studi di coorte retrospettivi con controlli interni**

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 17 esposti nel 1° trimestre, 1 nato con difetti maggiori, 1 atteso (RR=1.0; IC 95%: 0.0-5.6).*

**Effetti feto-neonatali:** Sono disponibili in letteratura segnalazioni di nati sani esposti nell'ultimo periodo della gravidanza (Spinnato et al 1984, Wong et al 1992, Wang et al 1995). Sono riportati in letteratura: un nato esposto con trombocitopenia (Domula et al 1977) ed un caso di epatite fulminante materna (Bourlière et al 1988).

**Scheda tecnica:** "In gravidanza dovrebbe essere impiegata soltanto in caso di effettiva necessità e sotto diretto controllo del medico".

### **Disopiramide – C01BA03**

Brevettato nel 1961.

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

#### **Segnalazioni di casi**

- *Shaxted e Milton (1979): 1 esposizione per le prime 14 settimane in gravidanza senza danni per il nato.*

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

- *Umemura et al (1981): non teratogeno nel ratto (30 mg/kg).*
- *Esaki et al (1981): non teratogeno nel coniglio (11 mg/kg).*

**Effetti feto-neonatali:** nell'ultima parte della gravidanza può determinare aumento delle contrazioni uterine, rottura della placenta e parto prematuro (Leonard et al 1978, Tadmor et al 1990, Abbi et al 1999).

**Scheda tecnica:** "Benché la disopiramide non sia risultata teratogena né embriotossica nell'animale, non essendone stata accertata la sicurezza d'impiego ed essendo pervenute segnalazioni riguar-

do ad un effetto stimolante le contrazioni uterine in donne in avanzato stato di gravidanza, è consigliabile che la somministrazione del prodotto in gravidanza venga fatta solo in caso di effettiva necessità e dopo aver attentamente valutato il rapporto rischio/beneficio. Nessun effetto teratogeno, nessuna alterazione della fertilità, nessuna tossicità peri- e post-natale è stata riscontrata nel topo, ratto e coniglio”.

### **Diidrochinidina – C01BA49**

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:** “In assenza di studi clinici condotti in gravidanza è sconsigliabile in queste condizioni”.

### **Mexiletina – C01BB02**

Brevettato nel 1967.

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

#### **Segnalazioni di casi**

- *Lownes e Ives (1987): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza.*
- *Lewis et al (1981): 1 nato sano esposto dalla 14<sup>a</sup> settimana.*

**Effetti fetoneonatali:** 1 nato esposto dalla 32<sup>a</sup> settimana senza effetti negativi (Timmis et al 1980).

**Scheda tecnica:** “Sebbene non sia mai stato riscontrato alcun danno per il feto, il farmaco dovrà essere somministrato durante la gravidanza, solo nei casi in cui venga considerato essenziale. La mexiletina cloridrato non possiede effetti né teratogeni né influenza negativamente la fertilità e lo sviluppo fetale”.

### **Propafenone – C01BC03**

Brevettato nel 1970.

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

- *Knoll (1993), ditta produttrice: 37 esposizioni (non specificato periodo assunzione): 24 nati sani, 3 nati con problemi neonatali, 3 nati con difetti congeniti (labiopalatoschisi esposto nel 2° trimestre; idrocefalo; microcefalia con mani e piedi grandi esposto anche a levotiroxina).*

**Effetti fetoneonatali:** 1 nato esposto nel 2° e 3° trimestre senza effetti negativi (Brunozzi et al 1988).

**Scheda tecnica:** "Nei primi tre mesi di gravidanza la prescrizione deve essere effettuata nei casi di riconosciuta ed effettiva necessità, sotto diretto controllo medico. Non è risultato inoltre essere né mutageno, né teratogeno".

## **Flecainide – C01BC04**

Brevettato nel 1974.

### **Segnalazioni di casi**

- *Wagner et al (1990): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza.*
- *Villanova et al (1998): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza.*
- *Poral et al (2003): 1 nato sano esposto in 13<sup>a</sup>-14<sup>a</sup> settimana.*

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

- 3M Pharmaceuticals (1990), ditta produttrice: 20 nati esposti per tutta la gravidanza: 19 sani, 1 con DIV transitorio. 15 esposizioni nel 1° trimestre: 5 aborti spontanei, 9 nati sani, 1 nato con difetto cardiaco non specificato. 27 esposizioni nel 2°-3° trimestre: 23 nati sani, 2 morti intrauterine, 1 nato con piede varo, 1 nato con deficit neurologico.

**Effetti fetoneonatali:** numerose segnalazioni di esposti dopo la 21<sup>a</sup> settimana senza effetti negativi per madre e feto (Wren e Hunter 1988, Allan et al 1990, Kofinas et al 1991, Smoleniec et al 1991, Perry et al 1991, Mills 1992, Connaughton e Jenkins 1994, van Engelen et al 1994, Kohl et al 1995, Baroffio et al 1996, Ahmed et al 1996, Amano et al 1997, Hamel et al 1997, Won et al 1998, Simpson e Sharland 1998, Edwards et al 1999, Fesslova et al 2000, Midgley e Harding 2000, Vautier-Rit et al 2000, Ebenroth et al 2001, D'Souza et al 2002, Krapp et al 2002, Oudijk et al 2003). Iperbilirubinemia elevata in esposto al termine di gravidanza (Vanderhal et al 1995), alterazioni del ritmo cardiaco (Van Gelder-Hasker et al 1995), morte fetale intrauterina (Allan et al 1990).

**Scheda tecnica:** "Poiché non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati in donne gravide e non essendone stata quindi dimostrata l'innocuità, il prodotto dovrebbe essere somministrato in gravidanza soltanto se a giudizio del medico i benefici potenziali giustificano il possibile rischio per il feto. Nei vari test sperimentali la flecainide non ha influenzato in alcun modo la fertilità o la funzionalità riproduttiva degli animali trattati. Nel ratto e nella scimmia non è stato osservato un effetto teratogeno a dosi fino a 50 e 80 mg/kg/die rispettivamente. Nel ratto è stato notato un ritardo della ossificazione sternale e vertebrale a dosaggi più elevati. In una specie di coniglio (Nuova Zelanda) la flecainide alla dose di 30 e 35 mg/kg/die ha dimostrato un effetto teratogeno (zampe a bastone, anomalie dello sterno e delle vertebre, anomalie del setto ventricolare del cuore) e embriotossico (aumento del riassorbimento). Tuttavia non è stato osservato nessun effetto simile quando la flecainide è stata somministrata fino alle dosi di 30 mg/kg/die in un'altra specie di coniglio (Olandese)".

## Amiodarone – C01BD01

Sostanza liposolubile a lenta eliminazione. La dose terapeutica (400 mg/die) determina l'assunzione di 12 mg di iodio. Lo iodio interferisce con la biosintesi degli ormoni tiroidei e dopo la 10<sup>a</sup> settimana di gestazione può causare ipotiroidismo transitorio e gozzo congenito. Per la lunga permanenza nell'organismo lo sviluppo della tiroide può essere influenzato anche in caso di assunzione precedenti alla 10<sup>a</sup> settimana. Utilizzato nel trattamento delle aritmie materne e di quelle fetali. Brevettato nel 1962.

### Segnalazioni di casi

- *Haffaiee (1983), Laurent et al (1987), de Wolf et al (1988): 3 nati con ipotiroidismo congenito esposti in varie fasi della gravidanza.*
- *Sono state segnalate nascite di 16 bambini senza problemi tiroidei esposti ad amiodarone nel 1° trimestre (Rey et al 1985, Robson et al 1985, Penn et al 1985, Strunge et al 1988, Widerhorn et al 1991, Valensise et al 1992) e nei periodi successivi (Candelpergher et al 1982, McKenna et al 1983, Pitcher et al 1983, Robson et al 1985, Wladimiroff e Steward 1985, Arnoux et al 1987, Rey et al 1987, Foster e Love 1988, Gembruch et al 1989, Flack et al 1993, Fulgencio e Hamza 1994, Tomek et al 2002).*
- *Ovadia et al (1994): 2 nati esposti per tutta la gravidanza: 1 sano e 1 con grave difetto cardiovascolare.*
- *Plomp et al (1992): 4 nati sani esposti per tutta la gravidanza e 1 nato con ipotiroidismo esposto dalla 34<sup>a</sup> settimana.*

### Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- *Matsumura et al (1992): 9 neonati sani di cui 1 presentava valori alterati di T3 e TSH, ma non segni clinici di ipotiroidismo, normalizzati a 1 mese di vita. Nessuno dei 9 studiati presentava alterazioni del T3 e TSH a 3, 6, 9, 12 mesi di vita.*
- *Magee et al (1995): 11 nati esposti di cui 6 esposti anche a betabloccanti. 1 nato con ipo ed 1 con ipertiroidismo; 4 piccoli per età gestazione; 1 nato esposto anche a propranololo e chinidina nel 1° trimestre, con difetto congenito (nistagmo e tremori del capo); 1 nato esposto anche ad atenololo e fenossibenzamide dalla 20<sup>a</sup> settimana con ipotonia, ipertelorismo e micrognatia.*

**Effetti fetoneonatali:** bradicardia in esposti nel 2°-3° trimestre (Rey et al 1985, Robson et al 1985).

**Scheda tecnica:** "In gravidanza, salvo casi eccezionali, il farmaco non va somministrato a causa dei potenziali effetti negativi sulla tiroide del feto. Teratogenesi: indagini effettuate nel ratto e nel coniglio (dose 100 mg/kg/die) non hanno evidenziato segni di tossicità fetale".

**Conclusioni:** I dati disponibili in letteratura e le caratteristiche chimiche della sostanza, indicano una possibile associazione tra uso di amiodarone in gravidanza e ipotiroidismo/gozzo congenito o ipertiroidismo, alterazioni attribuibili allo

iodio contenuto nella sostanza. Gli ioduri possono alterare la funzionalità tiroidea fetale dopo la 10<sup>a</sup> settimana di gestazione, (12<sup>a</sup>-14<sup>a</sup> settimana) quando inizia la captazione di iodio da parte della tiroide fetale (Hobel 1980). La lunga emivita del farmaco (15-58 giorni) può influenzare lo sviluppo tiroideo anche in caso di assunzione prima di tale periodo. Una disfunzione tiroidea può essere ipotizzata nel 2° trimestre di gravidanza in base al ritardo di maturazione ossea (De Wolf et al 1988). I neonati esposti ad amiodarone devono essere sottoposti a controllo della funzionalità tiroidea.

**Conclusioni classe C01B:** Non esiste alcuna evidenza di una associazione tra antiaritmici (ad esclusione dell'amiodarone che merita una valutazione separata) e aumento del rischio riproduttivo di base, ed in caso di avvenuta esposizione non è neppure ipotizzabile considerati gli studi disponibili per alcune sostanze della classe, la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e la sostanziale assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

## C01C – Stimolanti cardiaci, esclusi i glucosidi cardiaci

### C01CA – Adrenergici e dopaminergici

Dosaggi elevati di amine simpaticomimetiche dotate di effetto alfa, anche per uso locale, possono determinare effetti sistemici, risultanti in costrizioni dei vasi uterini con conseguente ipoperfusione uterina. I simpaticomimetici con azione sui beta-2-recettori, possono avere un'azione inibitrice sulla muscolatura uterina.

#### **Etilefrina – C01CA01**

Brevettato nel 1929.

*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:** "Poiché il farmaco può causare ipossia fetale, non somministrare negli ultimi 3 mesi di gravidanza; nei mesi precedenti il farmaco può essere assunto solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico. Il farmaco non possiede inoltre effetti teratogeni, né influenza negativamente la fertilità".

### **Oxedrina – C01CA08**

Brevettato nel 1929.

*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 efedrina e inoltre “Studi effettuati in ratti femmina gravide hanno documentato che il farmaco non ha alcuna influenza sul decorso della gravidanza e sul normale sviluppo intrauterino dei feti. Non ha inoltre dato luogo ad effetti embriotossici o teratogeni”.

### **Ibopamina – C01CA16**

Brevettato nel 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 essendone stata stabilita la sicurezza d'impiego, il prodotto non va utilizzato in gravidanza e durante l'allattamento. Il farmaco non è risultato teratogeno. Il ritmo di crescita dei neonati da madri trattate è risultato uguale a quello dei controlli”.

### **Midodrina – C01CA17**

Brevettato nel 1964.

*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 prodotto può essere impiegato in gravidanza solo in condizioni di assoluta ed accertata necessità. Inoltre non influisce sulla fertilità, gestazione e sullo sviluppo fetale e neonatale; non esercita infine effetti teratogeni”.

### **Adrenalina (Epinefrina) – C01CA24**

Sostanza presente naturalmente nell'organismo. Brevettato nel 1903.

#### **Segnalazioni di casi**

- *Hernandez et al (1980): 1 nato prematuro sano esposto dalla 1<sup>a</sup> alla 13<sup>a</sup> settimana a cromoglicato e adrenalina.*

#### **Studi di coorte retrospettivi con controlli interni**

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 35 esposti nel 1° trimestre, nessun nato con difetti maggiori, 1.5 attesi. (RR=0.0; IC 95%: 0.0-2.5).*

**Studi di coorte prospettici con controlli interni**

→ *Heinonen et al (1977), CPP: 189 esposti nelle prime 16 settimane, 14 nati con difetti congeniti (ARR=1.6; IC 95%: 1.0-2.7).*

**Effetti feto-neonatali:** Può determinare vasocostrizione uteroplacentare con conseguente ipossia fetale e contrazione tetanica della muscolatura uterina. Nell'ultimo periodo della gravidanza può inibire il tono e la contrazione uterina. È riportato un nato esposto alla 28<sup>a</sup> settimana, con diminuzione movimenti fetali, emorragia intracranica alla nascita, deceduto in 4<sup>a</sup> giornata (Entman e Moise 1984).

**Scheda tecnica:** "Non essendoci dati clinici controllati nella donna in gravidanza il prodotto dovrà essere utilizzato, durante la gravidanza, solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi verso il feto".

**Conclusioni:** Non è considerato teratogeno nell'uomo da vari autori (Nishimura e Tanimura 1976, Shepard 1983, Perry e Kambam 1990). Viene considerato farmaco di scelta in gravidanza da ADEC, FASS, WGZ.

**Conclusioni classe C01CA:** Non esiste alcuna evidenza di una associazione tra sostanze appartenenti a questa classe terapeutica e aumento del rischio riproduttivo di base e non è neppure ipotizzabile considerati gli studi disponibili per alcune sostanze della classe, 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).

## C01D – Vasodilatatori usati nelle malattie cardiache

### C01DA – Nitrati organici

#### **Nitroglicerina – C01DA02**

Nitrato organico. Utilizzata anche come tocolitico di breve azione al momento del parto. Disponibile in Italia dal 1984.

**Studi di coorte prospettici con controlli interni**

→ *Heinonen et al (1977), CPP: la sostanza è stata considerata insieme con altri vasodilatatori per complessive 15 esposizioni di cui 7 a nitroglicerina nelle prime 16 settimane, 2 nati con difetti congeniti (ARR per l'intera classe dei vasodilatatori = 2.6; IC95%: 0.7-9.6).*

**Effetti fetoneonatali:** È stata utilizzata dopo il 1° trimestre nel trattamento dell'infarto, dell'ipertensione gravidica e della preeclampsia (Cotton et al 1986a, Longmire et al 1991, Ottman e Gall 1993, Sheikh e Harper 1993, Sanchez-Ramos et al 1994, Grunewald et al 1995, Facchinetti et al 1996) con buoni risultati, in alcuni casi si è avuta decelerazione e bradicardia fetale (Cotton et al 1986b).

**Scheda tecnica:** "Per motivi di precauzione durante i primi 3 mesi di gravidanza, il prodotto andrà utilizzato soltanto dietro espresso parere del medico. La nitroglicerina non induce modificazioni della fertilità, dell'accoppiamento e alla riproduzione dei ratti albinos maschi e femmine".

### **Pentaeritritile tetranitrato – C01DA05**

Nitrato organico. Brevettato nel 1943.

#### **Studi di coorte prospettici con controlli interni**

➔ *Heinonen et al (1977), CPP: la sostanza è stata considerata insieme con altri vasodilatatori per complessive 15 esposizioni di cui 3 a pentaeritritile nelle prime 16 settimane, 3 nati con difetti congeniti (ARR per l'intera classe dei vasodilatatori = 2.6; IC 95%: 0.7-9.6).*

### **Isosorbide dinitrato – C01DA08**

### **Isosorbide mononitrato – C01DA14**

Nitrato organico. Brevettato nel 1939.

*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 solo nei casi di effettiva necessità sotto diretto controllo del medico. Teratogenesi e tossicità fetale: Ratto per os dal 6° al 15° giorno di gestazione: 100, 200, 400 mg/kg; coniglio per os dal 6° al 18° giorno di gestazione: 100, 200, 400 mg/kg. Risultati finali riferiti ai feti: solo al dosaggio superiore è stata osservata modesta riduzione del peso corporeo. Influenza sulla fertilità e funzione riproduttiva: Ratto per os: 100, 200, 400 mg/kg. Al dosaggio più alto è stato osservato un modico aumento dei punti di riassorbimento e alcuni casi di collasso. Tossicità peri e post-natale: Ratto per os: 100, 200, 400 mg/kg dal 15° giorno di gestazione al 21° giorno dopo il parto. Al dosaggio più alto si è osservata una riduzione del peso dei nati".

### **Tenitramina – C01DA38**

Nitrato organico. 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 prodotto va somministrato solo nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. Nel topo, ratto, coniglio (dosi 0,5 mg/kg/die) la tenitramina non determina lesioni tossiche fetali, né particolari rilievi riguardanti la fecondità, la vitalità e le caratteristiche morfologiche di feti e neonati".

### **Eptaminolo – C01DX08**

Brevettato nel 1947.

*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 prodotto va somministrato solo nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. Nel topo, ratto, coniglio (dosi 0,5 mg/kg/die) la tenitramina non determina lesioni tossiche fetali, né particolari rilievi riguardanti la fecondità, la vitalità e le caratteristiche morfologiche di feti e neonati".

### **Trapidil – C01DX11**

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:** "Non è consigliabile l'uso in gravidanza accertata o presunta. Negli studi effettuati il trapidil si è dimostrato privo di effetti tossici diretti sulla fertilità e sulla funzione riproduttiva, sull'organogenesi e sullo sviluppo peri-postnatale nel ratto e nel coniglio".

**Conclusioni classe C01D:** Non esiste alcuna evidenza di una associazione tra sostanze appartenenti a questa classe terapeutica ed un aumento del rischio riproduttivo di base non peraltro ipotizzabile considerati gli studi disponibili per alcune sostanze della classe, 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).

## **C01EB – Altri preparati cardiaci**

### **Fosfocreatina – C01EB06**

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:** "Il prodotto non è controindicato. Il prodotto non presenta effetti teratogeni".

### **Fruttosio 1,6-difosfato – C01EB07**

*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 prodotto è stato usato in donne al terzo trimestre di gravidanza senza reazioni avverse osservabili. Gli studi di teratogenesi nel coniglio con dosi di 100 mg/kg o 200 mg/kg per via endovenosa non hanno mostrato patologie nel decorso della gestazione né malformazioni nei feti".

### **Ubidecarenone – C01EB09**

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:** "Anche se gli studi teratologici condotti con Ubidecarenone 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 e sotto il diretto controllo del medico. Le ricerche sperimentali di tossicità hanno dimostrato che l'Ubidecarenone somministrato nel ratto e nel coniglio a dosaggi di 100-200-400 mg/kg/die, non modifica in alcun modo la fertilità ed il ciclo produttivo, non danneggia lo svolgersi della gravidanza, non induce effetti nocivi sulla gestante, permette un normale travaglio e l'espletamento di parti eutocici, non comporta danni in periodo peri e post-natale, non ha attività teratogena, non ha attività mutagena".

### **Adenosina – C01EB10**

Nucleoside purifico. Sostanza presente naturalmente nell'organismo nell'RNA.

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

**Effetti feto-neonatali:** utilizzato per il trattamento della tachicardia sopraventricolare materna o fetale in ogni fase della gravidanza senza effetti negativi per madre o feto (Briggs et al 2002).

### **Trimetazidina – C01EB15**

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:** "Benché gli studi sugli animali non abbiano dimostrato effetti embriotossici o teratogeni, il prodotto è controindicato in gravidanza".

**Conclusioni classe C01EB:** Non esiste alcuna evidenza di una associazione tra sostanze appartenenti a questa classe terapeutica ed un aumento del rischio riproduttivo di base. In caso di avvenuta esposizione, non è neppure ipotizzabile, considerati gli studi disponibili per alcune sostanze della classe, 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).

## C02 – Antipertensivi

### C02A – Sostanze adrenergiche ad azione centrale

#### Metildopa – C02AB01 – C02AB02

Brevettata nel 1953.

#### Segnalazioni di casi

- *Ylikorkala (1975):* 1 nato con difetti multipli (atresia esofagea, fistola tracheale, cardiopatia, ipospadia, agenesia renale sinistra) esposto anche a clomifene nel 1° trimestre di gravidanza.
- *Rosa et al (1987):* 1 nato esposto a minoxidil, metildopa, idralazina, furosemide e fenobarbital con trasposizione dei grossi vasi e stenosi della polmonare.

#### Studi di coorte senza controlli

- *Gallery et al (1985):* 87 esposizioni a metildopa (8 dal 1° trimestre), 96 a oxprenololo (9 dal 1° trimestre). Non difetti congeniti nei nati, 1 morte intrauterina tra gli esposti a oxprenololo, 4 morti neonatali tra gli esposti a metildopa.

#### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS:* 242 esposti nel 1° trimestre, 11 nati con difetti maggiori, 10 attesi (RR=1.1; IC 95%: 0.5-2.0).

#### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP:* 1 nato esposto nelle prime 16 settimane, sano.

**Effetti feto-neonatali:** diminuzione della circonferenza cranica in esposti dopo il 1° trimestre (Moar et al 1978, Myerscough 1980) e diminuzione di 4-5 mg Hg nella pressione (Whitelaw 1981), morte neonatale (Gallery et al 1979) non effetti indesiderati in 75 nati esposti (Torley et al 1981, Williams et al 1983). È riferito 1 nato con difetti multipli (oligodramnios, ridotto accrescimento intrauterino, anuria postnatale, ipocalvaria, contrattura articolari) esposto dopo il 1° trimestre anche a captopril e furosemide (Rothberg e Lorenz 1984). 1157 esposizioni in vari periodi della gravidanza senza effetti negativi sul feto. (Briggs et al 2001).

**Scheda tecnica:** “il prodotto è stato utilizzato nel trattamento dell’ipertensione in gravidanza, sotto stretta sorveglianza medica e supervisione ostetrica. Non si sono avute prove che il prodotto provochi anomalie fetali o danneggi il neonato. Dagli studi sulla riproduzione condotti con metildopa in 3 generazioni successive di topi e in due generazioni successive di ratti, come pure dagli studi teratogenici condotti nei conigli, non sono emersi effetti secondari”.

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

## C02AC – Agonisti dei recettori dell’imidazolina

### Clonidina – C02AC01

Brevettato nel 1961.

#### Segnalazioni di casi

- *Stoll (1979): 1 nato esposto nel 1° trimestre con malformazioni multiple.*

#### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- *Huisjes et al (1986): 22 bambini di età compresa tra i 4 anni e 9 mesi e i 7 anni e 9 mesi esposti in gravidanza. 22 controlli non esposti. Non differenze per circonferenza cranica, problemi neurologici, attitudini scolastica, problemi comportamentali (eccetto un aumento di iperattività e disturbi del sonno nel gruppo in studio).*
- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 59 esposti nel 1° trimestre, 3 nati con difetti maggiori, 3 attesi (RR=1.1; IC 95%: 0.5-2.0).*

**Effetti feto-neonatali:** sono riportate 85 esposizioni dopo la 23<sup>a</sup> settimana fino al parto senza effetti negativi per madre o neonato (Turnbull e Ahmed 1970, Johnston e Aickin 1971, Pietropaolo et al 1972, Leighton e Tighe 1974, Harvarth et al 1985, Hartikainen-Sorri et al 1987), disturbi comportamentali: iperattività, insonnia, in esposti al termine di gravidanza (Huisjes 1986), ipertensione transitoria per 3 giorni in esposto al termine di gravidanza (Boutry et al 1988).

**Scheda tecnica:** “Finora non vi sono dati sperimentali circa l’uso del prodotto durante la gravidanza. Dopo molti anni di esperienza con il principio attivo del prodotto, non sono stati riscontrati effetti indesiderabili o dannosi in donne in stato di gravidanza. Non è stato evidenziato alcun potenziale teratogeno nel topo, nel ratto e nel coniglio”

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

## C02C – Sostanze adrenergiche ad azione periferica

### C02CA – Bloccanti dei recettori alfa-adrenergici

#### Doxazosin – C02CA04

Disponibile in Italia dal 1989.

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

#### Studi su animali di laboratorio

- *Horimoto e Ohtsuki (1990): non teratogeno nel ratto (fino a 120 mg/kg per os) e nel coniglio (fino a 100 mg/kg per os).*

**Scheda tecnica:** “La sperimentazione nell’animale non ha evidenziato effetti teratogeni del farmaco, anche se sono state osservate riduzione della sopravvivenza fetale a dosaggi di circa 300 volte la dose massima raccomandata per l’uomo. Inoltre, è stato osservato che doxazosin si accumula nel latte materno. In gravidanza la sicurezza d’uso del doxazosin non è stata dimostrata dal punto di vista clinico. Pertanto il prodotto va somministrato solo quando, a giudizio del medico, i potenziali benefici superano i rischi possibili”.

#### Terazosina – C02CA49 – G04CA03

Disponibile in Italia dal 1989.

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

#### Studi su animali di laboratorio

- *Solvetti (1990): non teratogeno nel ratto, nel coniglio (165-1330 volte la dose terapeutica massima per os). Nel ratto a 480 mg/kg/die (1330 volte la dose massima umana) si sono verificati riassorbimenti fetali.*

**Scheda tecnica:** “Il prodotto non si è dimostrato teratogeno né embriotossico tuttavia, non essendo ancora stabilita la sicurezza di impiego, non va somministrato in gravidanza”.

**Conclusioni classe C02CA:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica nella gravidanza umana. 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).

## C02D – Sostanze ad azione sulla muscolatura liscia arteriolare

### Cadralazina – C02DB04

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:** “Benché la sperimentazione biologica non abbia evidenziato alcuna attività teratogena, nelle donne in stato di gravidanza la cadralazina va somministrata solo in caso di effettiva necessità, sotto il controllo del medico”.

**Conclusioni:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso di cadralazina 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 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).

### Minoxidil – C02DC01 – D11AX01

Derivato pirimidinico. Brevettato nel 1965.

#### Segnalazioni di casi

- *Valdivieso et al (1985): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza.*
- *Kaler et al (1987): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con ipertricosi, onfalocoele, DIV, dismorfismi facciali (ipoplasia nasale, micrognatia), testicoli ritenuti, clinodattilia del 5° dito, esposto per tutta la gravidanza a minoxidil, captopril e propranololo per ipertensione maligna materna. L'ipertricosi risultò transitoria al follow-up.*

- *Rosa et al (1987): 1 nato di 32 settimane, esposto per tutta la gravidanza a minoxidil, metildopa, idralazina, furosemide e fenobarbital, morto per trasposizione grossi vasi e stenosi polmonare. 1 nato sano con ipertricosi (diminuita dopo i primi due mesi di osservazione) esposto per tutta la gravidanza a minoxidil, metoprololo e prazosin.*
- *Veyrac et al (1995): 1 nato con ipertricosi esposto per gran parte della gravidanza ad applicazione topica di minoxidil.*
- *Rojansky et al (2002): 1 feto con sindrome da regressione caudale (aplasia tratto sacrale colonna vertebrale e agenesia renale) esposto per tutta la gravidanza a lozione per capelli a base di minoxidil e nel 1° trimestre a trimetoprim + sulfametossazolo.*
- *Smorlesi et al (2003): 1 feto con alterazioni diffuse del cervello (emorragie intracerebrali, aree multiple di necrosi, aree di demielinizzazione), ipertrofia cardiaca con stenosi subaortica, mesentere comune e colon sigmoide allungato esposto per tutta la gravidanza a lozione per capelli al 2% a base di minoxidil a giorni alterni.*

**Scheda tecnica:** “La sicurezza d’impiego del prodotto nelle donne in gravidanza non è stata ancora chiarita. Studi sugli animali non hanno comunque dimostrato alcun effetto teratogeno. In caso di gravidanza va pertanto valutato il rapporto rischio-beneficio”.

**Conclusioni:** In letteratura sono disponibili solo alcune segnalazioni di nati con ipertricosi isolata e/o altri difetti congeniti. L’ipertricosi è attribuibile al farmaco perché si tratta di un effetto secondario del minoxidil, sfruttato per il trattamento locale della calvizie ipocratica (Price 1999). L’applicazione topica ha un effetto farmacologico sistemico (Leenen et al 1988) e può attraversare la placenta a concentrazioni tossicologicamente tali da produrre un effetto sul feto. È impossibile esprimersi su un nesso di causa effetto anche per le altre malformazioni riportate. L’unica in comune tra i 7 casi è una cardiopatia congenita.

## C02K – Altri antipertensivi

### Diidroergotossina – C02KA49 – C04AE01

Miscela di derivati semisintetici degli alcaloidi naturali: diidroergocornina, diidroergocristina e diidroergocriptina. Gli alcaloidi diidrogenati non hanno attività utero tonica, come gli alcaloidi naturali, ma tocolitica da probabile stimolo dei beta recettori uterini. Brevettato nel 1940.

*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:** “Dai dati sperimentali di teratogenesi e sulla riproduzione e dai dati clinici non sono mai emersi elementi che consiglino particolari precauzioni”.

### **Ketanserina – C02KD01**

Antagonista della serotonina. 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:** "Nell'animale da esperimento non sono state evidenziate alterazioni della fertilità né effetti embriotossici primari o potenziale teratogenico. Il farmaco ha evidenziato la mancanza di effetti tossici sul prodotto del concepimento, quando viene usato durante il parto di donne eclamptiche o pre-eclamptiche. Il farmaco non deve comunque essere usato in gravidanza".

**Conclusioni della classe C02K:** 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 del prodotto, ma non reperibile nelle banche dati).

### **Reserpina – C02LA01**

Brevettato nel 1953.

#### **Segnalazioni di casi**

- *Pauli e Petersen (1986): 1 nato con difetti craniofacciali, addominali e del SNC esposto i primi 6 mesi di gravidanza.*

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

- *Sobel (1960): 15 esposizioni (periodo non specificato): tutti nati sani tranne 1 nato morto e 2 gemelli con cisti polmonari congenite.*

#### **Studi di coorte retrospettivi con controlli interni**

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 15 esposti nel 1° trimestre, nessun nato con difetti maggiori, 1 atteso (RR=0.0; IC 95%: 0.0-3.7).*

#### **Studi di coorte prospettici con controlli interni**

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 48 esposti nelle prime 16 settimane, 4 nati con difetti congeniti (ARR=1.7; IC 95%: 0.7-4.4).*
- ➔ *Czeizel (1988), Hungarian CCSCA: 60 gravidanze esposte (periodo non specificato). Non aumento di difetti congeniti rispetto al gruppo di 9892 controlli*

**Effetti fetoneonatali:** L'esposizione a termine di gravidanza può determinare ostruzione nasale, letargia, ipotensione, bradicardia, depressione respiratoria neonatali (Budnick et al 1955).

**Conclusioni:** Non esiste alcuna evidenza di una associazione tra reserpina e aumento del rischio riproduttivo di base, ed in caso di avvenuta esposizione 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 del prodotto, ma non reperibile nelle banche dati).

## C03 – Diuretici

Sono farmaci che aumentano la velocità del flusso urinario agendo a vari livelli: tubulo prossimale (inibitori dell'anidraasi carbonica e osmotici), ansa di Henle (osmotici), tratto ascendente dell'ansa (inibitori del symporter  $\text{Na}^+\text{-K}^+ \text{- 2Cl}^-$ ), tubulo contorto distale (tiazidici, similtiazidici), tubulo distale finale e dotto collettore (risparmiatori di potassio, antagonisti aldosterone).

### Studi caso-controllo aspecifici

→ Nelson e Forfar (1971): 458 nati con difetti congeniti (175 maggiori e 283 minori), 911 controlli sani. 2 nati con difetti congeniti esposti nel 1° trimestre a diuretici, (di cui 1 maggiore) 2 controlli sani esposti (OR=2.0; IC95%: 0.1–27.6)

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

→ Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: Casi = 5.015 nati con difetti cardiovascolari, controlli: 577 730 nati in totale (OR per esposizione a diuretici nel 1° trimestre = 2.3; IC 95%: 1.6-11.7).

## C03A – Diuretici ad azione diuretica minore, tiazidi

### C03AA – Tiazidi, non associate

#### Idroclorotiazide – C03AA03 – C03EA01

Disponibile in Italia dal 1958.

#### Segnalazioni di casi

■ Robson et al (1985): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza ad amiloride, idroclorotiazide, amiodarone.

**Studi di coorte retrospettivi con controlli interni**

→ Rosa (1993), Michigan MSS: 567 esposti nel 1° trimestre, 24 nati con difetti maggiori, 22 attesi, (RR=1.1; IC 95%: 0.7-1.6).

**Studi di coorte prospettici con controlli interni**

→ Heinonen et al (1977), CPP: 107 esposti nelle prime 16 settimane, 7 nati con difetti congeniti (ARR=1.4; IC 95%: 0.7-2.8).

**Effetti fetoneonatali:** Nell'ultimo periodo della gravidanza i tiazidici possono determinare ipoglicemia neonatale secondaria ad iperglicemia materna (Senior et al 1976), trombocitopenia (Menzies 1964, Harley et al 1964, Rodriguez et al 1964, Leikin 1964, Prescott 1964, Cuadros e Tatum 1964, Jones e Reed 1965, Finnerty e Bepko 1966, Kraus et al 1966, Gray 1968, Karpatkin et al 1972), squilibri elettrolitici (iponatriemia e ipokaliemia) (Pritchard e Walley 1961, Alstatt 1965, Anderson e Hanson 1974), anemia emolitica (Harley et al 1964), pancreatite emorragica acuta (Minkowitz et al 1964).

**Scheda tecnica:** "L'idroclorotiazide, come altri diuretici tiazidici, può ridurre il volume plasmatico e l'apporto sanguigno ad utero e placenta. Poiché i tiazidici attraversano la barriera placentare con il rischio potenziale di riscontrare nel neonato ittero o altri effetti collaterali osservati nell'adulto, durante la gravidanza, specialmente nei primi tre mesi, il prodotto dovrebbe essere impiegato solo in caso di effettiva necessità e per periodi di tempo limitati".

**Conclusioni:** Non esiste alcuna evidenza di una associazione tra assunzione di idroclorotiazide in gravidanza e aumento del rischio riproduttivo di base. 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), tale associazione non è ipotizzabile. Nell'ultimo periodo della gravidanza i tiazidici possono determinare ipoglicemia neonatale secondaria ad iperglicemia materna, trombocitopenia, squilibri elettrolitici, anemia emolitica, pancreatite emorragica acuta.

**C03B – Diuretici ad azione diuretica minore, escluse le tiazidi****C03BA – Sulfonamidi, non associate****Clortalidone – C03BA04**

Brevettato nel 1962.

**Studi di coorte retrospettivi con controlli interni**

➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 48 esposti nel 1° trimestre, 2 nati con difetti maggiori, 2 attesi (RR=1.0; IC 95%: 0.1-3.6).

**Scheda tecnica:** "Il clortalidone, come altri diuretici, può ridurre il volume plasmatico e l'irrorazione sanguigna in utero e placenta. Nelle donne in stato di gravidanza, specialmente nei primi tre mesi, il prodotto va somministrato soltanto in caso di effettiva necessità. Si ritiene il prodotto esente da potenziale teratogeno nel ratto e nel coniglio".

**Metolazone – C03BA08**

Brevettato nel 1966.

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

**Studi su animali di laboratorio**

■ Nakajima et al (1978 a, b): dilatazione delle pelvi urinarie nel ratto (2 mg/kg/die: 25 volte la dose terapeutica umana); non teratogeno nel coniglio (10 mg/kg).

**Scheda tecnica:** non reperibile.

**Xipamide – C03BA10**

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:** "Farmaci correlati alla xipamide attraversano la barriera placentare e compaiono nel latte materno, con il rischio potenziale di riscontrare nel neonato ittero o altri effetti collaterali osservati nell'adulto. Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico".

**Indapamide – C03BA11**

Brevettato nel 1971.

**Studi di coorte retrospettivi con controlli interni**

➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 46 esposti nel 1° trimestre, 3 nati con difetti maggiori, 2 attesi (RR=1.5; IC 95%: 0.3-4.4).

**Scheda tecnica:** "Sebbene gli studi sugli animali di laboratorio non abbiano messo in evidenza effetti teratogeni, l'impiego dell'indapamide è sconsigliato durante la gravidanza. Le prove di tossicità fetale e di teratogenesi eseguite nel ratto e nel coniglio sono risultate negative".

### **Fenquizone – C03BA13**

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

**Conclusioni classe C03BA:** Per alcune sostanze appartenenti a questa classe terapeutica non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso nella gravidanza umana, altre sono state più o meno ampiamente studiate. 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), non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base.

## **C03C – Diuretici ad azione diuretica maggiore**

### **C03CA – Sulfonamidi, non associate**

#### **Furosemide – C03CA01 – C03EB01**

Brevettato nel 1962.

#### **Studi di coorte retrospettivi con controlli interni**

→ Rosa (1993), Michigan MSS: 350 esposti nel 1° trimestre, 18 nati con difetti maggiori, 15 attesi (RR=1.2; IC 95%: 0.7-1.9).

**Effetti feto-neonatali:** utilizzata dopo il 1° trimestre per edema, ipertensione e tossemia gravidica non ha determinato effetti negativi nel feto e/o neonato (Briggs et al 2002).

**Scheda tecnica:** "In gravidanza presunta od accertata la furosemide non deve essere somministrata".

#### **Piretanide – C03CA03**

Brevettato nel 1977.

*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:** "Nel 1° trimestre di gravidanza è opportuno limitare l'impiego del farmaco ai casi di effettiva necessità, benché la Piretanide sia risultata priva di effetto teratogeno dagli studi specifici condotti su varie specie animali. Le ricerche specifiche sulla teratogenesi dimostrano che la Piretanide non esplica effetto teratogeno ed embriotossici".

### **Torasemide – C03CA04**

Disponibile in Italia dal 1993.

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

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

■ *Ohta et al (1994): anomalie costali nel ratto (30 mg/kg/die).*

**Scheda tecnica:** "Non usare durante la gravidanza. Studi sulla riproduzione non hanno fornito evidenze di tossicità teratogena peri- e post-natale o di effetti sulla fertilità specifici per la sostanza".

## **C03CC – Derivati dell'acido arilossiacetico**

### **Acido etacrinico – C03CC01**

Brevettato nel 1962.

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

#### **Segnalazioni di casi**

■ *Jones (1973): un caso di sordità completa in madre e figlio esposto a trattamento alla 28ª settimana di gravidanza con complessivi 4-5 g di kanamicina ed acido etacrinico.*

**Scheda tecnica:** "Il prodotto è controindicato sia nelle gestanti che nelle donne che allattano. Tossicità fetale: L'acido etacrinico somministrato per os durante il periodo di gravidanza al coniglio alla dose di 4 mg/kg ha provocato una diminuzione del numero dei nati vivi, ma l'assenza di malformazioni fetali".

## **C03CX – Altri diuretici ad azione maggiore**

### **Etozolina – C03CX01**

Brevettato nel 1961.

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:** "Mancando risultati che ne documentino l'innocuità, l'uso del prodotto è controindicato in gravidanza. L'etozolina non determina effetti nocivi sugli animali gravidi, né influenza negativamente la gestazione, lo sviluppo embrio-fetale e il ciclo riproduttivo".

**Conclusioni classi C03CA-CC-CX:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica nella gravidanza umana. 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).

## C03D – Farmaci risparmiatori di potassio

### C03DA – Antagonisti dell'aldosterone

#### Spironolattone – C03DA01 – C03EB01

Ha effetti antiandrogenici nell'uomo. Brevettato nel 1961.

#### Studi su animali di laboratorio

■ *Messina et al (1979): femminizzazione dei feti maschi di ratto.*

#### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ *Rosa (1993), Michigan MSS: 31 esposti nel 1° trimestre, 2 nati con difetti maggiori, 9 attesi (RR=0.2; IC 95%: 0.0-0.8).*

**Scheda tecnica:** "Nelle donne in gravidanza presunta o accertata, l'impiego del prodotto richiede che i potenziali effetti terapeutici siano valutati in rapporto a possibili rischi per la madre e il feto. La tossicità fetale dello spironolattone valutata nel topo trattato per via i.g., indica che il farmaco non è dotato di attività teratogena".

#### Canrenoato di potassio – C03DA02 – C03EA14

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. Studi eseguiti su ratti e conigli hanno dimostrato che il farmaco non è mutageno né teratogeno".

### **Canrenone – C03DA03**

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:** "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di riconosciuta ed elettiva indicazione, sotto il diretto controllo del medico".

### **Amiloride – C03DB01**

Inibisce i canali per il sodio nell'epitelio renale. Brevettato nel 1967.

#### **Segnalazioni di casi**

- *Duminy e Burger (1981): 1 feto con difetto degli arti e del cranio (IVG) esposto nel 1° trimestre a propranololo, amiloride e captopril.*
- *Almeida e Spinnato (1989), Robson et al (1985): 2 nati sani esposti per tutta la gravidanza.*

#### **Studi di coorte retrospettivi con controlli interni**

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 28 esposti nel 1° trimestre, 2 nati con difetti maggiori, 1 atteso (RR=2.0; IC 95%: 0.2-7.2).*

**Scheda tecnica:** "Poiché l'esperienza clinica è limitata, il prodotto non è consigliato per l'impiego in gravidanza. I tiazidici attraversano la barriera placentare e compaiono nel sangue del cordone ombelicale. Di conseguenza, nel caso di somministrazione del prodotto durante una gravidanza reale o presunta, bisogna valutare i potenziali benefici del farmaco in paragone con i possibili rischi per il feto. Questi rischi includono ittero fetale o neonatale, trombocitopenia ed eventuali altri effetti secondari che si sono manifestati nell'adulto. Non è consigliato l'uso routinario di diuretici in donne sane in stato di gravidanza con e senza edema di lieve entità. Sono stati condotti studi di teratologia con associazioni di amiloride cloridrato e idroclorotiazide nei conigli e topi a dosi fino a 25 volte la dose giornaliera massima impiegata per l'uomo; non si sono rilevati danni al feto".

### **Triamterene – C03DB02 – C03EB01**

Inibisce i canali per il sodio nell'epitelio renale. Blando antagonista dell'acido folico. Brevettato nel 1963.

#### **Studi di coorte prospettici con controlli interni**

➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 5 nati esposti nelle prime 16 settimane tutti sani.*

**Studi di coorte retrospettivi con controlli interni**

→ Rosa (1993), Michigan MSS: 318 esposti nel 1° trimestre, 15 nati con difetti maggiori, 13 attesi (RR=1.1; IC 95%: 0.6-1.9).

**Scheda tecnica:** “Non somministrare il medicamento in gravidanza se non in caso di assoluta necessità, e sotto il diretto controllo del medico. Prove di tossicità fetale nel ratto e di teratogenesi nel ratto e nel coniglio non hanno evidenziato effetti embriotossici o malformativo”.

## C03E – Diuretici e farmaci risparmiatori di potassio in associazione

### **Butizide – C03EA14 – C02LB01**

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:** “I tiazidici attraversano la barriera placentare, pertanto si raccomanda che l'uso del prodotto in gravidanza sia fatto solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico, valutando con cura i potenziali benefici in rapporto con i possibili rischi per la madre ed il feto è privo di effetto teratogeno (ratto e coniglio os)”.

**Conclusioni classe C03D-C03E:** Per alcune sostanze appartenenti a questa classe terapeutica non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso nella gravidanza umana, altre sono state più o meno ampiamente studiate. 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), non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base.

## C04A – Vasodilatatori periferici

### C04AD – Derivati purinici

#### **Xantinolo nicotinato – C04AD02**

Brevettato nel 1960.

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

### Studi su animali di laboratorio

- *Taniguchi et al (1974): non teratogeno nel ratto (10 000 mg/kg per os; 1250 mg/kg sottocute) e nel topo (5000 mg/kg per os; 1250 mg/kg sottocute).*

**Scheda tecnica:** "Nelle donne in stato di gravidanza la sostanza va somministrata nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. Studi condotti su ratti, topi e scimmie (macaco mulatto) non hanno evidenziato fenomeni di teratogenicità e di tossicità fetale da parte dello xantina nicotinato".

### **Pentoxifillina – C04AD03**

Xantina sintetica. Aumenta la motilità degli spermatozoi (Shen et al 1991). Brevettato nel 1969.

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 34 esposti nel 1° trimestre, 5 nati con difetti maggiori, 1 atteso (RR=5.0; IC 95%: 1.6-11.7).*

**Scheda tecnica:** "Sebbene in esperimenti su animali non sia stata evidenziata alcuna indicazione di possibili effetti teratogeni del preparato, tuttavia, come per tutti i farmaci, si raccomanda di non usare il prodotto durante la gravidanza".

## **C04AE – Alcaloidi della segale cornuta**

### **Nicergolina – C04AE02**

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:** "Benché negli studi tossicologici la nicergolina non abbia dimostrato alcuna attività teratogena, nelle donne in stato di gravidanza il prodotto deve essere somministrato in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico. La nicergolina è inoltre priva di tossicità embriofetale e di effetto teratogeno".

### **Diidroergocristina – C04AE04**

Brevettato nel 1943.

*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:** “nel ratto e nel coniglio, non si sono evidenziati effetti teratogeni”.

## C04AX – Altri vasodilatatori periferici

### Ciclandelato – C04AX01

Brevettato nel 1955.

*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 usare soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. Il farmaco è privo di effetti embriotossici e teratogeni né esplica attività mutageni”.

### Vincamina – C04AX07

Brevettato nel 1972.

*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 usare in caso di gravidanza accertata o presunta”.

### Piribedil – C04AX13

Brevettato nel 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:** “Benché gli studi sugli animali non dimostrino effetti teratogeni del prodotto, se ne sconsiglia l'uso in gravidanza. Negative sono state le prove di tossicità fetale e teratogenesi nel ratto, coniglio e topo (Marmo E., Minerva medica, 67, 1976, 1628; Segre G., Sperimentazione)”.

### Vinburnina – C04AX17

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. Tossicità fetale: la vinburnina somministrata a ratte e coniglie gravide alle dosi di 5 mg/kg per e.v. e 10 mg/kg per os rispettivamente dal 1° al 16° giorno e dal 6° al 21° giorno di gravidanza non ha dato luogo ad effetti embriotossici".

### **Buflomedil – C04AX20**

Brevettato nel 1971.

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

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

- *Fukushima et al (1994 a, b): non teratogeno nel ratto (250 mg/kg/die) e nel coniglio (100 mg/kg per os).*

**Scheda tecnica:** "Si sconsiglia la somministrazione durante i primi tre mesi di gravidanza, nonostante gli studi farmacologici non abbiano evidenziato un'attività teratogena e/o embriotossica imputabile al farmaco".

### **Naftidrofurile – C04AX21**

Disponibile in Italia dal 1984.

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

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

- *Fontaine et al (1979): non teratogeno nel topo (360 mg/kg), nel ratto (480 mg/kg) e nel coniglio (5 mg/kg).*
- *Uemura et al (1985 e 1986): non teratogeno nel ratto (600 mg/kg i.m.) e nel coniglio (2 mg/kg i.m.; 400 mg/kg per os).*

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

### **Raubasina – C04AX49**

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:** "Il farmaco è controindicato durante i primi tre mesi di gravidanza. Successivamente e durante l'allattamento il farmaco va somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico".

**Conclusioni classe C04A:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso dei vasodilatatori periferici 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).

## C05 – Vasoprotettori

### C05C – Sostanze capillaroprotettrici

#### C05CA – Bioflavonoidi

I bioflavonoidi sono pigmenti ubiquitari reperibili in numerose specie vegetali. In natura ne esistono oltre 4000 tipi. I più conosciuti e presenti in alcune specialità farmaceutiche sono la rutina, diosmina, esperidina. Utilizzati come antivaricosi ed antiemorroidari.

#### Studi sperimentali di laboratorio

- *Strick et al (2000): su cellule emopoietiche indifferenziate e linee cellulari particolari alcuni flavonoidi causano alterazioni cromosomiche a livello del gene MLL, per inibizione della topoisomerasi II. La maggior parte delle leucemie infantili presentano alterazioni cromosomiche (banda 11q23) che interessano il gene MLL. L'ipotesi è fantasiosa ed è ben criticata sul BIF da Anonimo (2002) e da Clementi et al (2003).*

#### **Diosmina – C05CA03**

Disponibile in Italia dal 1987.

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

**Effetti feto-neonatali:** In esposizioni dopo il 1° trimestre: nessun effetto negativo sull'esito delle gravidanze, sviluppo fetale, peso neonatale, accrescimento neonatale (Buckshee et al 1997).

**Scheda tecnica (esempi):** 1) "La sicurezza del farmaco in gravidanza non è stata determinata, pertanto è opportuno non somministrare il prodotto durante la gravidanza. Non ha evidenziato alcuna attività teratogena né tossicità fetale".

- 2) "non sono descritte controindicazioni all'utilizzo della sostanza in gravidanza".
- 3) "gli studi specifici di tossicità riproduttiva hanno dimostrato che la sostanza non interferisce con le funzioni riproduttive degli animali studiati in termini di fertilità, embriotossicità, tossicità genetica, sviluppo peri e postnatale, neppure per somministrazioni 37 volte superiori a quelle raccomandate nell'uomo. Pertanto non sono descritte controindicazioni all'utilizzo della sostanza in gravidanza".

### **Troxerutina – C05CA04**

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:** "Non somministrare nel 1° trimestre di gravidanza. Nell'ulteriore periodo usare solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico".

### **Mirtillina – C05CA49**

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:** "Non evidenziati effetti secondari".

### **Oxerutina – C05CA49**

Disponibile in Italia dal 1972.

*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 esistono preclusioni all'uso del preparato in gravidanza. Tuttavia in base alla norma generale ed a scopo prudenziale, è opportuno evitare l'assunzione del farmaco nel 1° trimestre di gravidanza. I tests di teratogenesi, fertilità e tossicità peri-postnatale non hanno evidenziato anomalie nella discendenza".

### **Rutoside – C05CA51**

Disponibile in Italia dal 1971.

*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 descritte controindicazioni".

## C05CX – Altre sostanze capillaroprotettrici

### Aminaftone – C05CX

Disponibile in Italia dal 1980.

*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 prodotto deve essere usato con cautela nelle gestanti. Non deve essere somministrato negli ultimi 4 mesi di gravidanza, l'Aminaftone non esplica effetti teratogeni, né mutageni".

### Calcio dobesilato – C05CX

Disponibile in Italia dal 1973.

*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 calcio dobesilato non ha alcun effetto teratogeno. Tuttavia nella donna in gravidanza il farmaco deve essere somministrato sotto il diretto controllo del medico".

### Centasina C05CX

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:** "Pur essendosi dimostrato privo di qualsiasi effetto nocivo negli studi sulla riproduzione è buona norma non usare il prodotto nei primi tre mesi di gravidanza ed usarlo con cautela dietro consiglio del medico nel successivo periodo gestativo. Il prodotto non presenta effetti nocivi sulla gestazione e sullo sviluppo embrionofetale".

### Cromocarb C05CX

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:** "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico. Studi su topi, ratti e conigli non hanno dimostrato alcun effetto teratogeno o embriotossici".

### **Escina C05CX**

Brevettato nel 1955.

*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:** "Nello stato gravidico non esistono controindicazioni manifeste, tuttavia si ritiene opportuno escludere l'uso del farmaco nei primi tre mesi di gravidanza. Il prodotto è privo di effetti teratogeni od embriotossici e non ha azione sulla spermatogenesi".

**Conclusioni classe C05C:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso dei capillaroprotettori 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).

## **C07 – Betabloccanti**

I betabloccanti agiscono attraverso il blocco dei recettori beta cardiaci con effetto isotropo e cronotropo negativo, attraverso la riduzione dei riflessi pressori mediati dal sistema simpatico con conseguente regolazione del controllo dei barorecettori periferici.

### **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 25 esposti a betabloccanti nel 1° trimestre, 577 730 controlli tra cui 1548 esposti. (OR=1.9; IC 95%: 1.2-2.8), interpretato come possibilmente dovuto all'effetto confondente dell'ipertensione materna o all'effetto dei confronti multipli.*

**Effetti feto-neonatali:** metanalisi di 2 trials (100 esposti, 104 controlli) (Butters et al 1990, Sibai et al 1990): (RR per piccoli per età gestazionale esposti a betabloccanti = 2.5; IC 95%: 1.0-6.0) (Magee 2001).

## **C07AA – Betabloccanti non selettivi**

### **Pindololo – C07AA03**

Brevettato nel 1965.

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

### Studi su animali di laboratorio

■ *Shardein et al (2000): non fetotossico né teratogeno nel coniglio, topo, ratto.*

**Effetti fetoneonatali:** Non diminuzione della frequenza cardiaca fetale (Ingemarsson et al 1984); bradicardia neonatale (Monton et al 1992); moderate alterazioni della funzione emodinamica fetale dopo somministrazione materna e.v. (Rasanen e Jouppila 1995); peso neonatale medio più elevato vs esposti ad acebutolo e atenololo (Dubois et al 1982).

**Scheda tecnica:** "Nonostante non sia risultato né embriotossico né teratogeno negli animali, il pin-dololo come tutti i farmaci va somministrato solo in caso di effettiva necessità durante la gravidanza".

## Propranololo – C07AA05

Brevettato nel 1963.

### Segnalazioni di casi

- *Duminy e Burger (1981): 1 feto con malformazioni degli arti e del cranio esposto nel 1° trimestre a propranololo, captopril, amiloride.*
- *Bott-Kanner et al (1978): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con stenosi ipertrofica del piloro.*
- *O'Connor et al (1981): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con displasia dell'anca.*
- *Campbell (1985): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con fistola tracheoesofagea.*

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 274 nati esposti nel 1° trimestre, 11 nati con difetti congeniti, 12 attesi (RR=0.9; IC 95%: 0.5-1.6).*

**Effetti fetoneonatali:** dall'analisi di 23 studi/segnalazioni su complessivi 167 nati vivi esposti cronicamente si è evidenziato: IUGR (14%), distress respiratorio (4%), bradicardia (7%), ipoglicemia (10%), iperbilirubinemia (4%), policitemia (1%), trombocitopenia (1%) (Cottrill et al 1977, Eliahou et al 1978, Pruyt et al 1979, Paran et al 1995). Ridotto peso neonatale per esposizioni per tutta la gravidanza (Paran et al 1995, Pruyt et al 1979). Prematurità (Tunstall 1969, Goodlin 1982); bradicardia fetale (Mitrani et al 1975).

**Scheda tecnica:** "il propranololo può essere usato nello stato di gravidanza accertata o presunta soltanto in caso di effettiva necessità e sotto diretto controllo del medico. Tuttavia, i beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, che può causare morte fetale intrauterina e parti immaturi e prematuri.

Inoltre, si possono verificare reazioni avverse (specialmente ipoglicemia e bradicardia nel neonato e bradicardia nel feto). Esiste nel neonato un aumentato rischio di complicazioni a livello cardiaco e polmonare nel periodo post-natale”.

### **Timololo – C07AA06**

Brevettato nel 1969.

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

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

■ *USP DI (2001): non teratogeno nel topo, ratto e coniglio.*

**Effetti fetoneonatali:** Bradicardia e aritmia fetale (esposto per via endoculare) (Wagenvoort et al 1998), ipocalcemia, ipomagnesemia, acidosi metabolica (esposto per via endoculare e acetazolamide per os) (Merlob et al 1990), acidosi metabolica (Devoe et al 1986).

**Scheda tecnica:** “Non sono stati eseguiti studi adeguati e ben controllati in gravidanza. Il timololo deve essere usato in gravidanza solo se il potenziale benefico giustifica il rischio potenziale per il feto”.

### **Sotalolo – C07AA07**

Brevettato nel 1966.

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

#### **Segnalazioni di casi**

- *Babin et al (1985): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con dimorfismo facciale, microcefalia, stenosi tracheale e aritmia cardiaca.*
- *Wagner et al (1990): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza.*

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

■ *Igarashi et al (1995), Kawanishi et al (1995): non teratogeno nel ratto e coniglio.*

**Effetti fetoneonatali:** utilizzata con successo per il trattamento delle tachiaritmie fetali nel 2° e 3° trimestre (Meijboom et al 1994, Jaeggi et al 1998, Sonesson et al 1998, Oudijk et al 2000); bradicardia neonatale (O'Hare et al 1980).

**Scheda tecnica:** “Dal momento che non esistono sufficienti dati sull'uso del sotalolo durante il 1° trimestre di gravidanza, dovrebbe essere somministrato durante la gravidanza solo se strettamente indicato”.

## **Nadololo – C07AA12**

Brevettato nel 1971.

### **Studi di coorte retrospettivi con controlli interni**

→ Rosa (1993), Michigan MSS: 71 nati esposti nel 1° trimestre, 1 nato con difetti congeniti, 3 attesi (RR=0.3; IC 95%: 0.0-1.9).

**Effetti feto-neonatali:** IUGR, depressione cardiorespiratoria, tachipnea, ipotermia, ipoglicemia (esposto per tutta la gravidanza a nadololo, triamterene, idroclorotiazide, ormoni tiroidei) (Fox et al 1985).

**Scheda tecnica:** “Nelle donne in stato di gravidanza il farmaco va somministrato solo in casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico”.

## **Indenololo – C07AA49**

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:** “Nelle donne in stato di gravidanza accertata o presunta, il prodotto va somministrato solo nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico”.

## **C07AB – Betabloccanti selettivi**

### **Metoprololo – C07AB02 – C07BB02 – C07CB02**

Disponibile in Italia dal 1978.

### **Segnalazioni di casi**

■ Czeizel et al (1997): 1 nato con criptorchitismo bilaterale esposto alla 4ª settimana a sovradosaggio del farmaco.

**Effetti feto-neonatali:** basso peso neonatale (Suonio 1986, Sandstrom 1982, Czeizel e Toth 1998). 1 nato con microcefalia e convulsioni esposto alla 20ª settimana a sovradosaggio del farmaco e abuso cronico di alcolici (Czeizel et al 1997). 160 nati sani e senza problemi esposti dopo il 1° trimestre (Jannet et al 1994, Wichman et al 1984, Hogstedt et al 1985, Oumachigui et al 1992).

**Scheda tecnica:** “L’esperienza con metoprololo in donne gravide è limitata, ma non sono ancora state segnalate malformazioni. Gli esperimenti sull’animale non hanno mostrato né potenziale teratogeno, né effetti collaterali sull’embrione e/o il feto, relativi alla valutazione dell’innocuità del prodotto. Utilizzare solo se la terapia farmacologica durante la gravidanza è essenziale”.

### **Atenololo – C07AB03 – C07CB03 – C07FB03**

Brevettato nel 1969.

*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.*

#### **Segnalazioni di casi**

- *Satge et al (1997): 1 nato esposto dal 2° mese al parto con fibromatosi retroperitoneale.*
- *Briggs e Nageotte (2001): 1 feto morto a 33 settimane esposto per tutta la gravidanza a valsartan e atenololo con anidramnios, placenta ipoplasica, ipoplasia polmonare (da attribuire al valsartan).*

**Effetti feto-neonatali:** IUGR (Dubois et al 1983, Butters et al 1990), ritardo intrauterino di crescita e bradicardia fetale, basso peso neonatale (Rubin et al 1983, Ingemarsson et al 1984, Montan et al 1992, Lip et al 1997, Lydakis et al 1999, Magee 2001), basso peso neonatale negli esposti nel 1° trimestre, ma non negli esposti nel 2° trimestre (Easterling et al 2001, Bayliss et al 2002). Moderate alterazioni della funzione emodinamica fetale dopo somministrazione endovena per crisi ipertensive materne (Rasanen e Jouppila 1995).

**Scheda tecnica:** “Benché le sperimentazioni di farmacotossicologia animale non abbiano evidenziato effetti teratogeni attribuibili all’atenololo, non può essere esclusa la possibilità di un danno fetale e quindi è consigliabile astenersi dal suo impiego durante la gravidanza”.

### **Acebutololo – C07AB04**

Brevettato nel 1968.

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

#### **Segnalazioni di casi**

- *Boutroy et al (1984): 1 nato esposto per tutta la gravidanza a captopril e acebutololo, con dotto arterioso pervio, ridotto accrescimento fetale, arresto respiratorio alla nascita e ripetuti episodi ipotensivi.*

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

- *Yokoi et al (1978): non teratogeno nel ratto (25 mg/kg/die e.v.; 500 mg/kg/die per os).*

**Effetti fetoneonatali:** in esposti dopo il 1° trimestre: ipotensione, bradicardia e alterazione della funzionalità renale nei primi giorni di vita (Dumez et al 1981, Yassen et al 1992), ipoglicemia neonatale (Williams et al 1983), peso neonatale inferiore rispetto agli esposti a pindololo, ma maggiore vs esposti a atenololo (Dubois et al 1982).

**Scheda tecnica:** “Durante la gravidanza i  $\beta$ -bloccanti devono essere usati solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico: in via precauzionale l’acebutololo non va somministrato durante il 1° trimestre di gravidanza; inoltre va interrotto circa 4 settimane prima del parto”.

### **Betaxololo – C07AB05**

Disponibile in Italia dal 1985.

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

■ *Boutroy et al (1990): 23 nati sani esposti per tutta la gravidanza alla sostanza.*

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

### **Bisoprololo – C07AB07**

Disponibile in Italia dal 1989.

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

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

■ *Suzuki et al (1989): non teratogeno nel ratto e coniglio.*

**Scheda tecnica:** “I risultati degli studi animali non hanno messo in evidenza effetti teratogeni. Tuttavia in assenza di dati nell’uomo, si consiglia di non utilizzare il bisoprololo durante la gravidanza. Qualora il bisoprololo fosse stato utilizzato in gravidanza, essendovi la possibilità di bradicardia, ipotensione e ipoglicemia nei neonati, il trattamento deve essere sospeso 72 ore prima del parto previsto. Se questo non è possibile, i neonati dovranno essere attentamente sorvegliati per le 48-72 ore successive alla nascita”.

### **Celiprololo – C07AB08**

Disponibile in Italia dal 1998.

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

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

■ *Ninomiya et al (1989 a, b, c): non teratogeno nel ratto.*

**Scheda tecnica:** "Sebbene gli studi di farmacotossicologia animale non abbiano evidenziato effetti teratogeni è consigliabile limitare l'uso del celiprololo nelle donne gravide ai casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. Sono stati segnalati casi di bradicardia, difficoltà respiratoria, ipoglicemia. È per questo che si raccomanda una attenta sorveglianza dei neonati (frequenza cardiaca e glicemia) durante i primi 3-5 giorni di vita".

### **Nebivololo – C07AB12**

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 esistono dati sufficienti sull'uso di nebivololo in gravidanza per stabilire la sua potenziale dannosità. Studi sugli animali di laboratorio non hanno dimostrato effetti dannosi diversi da quelli attribuibili alle sue proprietà farmacologiche. I beta-bloccanti riducono la perfusione placentare e ciò può causare immaturità o morte fetale intrauterina e parto pretermine. Inoltre nel feto e nel neonato si possono manifestare effetti avversi (ipoglicemia e bradicardia). Per il neonato esiste un aumentato rischio di complicazioni polmonari e cardiache nel periodo postnatale. Pertanto il nebivololo non deve essere usato in gravidanza".

## **C07AG – Bloccanti alfa e beta adrenergici**

### **Labetalolo – C07AG01 – C07CG01**

Brevettato nel 1970.

#### **Segnalazioni di casi**

- *Crooks et al (1998): 2 nati esposti per tutta la gravidanza con versamento pericardico, ipertrofia miocardica e segni clinici di beta-blocco. 1 neonato è deceduto, l'altro ha recuperato in 6 settimane.*

#### **Studi caso controllo retrospettivi con controlli interni**

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 29 esposti nel 1° trimestre, 4 nati con difetti maggiori, 1 atteso (RR=4.0; IC 95%: 1.0-10.2).*

**Effetti feto-neonatali:** ipoglicemia transitoria, ipotensione, bradicardia neonatale (Michael e Potter 1982, Gerard et al 1984, Munshi et al 1992, Klarr et al 1994, MacPherson et al 1986); morte fetale per collasso circolatorio materno dopo somministrazione e.v. (Olsen et al 1992).

**Scheda tecnica:** “Sebbene negli animali non siano stati dimostrati effetti teratogeni, il labetalolo dovrebbe essere usato durante il 1° trimestre di gravidanza solo se i benefici prevedibili superano i rischi potenziali. possibili conseguenze a carico del feto e del neonato derivanti dal blocco alfa e beta-adrenergico. Raramente sofferenza perinatale e neonatale (bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, ipoglicemia, ipotermia). Sono stati riportati casi di morti intrauterine e neonatale, ma erano implicati altri farmaci, gli effetti della pre-eclampsia, ritardi della crescita intrauterina e prematurità. Questi dati clinici sconsigliano di prolungare eccessivamente l’uso di dosi elevate di labetalolo, di ritardare il parto, nonché la somministrazione contemporanea di idralazina ”

### **Carvedilolo – C07AG02**

Disponibile in Italia dal 1993.

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

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

■ *Bode et al (1991a, b, c): non teratogeno nel ratto, topo e coniglio.*

**Scheda tecnica:** “Non è disponibile adeguata esperienza clinica relativa all’utilizzo del carvedilolo in corso di gravidanza. I beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, che può avere come effetto la morte intrauterina del feto o determinare un ritardo dell’accrescimento fetale e prematurità. Inoltre, effetti indesiderati (specialmente ipoglicemia e bradicardia) possono manifestarsi nel feto e nel neonato. Esiste anche la possibilità di un aumentato rischio per complicazioni polmonari e cardiache nel neonato. Il carvedilolo non dovrebbe essere somministrato durante la gravidanza a meno che i potenziali rischi non siano controbilanciati dai benefici attesi”.

### **Oxprenololo – C07CA02**

Disponibile soltanto in associazione con clortalidone. Brevettato nel 1964.

#### **Studi di coorte prospettici con controlli interni**

■ *Gallery et al (1985): 95 nati sani esposti a oxprenololo, di cui 9 dal 1° trimestre, 1 morte intrauterina.*

**Effetti feto-neonatali:** non effetti negativi in nati esposti nel 2°-3° trimestre (Gallery et al 1979 e 1985, Lubbe e Hodge 1981, Fidler et al 1983, Dommissse et al 1983).

**Scheda tecnica:** “Per la presenza di clortalidone la sostanza non deve essere usata durante la gravidanza”.

**Conclusioni classe C07:** Gli studi disponibili in letteratura non evidenziano un aumento del rischio riproduttivo di base in seguito ad esposizione a betabloccanti. La classe dei betabloccanti è stata ampiamente studiata e non sono stati

dimostrati effetti teratogeni nell'uomo e negli animali di laboratorio, come anche riportato dagli studi effettuati dalla ditta produttrice ed utilizzati per la registrazione del prodotto, ma non reperibili nelle banche dati. L'uso di betabloccanti in gravidanza è associato a possibili effetti neonatali (ipotensione, depressione respiratoria, bradicardia, ipoglicemia e iperbilirubinemia) che scompaiono entro 48 ore. A causa di questi rischi la terapia con betabloccanti dovrebbe essere sospesa 48-72 ore prima della data prevista per il parto. I neonati esposti vanno monitorati per le prime 48-72 ore dopo il parto. Da segnalare la possibilità di basso peso alla nascita. In caso di necessità vanno preferiti i betabloccanti cardioselettivi, che interferiscono meno sulla perfusione uterina, utilizzati a dosaggi più bassi possibili e sospesi 2-3 giorni prima del parto (Frishman e Chesner 1988).

## C08 – Calcio antagonisti

Agiscono per blocco dei canali del calcio nelle cellule eccitabili. Molti processi embriogenetici sono calcio dipendenti, di conseguenza l'uso di calcioantagonisti nel 1°trimestre della gravidanza potrebbe causare difetti congeniti o altri effetti negativi; tale rischio è teorico, poiché basato su uno studio su embrioni di rana (Nurgess e Vere 1989), che hanno mostrato anomalie di sviluppo dopo esposizione a calcioantagonisti.

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ Magee et al (1996), 6 TIS: 78 esposti nel 1° trimestre a calcioantagonisti (nifedipina 44%, verapamil 41%, diltiazem 13%, nimodipina 11%, felodipina 1%) da soli o in combinazione, 78 controlli. Difetti congeniti negli esposti 2/66, vs 0/72 nei controlli ( $p=0.22$ ). I difetti osservati erano: 1 nato da madre diabetica ID con difetti multipli in riduzione degli arti, esposto ad enalapril fino alla 10ª settimana e quindi per tutta la gravidanza a diltiazem e idralazina; 1 nato da madre con LES, con difetti multipli (PS, ipospadia, dita assottigliate, ernia inguinale, ritardo di sviluppo), esposto per tutta la gravidanza a nifedipina, carbamazepina, ciclofosfamide, prednisone, atenololo, ibuprofen. È stata osservata diminuzione dell'età gestazionale:  $37.5 \pm 0.46$  settimane negli esposti, vs  $39.5 \pm 0.32$  settimane nei controlli ( $p=0.02$ ).

| Esito                      | Esposti | Controlli |
|----------------------------|---------|-----------|
| Nati vivi                  | 64      | 72        |
| Aborti spontanei           | 9       | 4         |
| Interruzioni volontarie    | 6       | 5         |
| Morti perinatali           | 2       | -         |
| Nati con difetti congeniti | 2/66*   | 0/72      |

\* vedi testo per il tipo di difetti

## C08C – Selettivi con prevalente effetto vascolare

### **Amlodipina – C08CA01**

Disponibile in Italia dal 1990.

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

#### **Segnalazioni di casi**

- *Rosbotham et al (1998): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con liponecrosi sottocutanea dolorosa, risolta dopo sei mesi.*

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

- *Horimoto et al (1991): non teratogeno nel ratto, ma parto ritardato a dosi 50 volte superiori alla dose massima terapeutica nell'uomo.*

**Scheda tecnica:** "Non essendo stata ancora accertata la tollerabilità dell'amlodipina nelle donne in gravidanza, l'uso del prodotto è controindicato".

### **Felodipina – C08CA02**

Disponibile in Italia dal 1992.

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

#### **Segnalazioni di casi**

- *Casele et al (1997): 3 nati sani esposti alla sostanza per tutta la gravidanza.*

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

- *Danielsson et al (1989, 1990): non fetotossico né teratogeno nel ratto. Anomalie digitali dose dipendenti nel coniglio (dosaggi da 0.4 fino a 4 volte la dose massima terapeutica).*

**Scheda tecnica:** "La felodipina non va somministrata in gravidanza accertata o presunta".

### **Isradipina – C08CA03**

Strutturalmente simile alla nifedipina. Disponibile in Italia dal 1992.

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

**Effetti feto-neonatali:** non modificazioni del peso neonatale in esposti nell'ultimo mese di gravidanza (Wide-Swensson et al 1995), non effetti negativi sul flusso utero-placentare (Wide-Swensson et al 1990, Ingemarsson et al 1990, Lunell et al 1991, Feiks et al 1990 e 1991), iperbilirubinemia transitoria (Lunell et al 1992).

**Scheda tecnica:** "Nell'animale la isradipina non ha evidenziato attività embriotossica o teratogena. Studi su animali di laboratorio suggeriscono che elevate dosi di isradipina possono causare un prolungamento del travaglio. L'esperienza attuale non è tale da giustificarne l'uso nella gravidanza umana".

### **Nicardipina – C08CA04**

La nicardipina ha azione tocolitica utilizzata nel trattamento della minaccia di parto prematuro (Jannet et al 1997). Disponibile in Italia dal 1988.

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

#### **Segnalazioni di casi**

- *Alonso-Martinez e Pascual-Castroviejo (1999): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza.*

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

- *Sato et al (1979): non fetotossico né teratogeno nel ratto e coniglio a dosaggi 30-80 volte superiori alla dose terapeutica umana.*
- *Lirette et al (1987): diminuzione del flusso utero-placentare nel coniglio.*
- *Yoshida et al (1989): difetti digitali nel ratto.*

**Effetti feto-neonatali:** in esposti dopo il 1° trimestre non effetti negativi neonatali su frequenza cardiaca e pressione arteriosa (Carbonne et al 1993, Matsuda et al 1994, Jannet et al 1994 e 1997, Ross et al 1998, Larmor et al 1999).

**Scheda tecnica:** "In esperimenti sugli animali si è osservato che il peso dei feti e l'incremento ponderale era inferiore alla norma quando il farmaco veniva somministrato nell'ultima fase di gestazione. È pertanto controindicato l'impiego in gravidanza".

### **Nifedipina – C08CA05**

Ha azione tocolitica utilizzata nel trattamento della minaccia di parto prematuro (Papatsonis et al 2000). Brevettata nel 1967.

#### **Segnalazioni di casi**

- *Valdes et al (2002): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza a nifedipina, apresolina, isosorbide e aspirina.*

**Studi di coorte retrospettivi con controlli interni**

➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 37 esposti nel 1° trimestre, 2 nati con difetti maggiori, 2 attesi, (RR=1.0; IC 95%: 0.1-3.6).

**Effetti fetoneonatali:** non alterazioni pressorie materne, né della frequenza fetale (Ulmsten et al 1980), non alterazioni della bilirubina neonatale (Ferguson et al 1989), nessun effetto negativo in feti/neonati esposti dopo il 1° trimestre (Ulmsten et al 1980 e 1984, Walters e Redman 1984, Read e Wellby 1986, Waisman et al 1989, Ferguson et al 1989 e 1990, Meyer et al 1990, Lurie et al 1990, Bracero et al 1991, Fenakel et al 1991, Murray et al 1992, Sibai et al 1992, Glock e Morales 1993, Roy e Pan 1993, Smith e Woodland 1993, Childress e Katz 1994, Tsatsaris et al 2002). Ridotto accrescimento e basso peso neonatale (Constantine et al 1987).

**Scheda tecnica:** “La nifedipina è controindicata in corso di gravidanza. Non esistono studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza”.

**Nimodipina – C08CA06**

Disponibile in Italia dal 1986.

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

**Studi su animali di laboratorio**

■ Schluter (1986): non teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma ritardo di crescita, incremento delle morti embrionali intrauterine e aumento della mortalità peri e post-natale a dosi tossiche materne.

**Effetti fetoneonatali:** non effetti negativi in esposti dopo il 1° trimestre (Belfort et al 1994).

**Scheda tecnica:** “La nimodipina non deve essere somministrata in gravidanza”.

**Nisoldipina – C08CA07**

Disponibile in Italia dal 1991.

*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:** “La nisoldipina è controindicata durante la gravidanza. Gli studi condotti sull'animale, con l'impiego di dosi tossiche per la madre hanno messo in evidenza la comparsa di malformazioni. I studi di fertilità, embriotossicità e sviluppo peri e post natale nel ratto non si sono rilevati effetti dannosi con dosi di 10 mg/kg per os. Dosi fino a 10 mg/kg per os nel coniglio non hanno prodotto alcun effet-

to sulla embriotossicità generale o specifici effetti teratogeni. In uno studio di embriotossicità nella scimmia, solo dosi materne chiaramente tossiche (100 mg/kg per os) hanno indotto difetti alle falangi”.

### **Nitrendipina – C08CA08**

Disponibile in Italia dal 1989.

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

#### **Segnalazioni di casi**

- Colina-Chourio et al (1992): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza.

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

- Danielsson et al (1989; 1990): anomalie digitali nel coniglio.

**Effetti fetoneonatali:** non effetti negativi in esposti dopo il 1° trimestre (Allen et al 1987).

**Scheda tecnica:** “Le prove condotte in animali non hanno consentito di porre in evidenza effetti nocivi a carico del prodotto del concepimento da parte della nitrendipina; ciò nonostante, a titolo prudenziale la nitrendipina non deve essere utilizzata durante la gravidanza”.

### **Lacidipina – C08CA09**

Disponibile in Italia dal 1990.

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

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

- Wada et al (1994): non teratogeno nel coniglio (18 mg/kg).

**Scheda tecnica:** “Poiché mancano dati sperimentali sulla sicurezza di impiego durante la gravidanza, il farmaco è controindicato in tale condizione”.

### **Manidipina – C08CA11**

Disponibile in Italia dal 1996.

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

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

- Morseth e Ihara (1989): non teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma ritardo di crescita a dosi tossiche.

**Scheda tecnica:** “La manidipina non deve essere somministrata in gravidanza”.

### **Lercanidipina – C08CA13**

Disponibile in Italia dal 1998.

*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:** “I risultati degli studi effettuati nel ratto e nel coniglio non hanno evidenziato un effetto teratogeno della lercanidipina in tali specie animali, inoltre non vi è stata compromissione della funzione riproduttiva nel ratto. Tuttavia, poichè mancano dati clinici sperimentali sull’impiego della lercanidipina in gravidanza e altri composti appartenenti alla classe delle diidropiridine si sono rivelati teratogeni nell’animale, il farmaco non deve essere somministrato durante la gravidanza o a donne in età fertile che non utilizzino una efficace copertura anticoncezionale”

## **C08D – Calcioantagonisti selettivi con effetto cardiaco diretto**

### **C08DA – Derivati fenilalchilaminici**

#### **Verapamil – C08DA01**

Brevettato nel 1961.

#### **Studi di coorte retrospettivi con controlli interni**

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 76 esposti nel 1° trimestre, 1 nato con difetti maggiori, 3 attesi, (RR=0.3; IC 95%: 0.0-1.9).*

**Effetti fetoneonatali:** Utilizzato con successo nel trattamento della tachicardia sopraventricolare fetale (Brittinger et al 1970, Lilja et al 1984, Klein e Repke 1984, Rey et al 1985, Maxwell et al 1988, Weiner et al 1988). Cardiomiopatia ipertrofica in esposto al 3° trimestre (Shen et al 1995); morte fetale in 32<sup>a</sup> settimana, esposto per tachicardia sopraventricolare (Owen et al 1988); riduzione del peso neonatale (Czeizel e Toth 1998); non effetti negativi in 137 esposti dopo il 1° trimestre (Orlandi et al 1986, Marlettini et al 1990).

**Scheda tecnica:** “Non sono state effettuate sperimentazioni adeguate e ben controllate in donne gravide; poichè gli studi sulla riproduzione nell’animale non sono sempre in grado di far prevedere la risposta nell’uomo, il farmaco deve essere usato durante la gravidanza solo se è strettamente necessario”.

### **Gallopamil – C08DA02**

Disponibile in Italia dal 1989.

*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 somministrare nei primi tre mesi di gravidanza. Nell'ulteriore periodo di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di riconosciuta ed elettiva indicazione, sotto diretto controllo medico".

## **C08DB – Derivati benzotiazepinici**

### **Diltiazem – C08DB01**

Disponibile in Italia dal 1986.

#### **Segnalazioni di casi**

- *Lubbe (1987): 1 nato sano esposto dal 1° mese per tutta la gravidanza a diltiazem e isosorbide.*

#### **Studi di coorte retrospettivi con controlli interni**

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 27 esposti nel 1° trimestre, 4 nato con difetti maggiori, 1 atteso, (RR=4.0; IC 95%: 1.0-10.2). 2 dei nati presentavano difetto cardiovascolare, 0.3 attesi, (RR=6.6; IC 95%: 0.8-24.1).*

**Scheda tecnica:** "Il diltiazem è controindicato in gravidanza. In donne in età fertile un'eventuale gravidanza deve essere sempre esclusa prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento stesso deve essere assicurata un'efficace copertura anticoncezionale".

**Conclusioni classe C08:** Gli studi disponibili in letteratura, in alcuni casi limitati, non indicano che l'esposizione nel 1° trimestre a calcioantagonisti (soprattutto nifedipina) determini un aumento del rischio riproduttivo di base. Alcuni calcioantagonisti, a dosaggi superiori a quelli terapeutici umani, hanno mostrato azione teratogena negli animali di laboratorio, ma nessun caso di difetto congenito nell'uomo è stato attribuito a calcioantagonisti. Il Diltiazem meriterebbe ulteriori studi per interpretare meglio l'osservazione di Rosa (1993) sull'eccesso di difetti cardiovascolari. Il trattamento nel 2° e 3° trimestre non ha evidenziato particolari effetti negativi, riferibili piuttosto alla patologia di base.

## C09 – Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina

### C09AA – ACE-inibitori

Inibiscono l'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II e hanno effetti sul sistema delle chinine (Linz et al 1995, Bonner 1997, Gainer et al 1998).

#### Segnalazioni di casi

- *Rosa e Bosco (1991): riprendendo una revisione già pubblicata (Rosa et al 1989) hanno raccolto 29 casi di insufficienza renale neonatale in 18 esposti a enalapril, 9 a captopril, 2 a lisinopril.*
- *Muller e James (2002): 1 nato sano esposto a ACE-inibitori fino alla 24ª settimana. Ad un controllo ecografico aveva presentato oligoidramnios, effusione pericardica, vescica piccola, deformità del cranio. Sospeso il farmaco (non specificato), dopo 18 giorni le lesioni osservate ecograficamente erano regredite*

#### Studi di coorte senza controlli

- *Kreft-Jais et al (1988): 31 esposizioni ad ACE-inibitori: 22 a captopril, 9 ad enalapril.*

| Sostanza              | N° esposizioni e periodo  | Esito (periodo esposizione)                    |
|-----------------------|---------------------------|--|
| Captopril             | 6 per tutta la gravidanza | 7 nati sani (2 gemelli)                        |
|                       | 8 nel 1° trimestre        | 8 nati sani                                    |
|                       | 8 nel 2° e/o 3° trimestre | 2 nati morti (25/29ª e 28ª settimana)          |
|                       |                           | 2 con dotto arterioso pervio (29/31ª e 32/35ª) |
|                       |                           | 4 nati sani                                    |
| Enalapril             | 1 per tutta la gravidanza | 1 nato sano                                    |
|                       | 1 da 0 alla 28ª settimana | 1 nato sano                                    |
|                       | 6 nel 1° trimestre        | 2 aborti spontanei                             |
|                       |                           | 4 nati sani                                    |
| 1 da 24/26ª settimana | 1 nato morto              |  |

- *Piper et al (1992), Tennessee Medicaid: 19 nati esposti ad ACE-inibitori, 12 casi nel 1° e 7 casi nel 3° trimestre. 1 nato esposto nel 1° trimestre con microcefalia ed encefalocele occipitale esposto a captopril su un totale di 7, 1 nato esposto a enalapril nel 3° trimestre con oligoidramnios, IUGR, anuria.*
- *Anonymous in MMWR (1997), ACEI Registry di segnalazioni spontanee (1986-1994): 66 esposizioni ad ACE-inibitori nel 1° trimestre. Incidenza di abortività spontanea 23%. 48 nati vivi senza evidenza di displasia renale tubulare, 1 nato con persistenza del dotto arterioso.*
- *Steffensen et al (1998), Danish Birth Registry: 21 nati sani esposti ad ACE-inibitori tra la 5ª e la 15ª settimana di gestazione.*

**Effetti feto-neonatali:** ipoglicemia (Moore et al 1997).

**Scheda tecnica valida per gli ACE-inibitori in generale:** "L'uso degli ACE-inibitori è controindicato in gravidanza ... Non sono stati condotti nell'uomo studi clinici controllati. Gli ACE-inibitori attraversano la placenta e possono causare morbilità e mortalità fetale se somministrati durante la gravidanza. L'esposizione fetale agli ACE-inibitori durante il secondo e terzo trimestre è stata associata con le seguenti patologie neonatali: ipotensione, insufficienza renale, malformazioni facciali o craniali, morte. Come espressione di ipofunzione renale del feto sono stati descritti casi di oligoidramnios e, in associazione: contratture degli arti, deformità craniofacciali, sviluppo polmonare ipoplastico e ritardato sviluppo intrauterino. Ipotensione, oliguria e iperpotassiemia devono essere accuratamente ricercate nei neonati esposti ad ACE-inibitori durante la gestazione. Ritardato sviluppo intrauterino, prematurità, pervietà del dotto arterioso e morte fetale sono stati riportati ma non è accertato se siano da porre in relazione agli ACE-inibitori o a preesistenti patologie materne. Non è noto se l'esposizione limitata al 1° trimestre possa influire negativamente sullo sviluppo fetale ... Non sono stati effettuati studi controllati ad hoc. Quando somministrati in gravidanza, gli ACE-inibitori attraversano la placenta e possono causare morbilità e mortalità fetale e neonatale".

### **Captopril – C09AA01 – C09ABA01**

Disponibile in Italia dal 1981.

#### **Segnalazioni di casi**

- *Duminy e Burger (1981): feto esposto a captopril, propranololo, amiloride, con ipoplasia dell'arto inferiore sinistro e alterazione dell'ossificazione del cranio.*
- *Guignard et al (1981): 1 nato esposto dalla 26ª alla 28ª settimana di gravidanza, con oligoidramnios, ipotensione, distress respiratorio, anuria, deceduto dopo 7 giorni.*
- *Broughton-Pipkin et al (1982): 1 nato esposto alla 28ª settimana di gestazione, deceduto in 8ª giornata per insufficienza renale.*
- *Boutroy et al (1984): 1 nato esposto per tutta la gravidanza a captopril e acebutololo con IURG, bradicardia, ipotensione arresto respiratorio e dotto arterioso pervio.*
- *Rothberg e Lorenz (1984): 1 nato esposto per tutta la gravidanza a captopril, metildopa e furosemide, con oligoidramnios, IUGR, ipoplasia polmonare, ipoplasia delle ossa del cranio, contrattura delle estremità, ipotensione, anuria, deceduto a 1 mese di vita.*
- *Kaler et al (1987): 1 nato esposto per tutta la gravidanza a captopril, minoxidil e propranololo con malformazioni multiple (onfalocele, ipertricosi, ponte nasale piatto, impianto basso delle orecchie, microtia, clinodattilia, criptorchitismo, DIV, difetto cerebrale).*
- *Hurault de Ligney et al (1987): 1 nato esposto dalla 32ª alla 35ª settimana, con persistenza del dotto arterioso.*
- *Barr (1990): 1 nato esposto per tutta la gravidanza a captopril, prednisone, atenololo e furosemide, con oligoidramnios, IUGR e scarsa ossificazione ossa craniche.*
- *Barr e Cohen (1991): 1 nato esposto a prednisolone, atenololo, furosemide e captopril, con disgenesia renale tubulare e scarsa ossificazione delle ossa del cranio, deceduto dopo 14 ore.*

- *Lenoir et al (1994): 1 nato esposto, con insufficienza renale.*
- *Sadeck et al (1997): 1 nato esposto nella seconda parte della gravidanza con insufficienza renale acuta e dotto arterioso pervio.*

### Studi di coorte senza controlli

- *Burrows e Burrows (1998): 9 nati sani esposti nel 1° trimestre.*
- *Easterling et al (2000): 10 nati sani esposti a basse dosi di captopril durante il 2° o 3° trimestre.*

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 86 esposti nel 1° trimestre, 4 nati con difetti maggiori, 3 attesi: RR=1.3 (IC 95%: 0.4-3.4).*

## **Enalapril – C09AA02 – C09ABA02**

Disponibile in Italia dal 1987.

### Segnalazioni di casi

- *Schubiger et al (1988): 1 nato esposto alla 32ª settimana di gestazione, con insufficienza renale acuta.*
- *Mehta e Modi (1989): 1 nato esposto per tutta la gravidanza a enalapril, azatioprina, atenololo e prednisolone, con IUGR, oligoidramnios, ipotensione, anuria, contratture delle estremità, ipoplasia polmonare, scarsa ossificazione ossa craniche.*
- *Smith (1989): 4 gravidanze nella stessa donna: 1 esposta a captopril (vedi), 3 esposte fin da prima della gravidanza a enalapril, atenololo e nifedipina esitate in 1 morte fetale (18ª settimana di gestazione), 2 nati sani.*
- *Broughton-Pipkin et al (1989): 1 nato sano esposto dalla 15ª alla 20ª settimana di gestazione che aveva presentato oliguria alla 20ª settimana, regredita con la sospensione del farmaco.*
- *Scott e Purohit (1989): 1 nato esposto ad enalapril ed altri antipertensivi per tutta la gravidanza con anuria.*
- *Hulton et al (1990): 1 nato esposto nel 3° trimestre, con oligoidramnios e insufficienza renale.*
- *Cunniff et al (1990): 1 nato esposto per tutta la gravidanza ad enalapril, propranololo e idroclorotiazide, con oligoidramnios, malformazione renale, scarsa ossificazione delle ossa craniche, deceduto per ipoplasia polmonare.*
- *Pryde et al (1993): 1 nato esposto per tutta la gravidanza, con oligoidramnios, IUGR, scarsa ossificazione ossa craniche, arti corti, displasia renale tubulare, ipotensione, anuria, deceduto per insufficienza renale.*
- *Thorpe-Beeston et al (1993): 1 nato esposto per tutta la gravidanza a enalapril e furose-mide, con oligoidramnios, rene policistico, piede torto bilaterale, deceduto subito dopo la nascita.*

- *Rhabbour et al (1994): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con oligoidramnios, distress respiratorio, ipotensione, anuria, edema generalizzato.*
- *Lavoratti et al (1997): 1 nato esposto nella seconda parte della gravidanza, con anuria neonatale.*
- *Magee (1998): 1 nato esposto a enalapril nelle prime 10 settimane, a diltiazem e idralazina fino al parto, con difetti in riduzione degli arti (aplasia degli arti superiori, ipoplasia arto inferiore sinistro, ipodattilia e adattilia piede destro) da madre affetta da diabete insulino-dipendente.*
- *Tabacova et al (2003): analisi di 110 case report segnalati alla FDA. Confermate le osservazioni già riferite da altri.*
- *Prasad et al (2003): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con oligoidramnios, scarsa ossificazione ossa craniche, piede equinovaro bilaterale.*

#### Studi di coorte senza controlli

- *Lip et al (1997): 10 nati sani: 8 esposti per tutto il 1° trimestre e 2 rispettivamente fino alla 14ª e alla 15ª settimana di gestazione.*

#### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 40 esposti nel 1° trimestre, 4 nati con difetti maggiori, 2 attesi: RR = 2.0 (IC 95%: 0.5-5.1).*

### **Lisinopril – C09AA03 – C09ABA03**

Disponibile in Italia dal 1992.

#### Segnalazioni di casi

- *Barr e Cohen (1991): 1 nato esposto per tutta la gravidanza a lisinopril, con disgenesia renale tubulare e scarsa ossificazione delle ossa del cranio.*
- *Pryde et al (1992): 1 nato esposto per tutta la gravidanza, con oligoidramnios, IUGR, scarsa ossificazione ossa craniche, displasia renale tubulare, ipotensione, anuria.*
- *Bhatt-Mehta e Deluga (1993): 1 nato esposto per tutta la gravidanza, con scarsa ossificazione ossa craniche e anuria.*
- *Burrows e Burrows (1998) e Yip et al (1998): 3 nati sani esposti in gravidanza alla sostanza.*
- *Tomlinson et al (2000): 1 nato esposto dopo la 20ª settimana di gestazione, con insufficienza renale ed enterocolite necrotizzante.*

#### Studi di coorte senza controlli

- *Lip et al (1997): 6 nati sani: 4 esposti per tutto il 1° trimestre e 2 rispettivamente fino alla 20ª e alla 25ª settimana di gestazione.*

**Studi di coorte retrospettivi con controlli interni**

→ Rosa (1993): Michigan MSS: 15 esposti nel 1° trimestre, 2 nati con difetti maggiori, 0.6 attesi: RR = 3.3 (IC 95%: 0.4-12.0).

**Perindopril – C09AA04 – C09ABA04**

Disponibile in Italia dal 1992.

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

**Studi su animali di laboratorio**

■ Harada et al (1994): non teratogeno nel ratto (16 mg/kg) e nel coniglio (10 mg/kg).

**Ramipril – C09AA05 – C09ABA05**

Disponibile in Italia dal 1990.

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

**Quinapril – C09AA06 – C09ABA06**

Disponibile in Italia dal 1989.

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

**Studi su animali di laboratorio**

■ Imanishi et al (1993): non teratogeno nel ratto (100 mg/kg).

■ Yoneyama et al (1995): non teratogeno nel coniglio (100 mg/kg).

■ Imanishi et al (1995): non teratogeno nel ratto (3 mg/kg), ma diminuzione peso neonatale, non alterazioni comportamentali.

**Benazepril – C09AA07 – C09ABA07**

Disponibile in Italia dal 1991.

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

**Segnalazioni di casi**

■ Chisholm et al (1997): 1 nato sano, esposto fino alla 27ª settimana, che aveva sviluppato oligoidramnios, regredito alla sospensione del farmaco.

■ Tareen et al (2001): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con scarsa ossificazione delle ossa craniche, insufficienza renale e complicità neurologiche.

**Studi su animali di laboratorio**

■ Takahashi (1991): dilatazione delle pelvi renali e degli ureteri nel ratto (1000 mg/kg).

**Cilazapril – C09AA08 – C09ABA08**

Disponibile in Italia dal 1992.

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

**Fosinopril – C09AA09 – C09ABA09**

Disponibile in Italia dal 1992.

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

**Studi su animali di laboratorio**

■ *Grove et al (1995): ossificazione del cranio nel ratto (16 mg/kg).*

**Trandolapril – C09AA10 – C09BB10**

Disponibile in Italia dal 1996.

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

**Studi su animali di laboratorio**

■ *Matsuura et al (1993): non teratogeno nel ratto (30-300 mg/kg).*

**Spirapril – C09AA11**

Disponibile in Italia dal 1997.

**Delapril – C09AA12 – C09ABA12**

Disponibile in Italia dal 1995.

**Moexipril – C09AA13**

Disponibile in Italia dal 1999.

**Zofenopril – C09AA15**

Disponibile in Italia dal 2001.

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

**Conclusioni classe C09AA:** Il trattamento con ACE-inibitori durante il 2° e 3° trimestre determina un chiaro effetto negativo sullo sviluppo fetale. La fetopatia è caratterizzata principalmente da displasia renale tubulare che determina oli-

goidramnios ed anuria (con le eventuali conseguenze da ipocinesia come deformità del volto e degli arti, difetti articolari, ipoplasia polmonare), associata a scarso sviluppo delle ossa craniche, dotto arterioso pervio, IUGR. Queste condizioni possono essere causate dall'ipotensione fetale secondaria all'azione dell'ACE-inibitore (MMWR 1997). La mortalità fetale tardiva e neonatale sono elevate. La 26ª settimana sembra essere quella più critica (Buttar 1997). L'effetto sembra essere progressivo ed una pronta sospensione del farmaco sembra in grado di far regredire l'eventuale oligoidramnios ma non il danno renale.

È impossibile una stima precisa del rischio, da varie serie di nati esposti sembra essere raro (1-5%). I dati disponibili in letteratura sull'uso degli ACE-inibitori non suggeriscono un effetto negativo sullo sviluppo embrionale per esposizioni limitate al 1° trimestre della gravidanza.

## C09C – Antagonisti Angiotensina II

Agiscono prevalentemente attraverso il blocco selettivo dei recettori dell'angiotensina I riducendo gli effetti pressori dell'angiotensina II. Farmacologicamente simili agli ACE-inibitori.

### Studi di coorte senza controlli

→ Schaefer (2003), ENTIS: 31 gravidanze esposte nel 1° trimestre ad antagonisti dell'angiotensina II, 2 nati (6%) con difetti congeniti (palatoschisi + difetto cardiovascolare esposto a valsartan; anencefalia esposto a candesartan).

**Scheda tecnica valida per tutte le sostanze della classe:** "I farmaci che agiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina, se somministrati durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza, possono causare danni o addirittura morte del feto. Quando viene accertato lo stato di gravidanza, gli antagonisti dell'angiotensina II vanno sospesi al più presto possibile. Nell'uomo, la perfusione renale del feto, che dipende dallo sviluppo del sistema renina-angiotensina, inizia nel secondo trimestre di gravidanza. Controindicato in gravidanza".

### Losartan – C09CA01

Disponibile in Italia dal 1995.

### Segnalazioni di casi

- Mann et al (1999): 3 gravidanze esposte nelle prime 6-8 settimane di gestazione: 1 aborto spontaneo, 1 nato sano, 1 prematuro (29ª settimana) deceduto dopo 9 giorni.
- Martinovic et al (2001): 1 esposizione per tutta la gravidanza: morte neonatale con oligoidramnios, ipotonia muscolare, anuria persistente, ipoplasia delle ossa craniche e degli arti.
- Lambot et al (2001): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con oligoidramnios, basso peso

neonatale, distress respiratorio, anuria, difetti degli arti, dimorfismo facciale (Potter), dotto arterioso pervio, deceduto in 4ª giornata.

- Saji et al (2001): 1 esposizione dalla 17ª alla 31ª settimana: morte fetale con anidramnios, ipoplasia polmonare, ipoplasia degli arti e delle ossa craniche.

### **Eprosartan – C09CA02**

Disponibile in Italia dal 2000.

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

### **Valsartan – C09CA03**

Disponibile in Italia dal 1998.

#### **Segnalazioni di casi**

- Chung et al (2001): 3 nati sani esposti dal concepimento rispettivamente fino alla 7ª, 10ª e 18ª settimana di gravidanza.
- Martinovic et al (2001): esposizione a valsartan e idroclorotiazide per tutta la gravidanza: morte fetale a 32 settimane per anidramnios, dilatazione ventricoli cerebrali, ipoplasia toracica e ipoecogenicità renale. Esposizione a valsartan, idroclorotiazide e metformina per tutta la gravidanza: morte fetale alla 27ª settimana per anidramnios.
- Briggs e Nageotte (2001): 1 esposizione fino alla 24ª settimana a valsartan e atenololo: morte fetale a 33 settimane con anidramnios, ipoplasia polmonare.
- Biswas et al (2002): 4 gravidanze esposte a valsartan nel 1° trimestre: 2 aborti spontanei, 1 IVG, 1 nato sano.

### **Irbesartan – C09CA04**

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.

### **Candesartan – C09CA06**

Disponibile in Italia dal 1998.

#### **Segnalazioni di casi**

- Hinsberger et al (2001): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con anuria transitoria, paralisi dell'emifaccia destra e del plesso.
- Cox et al (2003): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con agenesia renale monolaterale, ipospadia ed altre malformazioni.

### Studi su animali di laboratorio

- *Ooshima et al (1996): danno renale tardivo nei feti e nei neonati di topi, ratti e conigli.*

### **Telmisartan – C09CA07**

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.*

### Segnalazioni di casi

- *Pietrement et al (2003): 1 nato esposto dopo il 1° trimestre con insufficienza renale acuta transitoria.*

**Conclusioni classe C09CA:** L'esposizione agli Antagonisti-Angiotensina II durante il 2° e 3° trimestre, come dimostrato dalle segnalazioni cliniche possono alterare la funzionalità renale del feto e provocare i conseguenti danni, come gli ACE-inibitori (vedi).

## **C10A – Ipocolesterolemizzanti e ipotrigliceridemizzanti**

Le sostanze utilizzate nel trattamento delle iperlipemie sono di vario tipo: inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMGCoA); fibrati; resine a scambio ionico; acido nicotinico. Una terapia che abbia quale obiettivo la riduzione dei lipidi deve necessariamente tenere conto che in gravidanza il colesterolo e i prodotti della sua biosintesi sono fondamentali per lo sviluppo fetale (sintesi steroidi, membrane cellulari).

## **C10AA – Inibitori della HMG CoA reduttasi**

Attualmente sono gli ipolipemizzanti più utilizzati. Agiscono bloccando l'enzima HMG CoA reduttasi, che catalizza la sintesi del colesterolo.

### **Simvastatina – C10AA01**

Statina. Disponibile in Italia dal 1990.

### Segnalazioni di casi

- *Lemoine et al (2001): 1 nato esposto nel 1° trimestre con restringimento della giunzione pieloureterale destra.*

### Studi di coorte prospettici senza controlli

- *Manson et al (1996), Ditta produttrice registro di segnalazioni volontarie: 126 esposizioni. 40 IVG, 13 (15.1%) aborti spontanei, 1 (1.2%) morti fetali e/o natimorti, 3 (3.5%) esiti negativi in prematuri (dotto arterioso pervio; distress respiratorio; idrocele bilaterale e iperbilirubinemia), 64 (74.4%) nati sani, 5 nati con difetti congeniti (labiopalatoschisi; piede torto; malformazioni multiple in un gemello; trisomia 18; polidattilia; ipospadia). Non possono essere attribuite al farmaco la polidattilia e l'ipospadia perché l'esposizione non è avvenuta nel periodo critico; ugualmente non attribuibile al farmaco è la trisomia 18. Tutte le incidenze indicate vanno valutate con cautela trattandosi di segnalazioni volontarie non sistematiche.*
- *Freyssinges e Ducrocq (1996), Ditta farmaceutica: ri-analisi del materiale pubblicato da Manson et al (1996) senza aggiungere alcuna informazione ulteriore.*

**Scheda tecnica:** "il farmaco è controindicato durante la gravidanza. Il farmaco deve essere somministrato in donne in età fertile solo quando l'eventualità di un concepimento è altamente improbabile. Se la paziente entra in gravidanza mentre è in terapia con il farmaco, questo deve essere immediatamente sospeso e la paziente informata del rischio potenziale per il feto. ... Alle massime dosi tollerate sia nel ratto che nel coniglio, la simvastatina non ha prodotto malformazioni fetali e non ha avuto effetti sulla fertilità, sulla funzione riproduttiva e sullo sviluppo neonatale. Tuttavia, altri inibitori correlati dell'HMG-CoA reduttasi, inclusa la forma acida aperta della simvastatina (L-654,969) hanno prodotto malformazioni scheletriche, correlate al trattamento, nel feto e la produzione di queste malformazioni è stata direttamente associata al meccanismo di azione biochimico di questi inibitori dell'HMG-CoA reduttasi".

### Pravastatina – C10AA03

Statina. 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:** "Non ci sono dati sulla sicurezza d'uso del farmaco in gravidanza. Nonostante gli studi di preclinica non abbiano evidenziato teratogenicità, il farmaco dovrebbe essere somministrato alle donne in età fertile solo qualora la gravidanza sia altamente improbabile e devono essere informate del rischio potenziale. La donna che in corso di terapia con il farmaco vada incontro a gravidanza deve sospendere il trattamento e deve essere informata del potenziale rischio per il feto. ... Negli studi sulla riproduzione non sono stati rilevati effetti teratogeni o embriotossici".

### Fluvastatina – C10AA04

Statina. Disponibile in Italia dal 1995.

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

### Segnalazioni di casi

- *Seguin e Samuels (1999): 1 nato sano esposto nelle prime 9 settimane di gravidanza a fluvastatina, prednisona, ciclosporina, azatioprina, cefalexina, ranitidina.*

### Studi su animali di laboratorio

- *Kazuyoshi et al (1995): non teratogeno nel ratto (36 mg/kg per os).*

**Scheda tecnica:** “farmaci sono controindicati in gravidanza e in donne fertili che non prendano adeguate precauzioni contraccettive. Se la paziente rimane in stato interessante durante il trattamento con questi farmaci la terapia deve essere interrotta. ... In uno studio nel ratto con dosi rispettivamente di 0,6-2-6 mg/kg/die nelle femmine e di 2-10-20 mg/kg/die nei maschi, fluvastatina non ha dimostrato alcun effetto sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva. Studi di teratogenesi nel ratto e nel coniglio hanno rivelato una tossicità sulle madri trattate con le dosi più alte, senza alcuna evidenza di un potenziale embriotossico o teratogeno. Il trattamento con 12 o 24 mg/kg/die nel ratto, durante il terzo trimestre di gravidanza, ha portato alla morte delle madri nei giorni precedenti o successivi al parto. Inoltre si è evidenziata letalità fetale e neonatale. La dose di 2 mg/kg/die non ha mostrato alcun effetto sulle madri o sui feti. Un secondo studio con dosi di 2-6-12 e 24 mg/kg/die ha confermato i risultati del primo”.

## Atorvastatina – C10AA05

Statina. Ha un peso molecolare elevato (circa 1161) che fa ipotizzare l'assenza di passaggio placentare. Disponibile in Italia dal 1997.

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

### Segnalazioni di casi

- *Vagt e Kastendieck (2000): 1 nato con ipo-agenesia degli arti superiori esposto dal concepimento alla 7<sup>a</sup> settimana.*

### Studi su animali di laboratorio

- *Dostal et al (1994): non teratogeno nel ratto fino a 300 mg/kg e nel coniglio fino a 30 mg/kg.*

**Scheda tecnica:** “la atorvastatina è controindicato in gravidanza. Le donne in età fertile devono impiegare idonee misure contraccettive. La sicurezza di atorvastatina in gravidanza e durante l'allattamento non è stata provata ... Studi nell'animale evidenziano che gli inibitori delle HMG-CoA reduttasi possono influenzare lo sviluppo degli embrioni o dei feti. I ratti nati da madri esposte ad atorvastatina in dosi superiori a 20 mg/kg/die (esposizione clinica sistemica) hanno presentato ritardo di sviluppo e riduzione della sopravvivenza post-natale. In studi nell'animale atorvastatina non ha mostrato effetti sulla fertilità dei maschi e delle femmine a dosi fino a 175 e 225 mg/kg/die, rispettivamente, e non è risultata teratogena”.

**Conclusioni classe C10AA:** In letteratura gli studi specifici sull'uso delle varie sostanze appartenenti a questa classe terapeutica nella gravidanza umana non sono disponibili o sono limitati. Gli inibitori della HMG CoA reduttasi sono controindicati in gravidanza, perché il colesterolo e i prodotti della sua biosintesi sono fondamentali per lo sviluppo fetale, ed un loro decremento può non essere esente da rischi. Un aumento del rischio riproduttivo di base in seguito ad esposizione accidentale di simvastatina nel 1° trimestre non è suggerito dalle scarse osservazioni disponibili

## C10AB – Fibrati

### Bezafibrato – C10AB02

Brevettato nel 1971.

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

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

■ *Naitoh et al (1988): non teratogeno nel ratto (800 mg/kg).*

**Scheda tecnica:** "Da non usare in gravidanza accertata o presunta. ... Teratogenesi: Ratto Wistar os; coniglio NZW os (nessun effetto tossico fino a 50 mg/kg/die)".

### Gemfibrozil – C10AB04

Disponibile in Italia dal 1985.

#### **Segnalazioni di casi**

■ *Jaber et al (1992): 1 nato sano esposto nel 1° trimestre per 2 mesi.*

#### **Studi di coorte retrospettivi con controlli interni**

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 8 esposti nel 1° trimestre, nessun nato con difetti maggiori.*

**Scheda tecnica:** "L'innocuità del farmaco somministrato durante la gravidanza non è stata accertata".

### Fenofibrato – C10AB05

Brevettato nel 1971.

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

**Studi su animali di laboratorio**

- *Ujhazy et al (1989): non teratogeno nel topo (585 mg/kg).*
- *Kobayashi et al (1995): non teratogeno nel ratto (200 mg/kg).*
- *Noguchi et al (1995): non teratogeno nel ratto (100 mg/kg).*

**Scheda tecnica:** “Non usare in gravidanza accertata o presunta ... Teratogenesi: le prove di teratogenesi sono state effettuate su coniglio, ratto e topo. In tutte e tre le specie di animali non si sono manifestati effetti embriotossici o teratogeni sistemici o specifici”.

**Conclusioni classe C10AB:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione gli argomenti utilizzabili sono: mancata segnalazione di anomalie nel periodo di commercializzazione, benché sia probabile un limitato uso in gravidanza, e assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio.

**C10AC – Sequestranti degli acidi biliari**

Non vengono assorbite nella circolazione sistemica e non hanno effetti sistemici (Goodman e Gilman 2001).

**Colestiramina – C10AC01**

Resina a scambio ionico. Compete con l'assorbimento delle vitamine liposolubili. Brevettata nel 1968.

**Studi di coorte retrospettivi con controlli interni**

→ *Rosa (1993), Michigan MSS: 4 esposti nel 1° trimestre, nessun nato con difetti maggiori.*

**Studi su animali di laboratorio**

- *Koda et al (1982 a, 1982 b): non teratogeno nel ratto e nel coniglio.*

**Effetti feto-neonatali:** non effetti negativi per feto /neonato per esposizioni dopo il 1° trimestre di gravidanza per il trattamento della colestasi epatica (Lutz e Margolis 1969, Heikkinen et al 1982, Shaw et al 1982, Fedorkow et al 1989, Schorr-Lesnick et al 1991). È riferito un nato esposto dopo il 1° trimestre con ematoma subdurale, idrocefalo, epatomegalia, versamento pleurale bilaterale (Sadler et al 1995).

**Scheda tecnica:** “da non usare in caso di gravidanza accertata o presunta. Anche se il farmaco non è assorbito in circolo e non vi sono, quindi, i presupposti per eventuali danni fetali, non sono stati eseguiti studi controllati su donne in gravidanza”.

### **Detastrano – C10AC03**

Poliazione idrosolubile, derivato del destano. 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.*

**Conclusioni classe C10AC:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione gli argomenti utilizzabili sono: il non assorbimento sistemico, mancata segnalazione di anomalie nel periodo di commercializzazione, benché sia probabile un limitato uso in gravidanza, e assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio.

## **C10AD – Acido nicotinico e derivati**

### **Acipimox – C10AD06**

Ipolipemizzante, analogo dell'acido nicotinico (sostanza ad attività vitaminica PP). Inibitore della lipolisi. Brevettato nel 1972.

*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 sconsiglia l'uso del farmaco in gravidanza accertata o presunta ... Gli studi sulla riproduzione non hanno dimostrato alcun effetto sulla fertilità, sulla embriogenesi".

**Conclusioni:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso di acipimox nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione gli argomenti utilizzabili sono: l'analogia con la vitamina PP, mancata segnalazione di anomalie nel periodo di commercializzazione, benché sia probabile un limitato uso in gravidanza, e assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio.

## **C10AX – Altri ipocolesterolemizzanti e ipotrigliceridemizzanti**

### **Benfluorex – C10AX04**

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:** “Benché gli studi sugli animali e l'esperienza di impiego terapeutico sin qui acquisita non abbiano dimostrato l'effetto teratogeno del farmaco, il prodotto è controindicato in gravidanza ... La teratogenesi nel ratto e nel coniglio e gli studi di riproduzione fino alla seconda generazione sono risultati negativi”.

### **Meglutolo – C10AX05**

Brevettato nel 1971.

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

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

■ *Savoie e Lupien (1975): non teratogeno nel ratto (500 mg/kg), nel topo (3.7 g/kg per os e 1.6 g/kg i.m.).*

**Scheda tecnica:** non reperibile.

### **Omega-3-trigliceridi – C10AX06**

Esteri etilici di acidi grassi polinsaturi omega 3 (EPA, DHA e alfa tocoferolo). Disponibile in Italia dal 1991.

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

**Effetti feto-neonatali:** *L'uso nell'ultimo periodo della gravidanza potrebbe ridurre il rischio di parto prematuro e non ha effetti nocivi sui neonati (Olsen et al 2003), ma non ha effetti positivi su ipertensione materna e sul ritardo di accrescimento intrauterino (Olsen et al 1992, Onwude et al 1995).*

**Scheda tecnica:** “Non è stata stabilita la sicurezza d'impiego in gravidanza. ... Durante gli studi sulla riproduzione non sono stati osservati effetti teratogeni o sulla fertilità animale”.

### **Fosfatidilcolina – C10AX49**

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:** “L'uso del preparato in caso di gravidanza non è controindicato”.

**Conclusioni classe C10AX:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione gli argomenti utilizzabili sono: caratteristiche fisiologiche di alcune sostanze, mancata segnalazione di anomalie nel periodo di commercializzazione, benché sia probabile un limitato uso in gravidanza, e assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio.