

M – SISTEMA MUSCOLOSCHIELETRICO

M01A – Farmaci antinfiammatori/antireumatici, non steroidei

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono in gruppo eterogeneo di composti con lo stesso tipo di azione terapeutica e gli stessi effetti collaterali. Il loro meccanismo di azione si basa sull'inibizione della ciclo-ossigenasi, enzima responsabile della biosintesi delle prostaglandine. Il prototipo dei FANS è l'acido acetilsalicilico.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Ostensen e Ostensen (1996): 49 nati esposti a FANS in vari periodi della gravidanza. 43 controlli non esposti. Non differenze tra i 2 gruppi per difetti congeniti, effetti negativi sui nati, durata della gestazione.*
- ➔ *Ericson e Kallen (2001), Swedish MBR: esposti nel 1° trimestre: 2557 nati; controlli: 73 341 nati. Informazioni sull'esposizione raccolte routinariamente durante le visite prenatali, esiti accertati attraverso il registro dei nati, delle malformazioni e dei difetti cardiaci. 104 nati esposti con difetti congeniti. OR per ogni tipo di difetto = 1.0 (IC 95%: 0.8-1.3). 37 difetti cardiovascolari isolati, OR=1.9 (IC 95%: 1.3-2.6), assenza di specificità con particolari FANS; 6 schisi orali tra cui 5 esposti a naproxene, OR per naproxene = 3.6 (IC 95%: 1.2-8.3). Risultati considerati dagli autori utili ipotesi da rivalutare in studi più approfonditi (vedi oltre).*
- ➔ *Nielsen et al (2001), PEP Database North Jutland: esposti tra 30 giorni prima del concepimento e il parto: 1462. Esposti nel 1° trimestre: 1106; controlli: 17 259. Incidenza di difetti congeniti tra gli esposti nel 1° trimestre (42/1106) = 4.2% (IC 95%: 3.0-5.3%) vs 564 su 17 259 controlli = 3.3% (IC 95%: 3.0-3.5%). OR per esposizione in qualsiasi periodo della gravidanza per difetti congeniti = 1.3 (IC 95%: 0.9-1.8), per basso peso neonatale = 0.8 (IC 95%: 0.5-1.4), per nascita pretermine = 1.0 (IC 95%: 0.8-1.4).*

Studi caso-controllo specifici

- *Cleves et al (2004): casi: 168 nati con difetti del setto interventricolare muscolare, isolati (133) associati ad altri difetti cardiaci minori (18) o associati ad altri difetti congeniti non cardiaci (17); controlli: 692 nati sani. AOR di DIV muscolare isolata per esposizione a FANS (di varie classi farmacologiche compresi i coxib) nel 1° trimestre = 1.1 (IC 95%: 0.7-1.8). Nessuna differenza tra casi isolati e totali, nessuna differenza tra esposti nel 1° mese prima del concepimento ed esposti nel 1° trimestre, e nessuna differenza tra esposti con e senza febbre.*

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 (esclusi associati ad anomalie cromosomiche) tra cui 80 esposti a FANS nel 1° tri-*

mestre; 577 730 controlli tra cui 7.698 esposti. $OR=1.2$ (IC 95%: 1.0-1.6). Questo studio ha confermato l'ipotesi formulata in precedenza.

- Kallen (2003), Swedish MBR: casi: 1044 nati con LPS non sindromiche tra cui 8 esposti a naproxene nel 1° trimestre; controlli (nati in totale) 576 873, tra cui 1679 esposti. $OR=2.7$ (IC 95%: 1.2-5.4).

Effetti fetoneonatali: Incremento di aborto spontaneo (Li et al 2003); ipertensione polmonare neonatale in esposti con $OR=21.5$ (IC 95%: 7.1-64.7) (Alano et al 2001). Oligoidramnios (Bavoux et al 1988, Durlin et al 1989), oliguria neonatale (Simeoni et al 1989).

M01AB01 – Derivati dell'acido acetico

Indometacina – M01AB01 – M02AA23 – N02CX99 – S01BC01

Inibitore reversibile della sintesi delle prostaglandine. Viene anche utilizzato come tocolitico e nel trattamento del polidramnios. Brevettato nel 1962.

Segnalazioni di casi

- Di Battista et al (1975): 1 nato esposto nella 10ª settimana di gestazione, con difetti in riduzione degli arti ed agenesis del pene.
- Katz (1984): 8 nati sani esposti nelle prime 4-6 settimane di gestazione, ed 1 con lieve ipopodia.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Aselton et al (1985), Seattle GHC: Esposti nel 1° trimestre: 50; 1 nato con difetto congenito. Controlli: 6509; 105 nati con difetti congeniti. $RR=1.2$ (IC 95%: 0.2-8.7).
- Rosa (1993), Michigan MSS: 114 esposti nel 1° trimestre, 7 nati con difetti maggiori, 5 attesi: $RR=1.4$ (IC 95%: 0.6-2.9).

Effetti fetoneonatali: Numerose segnalazioni in esposti dopo il 1° trimestre di:

- oligoidramnios e insufficienza renale (Itskovitz et al 1980, Safar et al 1983, Verboom e de Leeuw 1983, Veersema et al 1983, Morales et al 1988, Van der Heijden et al 1988, Vanhaesebrouck et al 1988, de Wit et al 1988, Kirshon et al 1988, Goldenberg et al 1989, Simeoni et al 1989, Hendricks et al 1990, Restaino et al 1991, Jacqz-Aigrain et al 1993, Gloor et al 1993, Buderus et al 1993, Bivins et al 1993, Norton et al 1993, Kaplan et al 1994, Sibony et al 1994, Marpeau et al 1994, Shen et al 1995, Pomeranz et al 1996, Norton 1997);
- chiusura precoce del dotto arterioso di Botallo, con conseguente ipertensione polmonare (Zuckerman et al 1974, Manchester et al 1976, Haworth e Reid 1976, Levin

et al 1978 e 1980, Csaba et al 1978, Van Kets et al 1979, Rubaltelli et al 1979, Goudie e Dossetor 1979, Levin 1980, Van Kets et al 1980, Gonzales et al 1980, Istkovitz et al 1980, Dalens et al 1981, Mogilner et al 1982, Sureau e Piovani 1983, Zuckerman et al 1984, Dudley e Hardie 1985, Atad et al 1987, Moise et al 1988, Demandt et al 1990, Besinger et al 1991, Eronen et al 1991, Hallak et al 1991, Ajram et al 1992, Evans et al 1992, Rosemond et al 1992, Leopardi e Hankins 1992, Higby et al 1993, Bivins et al 1993, Norton et al 1993, Marpeau et al 1994, Rasanen et al 1995, Ojala et al 2000);

- enterocolite necrotizzante (Vanhaesebrouck et al 1988, Norton et al 1993, Major et al 1994, Grosfeld et al 1996, Ojala et al 2000) non confermata (Gardner et al 1996).
- emorragia intracranica (Norton et al 1993, Iannucci et al 1996, Souter et al 1998, Ojala et al 2000), non confermata (Suarez et al 2001);
- cianosi, tachipnea, ipossiemia (Grella e Zanor 1978);
- lesioni cerebrali in nati con peso <1000 g (Hanigan et al 1988) e con età gestazionale < 30 settimane (Baerts et al 1990);
- rischio di sepsi neonatale in nati di basso peso (Herson et al 1988).

Scheda tecnica: “Non somministrare in caso di gravidanza accertata o presunta. ... Tossicità fetale: le indagini effettuate allo scopo dimostrano che l’indometacina oltrepassa la barriera placentare. Peraltro non si sono mai evidenziati fenomeni negativi sullo sviluppo fetale o sul ciclo riproduttivo”.

Conclusioni: L’uso di indometacina nell’ultimo periodo della gravidanza può aumentare il rischio di chiusura del dotto di Botallo. La chiusura precoce del dotto arterioso di Botallo, con conseguente possibile ipertensione polmonare del neonato, rara prima della 27^a settimana è più frequente, in seguito ad esposizioni all’indometacina, all’aumentare dell’età gestazionale: 50-70% a 32 settimane fino al 100% dopo la 34^a settimana (Moise et al 1988). Studi controllati sull’associazione tra uso di indometacina come tocolitico e enterocolite necrotizzante neonatale, hanno riscontrato un’incidenza del 20-29% negli esposti vs l’8-9% nei controlli (Norton et al 1993, Major et al 1994).

Sulindac – M01AB02

Inibitore reversibile della sintesi delle prostaglandine. Viene anche utilizzato come tocolitico e nel trattamento del polidramnios. Brevettato nel 1970.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 69 esposti nel 1° trimestre, 3 nati con difetti congeniti, 3 attesi: RR=1.0 (IC 95%: 0.2-2.9).

Effetti fetoneonatali: non oliguria o oligoidramnios (Carlan et al 1992); dopo la 34^a-35^a settimana di gravidanza può determinare chiusura precoce del dotto di Botallo, con conseguente possibile ipertensione polmonare (Levin 1980, Carlan et al 1992, Kramer et al 1999).

Scheda tecnica: "Il sulindac non deve essere somministrato a donne in gravidanza in quanto la sua innocuità non è stata stabilita. ... Negli studi teratogenici nel topo e nel ratto, i più alti dosaggi testati (60 mg/kg nel topo e 40 mg/kg nel ratto) hanno prodotto una riduzione nell'aumento del peso materno ed una diminuzione del peso del feto. Non si è riscontrata, comunque, alcuna prova di embriotossicità o teratogenicità a qualsiasi dose testata (da 10 a 60 mg/kg nel topo e da 10 a 40 mg/kg nel ratto). La somministrazione di FANS a ratte gravide può determinare restrizione del dotto arterioso fetale".

Diclofenac – M01AB05

Brevettato nel 1965.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 51 esposti nel 1° trimestre, 1 nati con difetti maggiori, 2 attesi: RR = 0.5 (IC 95%: 0.0-2.8).

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 (esclusi associati ad anomalie cromosomiche) tra cui 15 esposti a diclofenac nel 1° trimestre, 577 730 controlli tra cui 1362 esposti. OR=1.3 (IC 95%: 0.8-2.2).

Effetti fetoneonatali: dopo la 34^a-35^a settimana di gravidanza può determinare chiusura precoce del dotto arterioso di Botallo, con conseguente possibile ipertensione polmonare (ADRAC 1998, Zenker et al 1998, Mas e Menahem 1999, Rein et al 1999).

Scheda tecnica: "Il prodotto non deve essere usato in caso di gravidanza. Una gravidanza deve essere sempre esclusa prima dell'inizio del trattamento e, durante il trattamento stesso, si deve assicurare un'efficace copertura anticoncezionale ... Gli studi effettuati non hanno mostrato alcun effetto mutageno, carcinogenico o teratogeno del diclofenac".

Etodolac – M01AB08

Brevettato nel 1971.

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

Studi su animali di laboratorio

- Ninomiya et al (1990): non teratogeno nel ratto e coniglio (16 mg/kg).
- Furuhashi et al (1990): chiusura precoce del dotto arterioso nel ratto.

Scheda tecnica: “Non è stata determinata la sicurezza del farmaco somministrato durante la gravidanza. Pertanto se ne sconsiglia l’uso in tali periodi. ... Influenza la capacità riproduttiva dei ratti femmine ed aumenta il numero delle gestanti con gestazione prolungata e dei nati morti per nidati nei ratti trattati con 9-15 mg/kg”.

Fentiazac – M01AB10

Disponibile in Italia dal 1976.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Shimazu et al (1979): non teratogeno nel ratto (50 mg/kg per os) e nel coniglio (100 mg/kg per os).*

Scheda tecnica: “Per quanto la ricerca abbia dimostrato che il fentiazac non possiede tossicità sullo sviluppo embrio-fetale, se ne sconsiglia l’uso nel 1° trimestre di gravidanza. Nell’ulteriore periodo il prodotto deve essere usato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico ... Fentiazac non è teratogeno (negli animali di laboratorio)”.

Acemetacina – M01AB11

Estere dell’acido glicolico dell’indometacina. Brevettato nel 1972.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Koga et al (1981): non teratogeno nel ratto (8 mg/kg).*

Scheda tecnica: “Come raccomandato per altri farmaci indolici si sconsiglia l’uso in gravidanza. ... Tossicità fetale - via orale: ratto: Acemetacina, impiegata alle dosi 1, 2 e 4 mg/kg non ha provocato nessun effetto teratogeno; coniglio: Acemetacina, impiegata alle dosi 2, 4 e 8 mg/kg non ha provocato nessun effetto teratogeno”.

Proglumetacina – M01AB14

Brevettato nel 1974.

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 essendo disponibili dati clinici sull’impiego della Proglumetacina (dimaleato) in

gravidanza, se ne sconsiglia l'uso in tali condizioni. ... Embriotossicità (teratogenesi) Nel ratto SD 5 e 20 mg/kg per via orale sono prive di tossicità. Nel coniglio N.Z. 6 e 24 mg/kg per via orale sono prive di tossicità. Tossicità peri e post-natale: Nel ratto SD (per via orale) 1,0 - 3,0 - 10 - 20 e 30 mg/kg/die. Le dosi fino a 10 mg/kg/die non hanno influenzato i parametri peri e post-natali. Le dosi superiori hanno provocato un ritardo nel parto, probabilmente dovuto all'inibizione della produzione di prostaglandine, stimolo fisiologico per l'induzione del parto. La somministrazione di FANS a ratte gravide ha determinato la restrizione del dotto arterioso fetale".

Ketorolac – M01AB15

Disponibile in Italia dal 1991.

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

Scheda tecnica: "L'impiego del farmaco è controindicato in gravidanza, in prossimità o durante il parto. L'uso del farmaco in prossimità del parto può determinare il ritardo del parto stesso; inoltre il farmaco può provocare, se somministrato in tale periodo, alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro, con gravi conseguenze per la respirazione. Nelle 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. ... Studi di: teratogenesi nel ratto (10 mg/kg) e nel coniglio (3,6 mg/kg), peri-postnatale (9 mg/kg) e fertilità (16 mg/kg femmina, 9 mg/kg maschio) nel ratto, non hanno evidenziato effetti teratogeni né modificazioni della fertilità e capacità riproduttiva. Prolungamento della gravidanza e/o distocia materna e conseguente mortalità perinatale sono stati notati nel ratto alle dosi più elevate".

Effetti fetoneonatali: non effetti negativi in 43 nati esposti al momento del parto (Walker et al 1992).

M01AC – Oxicam-derivati

Piroxicam – M01AC01 – M02AA07 – S01BC06

Brevettato nel 1968.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ Rosa (1993), Michigan MSS: 161 esposti nel 1° trimestre, 6 nati con difetti congeniti, 7 attesi: RR = 0.6 (IC 95%: 0.3-1.9).

Effetti fetoneonatali: oligoidramnios e insufficienza renale in esposto in 26ª settimana (Voyer et al 1994).

Scheda tecnica: “L’uso del prodotto è controindicato durante la gravidanza ... Come per le altre sostanze che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, anche il piroxicam aumenta l’incidenza di distocie e di parti post-termine in animali quando la somministrazione della sostanza perdura durante la gravidanza. La somministrazione di FANS a ratte gravide può determinare la costrizione del dotto arterioso fetale. Inoltre nell’ultimo trimestre di gravidanza aumenta la tossicità a livello gastroduodenale”.

Tenoxicam – M01AC02

Disponibile in Italia dal 1989.

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

Studi su animali di laboratorio

- Shimizu et al (1984): non teratogeno nel topo (4.8 mg/kg), ratto (12 mg/kg) e coniglio (32 mg/kg).

Scheda tecnica: “Il farmaco non va usato in gravidanza ... Negli animali gravidi è stato osservato un allungamento della durata della gestazione ed un aumento della frequenza dei parti distocici, evento associato all’azione di inibizione della prostaglandino-sintetasi, tipica di questi farmaci. Nell’animale il tenoxicam non ha mostrato effetti mutageni, carcinogeni o teratogeni”.

Lornoxicam – M01AC05

Disponibile in Italia dal 2000.

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

Studi su animali di laboratorio

- Yamada et al (1997): non teratogeno nel ratto e coniglio (2.7 mg/kg).

Scheda tecnica: “il farmaco non va somministrato in gravidanza ... Studi sulla riproduzione e sullo sviluppo sono stati condotti nel ratto e coniglio. Sebbene manchi l’evidenza di potenziale teratogeno, il lornoxicam è controindicato in gravidanza per mancanza di una sufficiente esperienza clinica”.

Meloxicam – M01AC06

Disponibile in Italia dal 1996.

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

Studi su animali di laboratorio

- Matsuo et al (1996): non teratogeno nel ratto (5 g/kg) e nel coniglio (80 mg/kg).

Scheda tecnica: "nell'animale sono stati riportati effetti letali sull'embrione a dosi molto superiori rispetto a quelle utilizzate nell'uomo. Si sconsiglia la somministrazione di meloxicam durante la gravidanza. Nel terzo trimestre di gravidanza tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a tossicità a livello cardiopolmonare (ipertensione polmonare con chiusura prematura del dotto arterioso) e renale o inibire la contrazione uterina. Nell'animale questo effetto sull'utero è stato associato ad un aumento dell'incidenza della distocia e ad un ritardo nel parto. Per tale ragione tutti i FANS sono assolutamente controindicata negli ultimi tre mesi di gravidanza ... Negli studi di tossicità riproduttiva, effetti letali sull'embrione sono stati osservati a dosi molto superiori a quelle utilizzate nell'uomo. Come per tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine, sono stati descritti effetti fetotossici al termine della gestazione".

Cinnoxiam – M01AC49 – M02AA49

Disponibile in Italia dal 1988.

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: "Durante la gravidanza il farmaco deve essere utilizzato solo in caso di assoluta necessità e sotto il diretto controllo del medico ... Esso è risultato inoltre sprovvisto di attività embriofetotossica, teratogena e genotossica".

M01AE – Derivati dell'acido propionico

Ibuprofene – M01AE01 –

G02CC01 – M01AE51 – M02AA13 – R01BA52

Utilizzato anche come tocolitico. Brevettato nel 1961.

Studi di coorte senza controlli

- *Barry et al (1984), Upjohn ditta produttrice: 50 esposizioni in periodi non specificati della gravidanza. Non aumento di difetti congeniti nei nati.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Aselton et al (1985), Seattle GHC: Esposti nel 1° trimestre: 51; 1 nato con difetto congenito. Controlli: 6509; 105 nati con difetti congeniti. RR=1.2 (IC 95%: 0.2-8.7).*
- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 3178 esposti nel 1° trimestre, 143 nati con difetti maggiori, 129 attesi: RR=1.1 (IC 95%: 0.9-1.4).*

Studi caso-controllo specifici

- ➔ *Werler et al (1992): casi: 76 nati con gastroschisi; controlli: 2142 nati con altre malfor-*

mazioni riconducibili ad difetti di vascolarizzazione. AOR di gastroschisi per esposizione nel 1° trimestre = 1.3 (IC 95%: 0.4-3.7).

- Torfs et al (1996): casi: 110 nati con gastroschisi; controlli: 220 nati sani. AOR di gastroschisi per esposizione nel 1° trimestre a ibuprofen o aspirina = 4.7 (IC 95%: 1.6-13.5).
- Shaw et al (1998): casi: 538 nati con difetto del tubo neurale; controlli: 539 nati sani. OR di DTN per esposizione nel 1° trimestre = 0.9 (IC 95%: 0.5-1.7).

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

- Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: casi = 5015 nati con difetti cardiovascolari (esclusi associati ad anomalie cromosomiche) tra cui 37 esposti a ibuprofene nel 1° trimestre, 577 730 controlli tra cui 4124 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.1 (IC 95%: 0.8-1.5).

Effetti fetoneonatali: in esposti al termine di gravidanza: oligoidramnios (Kaplan et al 1994, Wiggins e Elliot 1990, Hendricks et al 1990), ipertensione polmonare (Alano et al 2001, Mosca et al 2002).

Scheda tecnica: “Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato solo nel caso di assoluta necessità, sotto diretto controllo medico ... Ibuprofene non è teratogeno. Va però notato che la somministrazione di FANS a ratte gravide può determinare restrizione del dotto arterioso fetale”.

Metoxibutropato – M01AE01

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 l'uso del farmaco non è consigliabile ... Il metoxibutropato non ha evidenziato effetti mutageni né cancerogeni. Come avviene per tutti i FANS la somministrazione del metoxibutropato a ratte gravide può determinare costrizione del dotto arterioso fetale”.

Naproxene – M01AE02 – A01AD11 – G02CC02 – M02AA12

Attraversa rapidamente la placenta nel 1° trimestre, ma soltanto una minima concentrazione è presente nei tessuti fetali (Siu et al 2002). Brevettato nel 1967.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Rosa (1993), Michigan MSS: 1448 esposti nel 1° trimestre, 70 nati con difetti maggiori, 62 attesi. RR=1.1 (IC 95%: 0.9-1.4).

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ *Ericson e Kallen (2001), Swedish MBR: 2557 nati esposti nel 1° trimestre a FANS. 6 nati con schisi orofacciali, 5 esposti a naproxene 1.4 attesi. RR=3.6 (IC 95%: 1.2-8.3).*

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 (esclusi associati ad anomalie cromosomiche) tra cui 24 esposti a naproxene nel 1° trimestre, 577 730 controlli tra cui 1679 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.7 (IC 95%: 1.1-2.5).*

→ *Kallen (2003), Swedish MBR: casi: 1044 nati con LPS non sindromiche tra cui 8 esposti a naproxene nel 1° trimestre; controlli (nati in totale) 576 873, tra cui 1679 esposti. OR=2.7 (IC 95%: 1.2-5.4).*

Effetti feto-neonatali: in esposti al termine di gravidanza: chiusura del dotto arterioso (Talati et al 2000), ipertensione polmonare (Alano et al 2001), iponatriemia e ritenzione idrica, esposto ad overdose 8 ore prima del parto (Alun-Jones e Williams 1986), ipossiemia, aumento del tempo di coagulazione, iperbilirubinemia e insufficienza renale (Wilkinson et al 1979, Wilkinson 1980).

Scheda tecnica: “Il prodotto è controindicato durante la gravidanza ... L'uso del farmaco in prossimità del parto può determinare il ritardo del parto stesso, inoltre il farmaco può provocare, se somministrato in tale periodo, alterazioni all'emodinamica del piccolo circolo del nascituro con gravi conseguenze per la respirazione”.

Ketoprofene – M01AE03 – A01AD11 – M02AA10 – M01AE53

Brevettato nel 1967.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ *Rosa (1993), Michigan MSS: 112 esposti nel 1° trimestre, 3 nati con difetti maggiori, 5 attesi. RR=0.6 (IC 95%: 0.1-1.8).*

Effetti feto-neonatali: in esposti al termine di gravidanza: oligoidramnios e ipertensione polmonare (Netter et al 1990), oliguria (Simeoni et al 1989), insufficienza renale acuta (Gouyon et al 1991, Llanas et al 1996, Bannwarth et al 1999).

Scheda tecnica: “La somministrazione di ketoprofene, anche se sperimentalmente non ha fatto osservare tossicità embriofetale per posologie rapportabili a quelle previste per l'uso clinico, non è consigliabile in gravidanza, durante l'allattamento e nell'infanzia. L'uso del farmaco in prossimità del parto determina il ritardo del parto stesso; inoltre, se somministrato in tale periodo, può provocare alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro con gravi conseguenze per la respirazione ... Dopo somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei, in femmine di ratto gravide, è stata osservata una restrizione del dotto arterioso fetale”.

Flurbiprofene – M01AE09 – A01AD11 – M01AA19 – S01BC04

Aril-propionico, capostipite dei derivati Fenilalcanoici. Brevettato nel 1965.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Imai et al (1988): non teratogeno nel ratto (10 mg/kg) e nel coniglio (80 mg/kg).*
- *Momma e Takao (1987): chiusura precoce del dotto arterioso nel ratto.*

Scheda tecnica: “Nelle donne in stato di gravidanza e durante l’allattamento il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto diretto controllo medico ... la sostanza non si è dimostrata teratogena né mutagena. Va però segnalato che la somministrazione di FANS a ratte gravide può determinare restrizione del dotto arterioso fetale”.

Acido tiaprofenico – M01AE11

Derivato aril-propionico. Disponibile in Italia dal 1985.

Studi di coorte prospettici senza controlli

➔ *Pastuszak et al (1993), TIS Motherisk Program: 12 esposizioni nel 1° trimestre: 3 aborti spontanei (25%), 1 IVG, 8 nati sani.*

Scheda tecnica: “Evitare la somministrazione del prodotto durante i primi mesi di gravidanza. La somministrazione di dosi variabili tra 5 e 75 mg/kg nel topo, nel ratto, nel coniglio, non provoca tossicità fetale né evidenza attività teratogena”.

Oxaprozina – M01AE12

Disponibile in Italia dal 2000.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Yamada et al (1984 a-b): non teratogeno nel ratto e nel coniglio a dosaggi rispettivamente di 500 mg/kg/die e 30 mg/kg/die.*

Scheda tecnica: “Non ci sono studi adeguati e ben controllati sulle donne in gravidanza. Il prodotto è quindi controindicato in donne in gravidanza ... Studi di teratologia sono stati condotti su topi, ratti e conigli; malformazioni scheletriche e viscerali sono state osservate in alcuni animali ma il tipo, la modalità e l’incidenza di questi risultati non indicano in nessuna delle specie una relazione tra l’oxaprozina e gli effet-

ti teratogenici. Inoltre, nelle fasi tardive della gravidanza, l'uso di oxaprozin può causare parto ritardato e chiusura precoce del dotto di Botallo ed è associato a distocia".

Dexketoprofene – M01AE17

Disponibile in Italia dal 1998.

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

Scheda tecnica: " Il prodotto non deve essere somministrato in gravidanza. Non sono disponibili informazioni sufficienti per valutare la sicurezza d'impiego del prodotto in gravidanza ... In studi su animali, a dosi elevate, sono stati osservati effetti sui feti, probabilmente come risultato degli effetti inibitori del dexketoprofene sulla sintesi delle prostaglandine. I FANS possono bloccare le contrazioni uterine e ritardare il parto. Possono indurre costrizione intrauterina o chiusura del dotto arterioso con conseguente ipertensione polmonare neonatale ed insufficienza respiratoria. I FANS possono deprimere la funzione piastrinica fetale ed inibire la funzione renale fetale con conseguente oligoidramnios e anuria neonatale ... Dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, studi di tossicità a dose ripetuta, genotossicità, tossicità riproduttiva e immunofarmacologia confermano che non esistono speciali pericoli per l'uomo".

M01AG – Fenamati

Acido mefenamico – M01AG01

Utilizzato anche nel trattamento del parto pretermine (Mital et al 1992). Brevettato nel 1960.

Studi di coorte senza controlli

- *McElhatton (1998): 13 nati sani da donne che avevano tentato il suicidio in vari periodi della gravidanza con overdose di acido mefenamico. Un nato presentava cisti tireoglossa ed uno soffio cardiaco non meglio specificato.*

Studi su animali di laboratorio

- *Montenegro e Palomino (1990): palatoschisi nel topo.*
- *Mammo e Takao (1987): chiusura precoce del dotto arterioso nel ratto trattato a termine.*

Scheda tecnica: non disponibile.

Acido meclofenamico – M01AG04

Derivato dell'acido antranilico. Brevettato nel 1961.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Schardein et al (1969), Petrere et al (1985): non teratogeno nel ratto e nel coniglio.*

Scheda tecnica: "Non somministrare durante la gravidanza, particolarmente nel 1° e nel 3° trimestre ... Come altri farmaci antiinfiammatori non steroidei l'acido meclofenamico in studi di riproduzione su roditori ha determinato fetotossicità con lievi malformazioni scheletriche, ma non effetti teratogeni maggiori".

Conclusioni classe M01AG: Le conoscenze sugli effetti legati all'uso di inibitori delle prostaglandine nella gravidanza umana, sono basate fondamentalmente su studi effettuati sull'acido acetilsalicilico e sull'indometacina (vedi N02BA01, M01A).

M01AH – Coxib

Si tratta di una classe di farmaci antireumatici di recente commercializzazione, inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (COX-2).

Celecoxib – M01AH01

Disponibile in Italia dal 2000.

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

Scheda tecnica: "Non sono disponibili dati clinici relativi all'impiego di celecoxib in gravidanza. Studi nell'animale (ratto e coniglio) hanno evidenziato una tossicità sulla funzione riproduttiva, incluse malformazioni. Il rischio potenziale derivante dalla somministrazione durante la gravidanza è sconosciuto, ma non può essere escluso. Analogamente ad altri farmaci inibitori della sintesi delle prostaglandine, celecoxib può causare inerzia uterina e chiusura prematura del dotto arterioso durante il terzo trimestre di gravidanza. Celecoxib è controindicato in caso di gravidanza accertata o possibile. In caso di gravidanza nel corso del trattamento, celecoxib deve essere sospeso ... Negli studi convenzionali di tossicità embrio-fetale la comparsa di ernia diaframmatica in feti di ratto e di malformazioni cardiovascolari in feti di coniglio in seguito a esposizione sistemica al farmaco in forma libera è stata di circa 5 volte (ratto) e 3 volte (coniglio) più elevata rispetto ai livelli raggiunti alla massima dose giornaliera raccomandata nell'uomo (400 mg). È stata osservata inoltre la comparsa di ernia diaframmatica nel ratto in uno studio di tossicità peripost natale, che prevedeva l'esposizione durante il periodo dell'organogenesi. In questo studio, la più bassa esposizione sistemica a cui si è verificata quest'anomalia in un singolo animale è stata stimata pari

a 3 volte la dose raccomandata nell'uomo. Nell'animale, l'esposizione a celecoxib durante le prime fasi dello sviluppo embrionale ha avuto come effetto perdite pre- e post-impianto. Questi effetti sono attesi in quanto conseguenti all'inibizione della sintesi delle prostaglandine. In studi peri-post natali effettuati sul ratto è stata osservata tossicità fetale".

Rofecoxib – M01AH02

Disponibile in Italia dal 2001.

Studi di coorte senza controlli

■ *Merck (2003), Pregnancy Registry Vioxx: 11 gravidanze riportate prospetticamente, esposte nel 1° trimestre: 9 nati sani e 2 aborti spontanei. 6 gravidanze monitorate prospettivamente, esposte nel 1° trimestre: 1 aborto spontaneo, 1 IVG, 4 nati sani.*

Scheda tecnica: "L'uso del rofecoxib, come quello di altri farmaci noti per inibire la COX-2 non è raccomandato nelle donne che intendono affrontare una gravidanza. L'uso del rofecoxib è controindicato nell'ultimo trimestre di gravidanza in quanto, come con altri farmaci noti per inibire la sintesi delle prostaglandine, può causare inerzia uterina o chiusura prematura del dotto arterioso. Non vi sono studi adeguati e ben controllati sull'uso del rofecoxib nella donna in gravidanza; di conseguenza il rofecoxib non deve essere utilizzato nei primi due trimestri di gravidanza a meno che il beneficio potenziale per la paziente giustifichi il potenziale rischio per il feto ... Negli studi preclinici, è stato dimostrato che il rofecoxib non è genotossico, mutagenico o cancerogeno ... Studi di tossicità sulla riproduzione hanno mostrato che il rofecoxib (al dosaggio uguale o superiore 2 volte la dose giornaliera raccomandata nell'uomo basata sull'esposizione sistemica), ha ridotto la fertilità e la sopravvivenza embrio/fetale nel ratto. È stata anche osservata una riduzione del diametro del dotto arterioso correlata al trattamento che è noto essere associata ai FANS. Studi di tossicità sulla riproduzione condotti nel ratto e nel coniglio non hanno dimostrato l'evidenza dello sviluppo di anomalie ad un dosaggio superiore a 50 mg/kg/die (nel ratto questo rappresenta circa 29 volte la dose giornaliera raccomandata nell'uomo, sulla base dell'esposizione sistemica)".

M01AX – Altri farmaci

antinfiammatori/antireumatici non steroidei

Si tratta di sostanze che non hanno azione inibente le prostaglandine, ad eccezione della nimesulide.

Nabumetone – M01AX01

Chetone liposolubile non acido appartenente ad una nuova classe di FANS, i Naftil-alcaloni. Disponibile in Italia dal 1990.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Toshiyaki et al (1988): non teratogeno nel ratto (160 mg/kg) e nel coniglio (320 mg/kg).*

Scheda tecnica: “il farmaco non va somministrato in gravidanza ... Gli studi sulla riproduzione, condotti nel ratto e nel coniglio, hanno dimostrato che il nabumetone è sprovvisto di effetti teratogeni e non influenza lo sviluppo fetale; solo nel coniglio ed ai dosaggi più alti (300 mg/kg/die) il farmaco ha influito negativamente sul processo di impianto, determinando delle perdite embrionali precoci di non trascurabile entità”.

Acido niflumico – M01AX02 – M02AA17

Derivato dell'acido nicotinico. 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.

Effetti fetoneonatali: in esposti al termine di gravidanza: insufficienza renale (Chevallier et al 1992), oligoidramnios e insufficienza renale transitoria (Alessandri et al 1994).

Scheda tecnica: “L'innocuità dell'acido niflumico in gravidanza non è stata determinata”.

Glucosamina – M01AX05

Condrotrofico. Amino zucchero naturale, costituente delle cartilagini, presente in tutti i mammiferi. Brevettato nel 1963.

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

Scheda tecnica: “Le sperimentazioni sugli animali non hanno mostrato effetti sfavorevoli sulle funzioni riproduttive. Ciò nonostante si raccomanda di limitare l'uso del farmaco ai casi di riconosciuta necessità e sotto controllo medico ... Embriotossicità (teratogenesi): Le seguenti dosi di glucosamina solfato somministrate durante il periodo critico della gravidanza non hanno provocato differenze significative rispetto ai controlli: nella ratte S.D. dosi orali da 100 a 2500 mg/kg – nella ratte S.D. dosi i.m. di 200 e 300 mg/kg – nella coniglia NZ dosi orali da 100 a 2500 mg/kg – nella coniglia NZ dosi e.v. di 40 e 80 mg/kg. Fertilità: Nel ratto le dosi orali di 300, 900 e 2700 mg/kg, riferite a glucosamina solfato (cristallina), somministrate ai maschi per 10 settimane prima dell'accoppiamento e durante l'accoppiamento o alle femmine per 2 settimane prima dell'accoppiamento, durante l'accoppiamento, la gravidanza e l'allattamento non hanno provocato differenze significative rispetto ai controlli”.

Benzidamina – M01AX07 – A01AD02 – G02CC03 – M02AA05

Brevettato nel 1963.

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

Scheda tecnica: "Non esistono controindicazioni all'uso topico della benzidamina in gravidanza. La benzidamina non esplica effetti teratogeni e non interferisce con il normale sviluppo embrionale".

Nimesulide – M01AX17 – M02AA49

Blando inibitore delle prostaglandine, appartenente alla classe delle sulfonamidi. Brevettato nel 1970.

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

Effetti feto-neonatali: in esposti dopo la 24^a settimana sono stati segnalati casi di oligoidramnios e insufficienza renale (Peruzzi et al 1999, Landau et al 1999, Balasubramaniam 2000, Holmes e Stone 2000, Grigsby et al 2000, Locatelli et al 2001, Paternoster et al 2003), chiusura precoce del dotto arterioso (Simbi et al 2002).

Scheda tecnica: "Sebbene la ricerca sperimentale non abbia evidenziato per la nimesulide tossicità embrio-fetale se ne sconsiglia l'impiego in gravidanza. Sono stati segnalati rari casi di insufficienza renale acuta e cronica in neonati le cui madri avevano assunto la nimesulide in gravidanza ... Tossicità fetale ratto SD assente fino a 45 mg/kg/die, coniglio, coniglio NZ assente fino a 5 mg/kg/die. La somministrazione di FANS a ratte gravide può determinare restrizione del dotto arterioso fetale".

Diacereina – M01AX21

Non è dotato di azione antiprostaglandinica o antitrombossanica. 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: "Nonostante non siano stati evidenziati effetti teratogeni e tossicità fetale negli animali, è sconsigliabile somministrare il farmaco in gravidanza ... Il farmaco inoltre non è risultato né teratogeno né mutageno, privo di effetti sulla fertilità maschile e femminile e di tossicità peri e post-natale nel ratto".

Morniflumato – M01AX22

Disponibile in Italia dal 1990.

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

Scheda tecnica: "Sebbene negli studi sperimentali non si siano evidenziati fenomeni di tossicità embrionale l'uso del prodotto è sconsigliabile in gravidanza ... Morniflumato non ha manifestato effetti sulla fertilità e gametogenesi, non è risultato teratogeno (ratto, coniglio) e non ha presentato tossicità peri o post-natale (ratto)".

Conclusioni classe M01A: Le conoscenze sugli effetti legati all'uso di inibitori delle prostaglandine appartenenti a questa classe terapeutica nella gravidanza umana sono basate fundamentalmente su studi effettuati per la classe farmacologica in generale con specifiche disponibili solo per i farmaci più comuni (es.: ibuprofen e indometacina). Le conoscenze sui coxib sono ancora troppo limitate e richiedono un'attenzione maggiore nella prescrizione prospettiva. Per quanto riguarda le esposizioni nel 1° trimestre di gravidanza il presumibile ampio uso non è accompagnato da un'ampia disponibilità di studi. Il rischio di malformazioni in generale non è aumentato, ma due studi recenti di buona qualità e unici per potenza statistica a studiare modesti rischi per specifiche malformazioni, suggeriscono un modesto aumento di rischio per cardiopatie e schisi orali (in particolare per il naproxene). Pur trattandosi di osservazioni da confermare con studi indipendenti è opportuno che tali dati non siano trascurati e per un principio di massima precauzione: a) evitare la prescrizione prospettiva; b) consigliare ecografie in centri di terzo livello in caso di avvenuta esposizione.

Due studi recenti indicano un'associazione tra assunzione di FANS e aborto spontaneo (Nielsen et al 2001, Li et al 2003) nel secondo studio è stata stimato un RR di 1.8 (IC 95%: 1.0-3.2) tenendo sotto controllo vari fattori confondenti ed è presente effetto dose (durata del trattamento) e effetto temporale (rischio maggiore per assunzioni più vicine al concepimento). L'effetto può essere mediato dall'inibizione dell'azione fisiologica delle prostaglandine. In questo studio, seppure limitato per la numerosità dei casi esposti, il paracetamolo non risulta associato a rischio di aborto spontaneo. Tutti i FANS, seppure con una probabile variabilità non ancora completamente accertata, se somministrati dopo la 34^a-35^a settimana di gravidanza possono determinare la chiusura precoce del dotto arterioso di Botallo, con conseguente possibile ipertensione polmonare del neonato. In caso di necessità di trattamento è opportuno monitorare regolarmente la circolazione fetale con metodiche ecodoppler.

M01C – Sostanze antireumatiche specifiche

M01CB – Preparati a base di oro

Sodio aurotiosolfato – M01CB02

Auranofin – M01CB03

Hanno un'azione immunodepressiva e agisce anche sul meccanismo prostaglandinico. Disponibili in Italia dal 1984.

Segnalazioni di casi

- *Rogers et al (1980): 1 nato esposto a 20 mg a settimane alterne dal concepimento alla 20ª settimana, con LPS, ipertelorismo, orecchie malformate, alterazione craniale occipitale. All'esame autoptico: assenza degli emisferi cerebrali, cisti di Dandy Walker al cervelletto.*
- *Cohen (1981), Tarp e Graudal (1985), Fuchs e Lippert (1986), Obstensen et al (1986): 13 nati sani esposti nel 1° trimestre.*

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- *Miyamoto et al (1974): 119 esposizioni a sali d'oro nel 1° trimestre (26 per tutta la gravidanza). 1 nato con lussazione dell'anca e 1 con acetabolo piatto.*

Scheda tecnica: "il prodotto ha manifestato effetti teratogeni in alcune specie animali e pertanto non deve essere normalmente usato in gravidanza se non vi sia un potenziale beneficio per la madre tale da giustificare i potenziali rischi per il feto".

Conclusioni: Gli studi disponibili non suggeriscono un aumento del rischio riproduttivo di base. L'auranofin, come altri farmaci inibitori delle prostaglandine, se somministrata dopo la 34ª-35ª settimana di gravidanza teoricamente può determinare la chiusura precoce del dotto arterioso di Botallo, con conseguente possibile ipertensione polmonare del neonato; inoltre la sua attività immunosoppressiva può determinare una compromissione transitoria del sistema immune del neonato esposto nel 2°-3° trimestre (Little 1997).

Penicillamina – M01CC01

Chelante dei metalli pesanti. Brevettato nel 1956.

Revisioni di segnalazioni di casi

- *Endres (1981): 85 gravidanze esposte: 2 nati con cutis laxa (Mjølnerod et al 1971; Solomon et al 1977).*
- *Rosa (1986): 5 nati esposti nel 1° trimestre di gravidanza, con cutis laxa (Endres 1981, Linares et al 1979, Beck et al 1981, Harpey et al 1983), altri 4 nati con difetti congeniti ma non cutis laxa segnalati alla FDA (Gal e Ravenel 1984) (idrocefalo; paralisi cerebrale con cecità e piede torto bilaterale; artrogriposi con idrocefalo ed emorragia interventricolare; sindattilia).*

Segnalazioni di casi

- *Laver e Farley (1971): 1 nato esposto nel 1° trimestre di gravidanza con cutis laxa.*
- *Fukuda et al (1977), Gregory e Mansell (1983), Morimoto et al (1986), Avramovi et al (1992), Pilishegyi et al (1993), Messner et al (1998), Hlinst'ak et al (1999), Furman et al (2001): 19 nati sani esposti nel 1° trimestre.*
- *Martinez-Frias et al (1998): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con LPS.*

Studi di coorte senza controlli

- *Lyle (1978): 27 esposizioni in gravidanza: 8 nell'ultimo periodo; 19 esposizioni nel 1° trimestre: 1 nato con DIV non attribuibile al farmaco.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Tarnacka et al (2000): 46 gravidanze in donne affette da morbo di Wilson. Esposti: 15; controlli: 31. Abortività spontanea (4) 26,6% nelle esposte vs (8) 26% nei controlli. Nessun nato esposto con difetto congenito vs 3 difetti cardiovascolari nei controlli.*

Effetti fetoneonatali: numerose segnalazioni di nati sani (59) esposti dopo il 1° trimestre (Laver e Farley 1971, Scheinberg e Sternlieb 1975, Lyle 1978, Dupont et al 1990, Chin 1991).

Scheda tecnica: "La sicurezza dell'uso del farmaco durante la gravidanza non è ancora stata stabilita. Numerose gravidanze sono state portate a termine con successo in pazienti con malattia di Wilson, senza effetti sfavorevoli a carico del feto".

Conclusioni: La teratogenicità della penicillamina è provata seppure basata su segnalazioni di casistica, è suffragata anche dalla specificità del danno fetale e dalla analogia con quanto osservato negli animali di laboratorio. Su circa 180 esposizioni sono stati segnalati 6 casi di cutis laxa, in alcuni casi reversibile.

M03B – Miorilassanti ad azione centrale

M03BA – Esteri dell'acido carbamico

Carisoprodol – M03BA52

Disponibile in Italia dal 1989.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 326 esposti nel 1° trimestre, 20 nati con difetti maggiori, 14 attesi: RR=1.4 (IC 95%: 0.9-2.2).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ *Heinonen et al (1977), CPP: la sostanza è stata considerata insieme con altri miorilassanti ad azione centrale per complessivi 29 esposti nelle prime 16 settimane, di cui 14 a carisoprodol, 2 nati con difetti congeniti nell'intero gruppo. ARR per l'intero gruppo = 1.5 (IC 95%: 0.4-5.8).*

Scheda tecnica: non reperibile.

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

M03BX – Altri miorilassanti ad azione centrale

Baclofene – M03BX01

Derivato dall'acido gamma-aminobutirrico. Brevettato nel 1969.

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

Segnalazioni di casi

- *Delhaas e Verhagen (1992), Munoz et al (2000): 3 nati sani esposti per via intratecale per tutta la gravidanza.*
- *Ratnayaka et al (2001): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza con convulsioni neonatali (dopo 7 giorni) da sospensione del farmaco.*

Studi su animali di laboratorio

- *Hirooka (1976 a-b) Hirooka et al (1976): non effetti teratogeni nel topo (15 mg/kg per os), ratto (12.5 mg/kg per os) e coniglio (4.55 mg/kg per os).*

Scheda tecnica: "Durante la gravidanza, specialmente nei primi tre mesi, si somministrerà il prodotto solo nei casi di assoluta necessità, valutando il rapporto rischio-beneficio per il bimbo e la madre. Il bacio-fene attraversa la barriera placentare".

Tizanidina – M03BX02

Derivato imidazolinico. Disponibile in Italia dal 1993.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Nakajima et al (1985): anomalie minime scheletriche nel ratto trattato con 3-10 mg/kg/die.*

Scheda tecnica: "Non essendo stata accertata la sicurezza del prodotto in gravidanza, se ne sconsiglia l'uso. ... Tizanidina non presenta attività embriotossica e teratogena".

Pridinolo – M03BX03

Brevettato nel 1941.

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 nel 1° trimestre di gravidanza. Nell'ulteriore periodo usare solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico ... Nel topo trattato con dosi fino a 25 mg/kg/die di pridinolo mesilato non si sono osservati effetti teratogenici". "L'uso del farmaco in gravidanza non ha mai evidenziato effetti dannosi; tuttavia, quale regola generale, è opportuno evitare l'impiego del farmaco durante il 1° trimestre di gravidanza ... Le prove di tossicità acuta, subacuta, cronica e fetale, nonché di tollerabilità locale eseguite con il farmaco hanno dimostrato che il prodotto è sprovvisto di effetti lesivi di qualsiasi tipo ed è ottimamente tollerata localmente".

Tiocolchicoside – M03BX05

Analogo di sintesi dell'alcaloide naturale colchicina. Può determinare riduzione del tono uterino. Disponibile in Italia dal 1972.

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: "Benché negli studi animali non sia stato osservato un effetto teratogeno se non quando tiocolchicoside è stato somministrato a dosi molto superiori a quelle raccomandate nella terapia umana (più di 10 volte la dose terapeutica) a scopo precauzionale l'impiego del prodotto è controindicato in corso di gravidanza ... Gli studi di teratogenesi sono risultati negativi a dosi di 3 mg·kg⁻¹ die-1. Gli studi di mutagenesi sono negativi".

Ciclobenzaprina – M03BX08

Miorilassante triciclico, strutturalmente e farmacologicamente simile a amitriptilina e imipramina. Brevettato nel 1971.

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

Segnalazioni di casi

■ *Flannery (1989): un nato esposto dal 22° al 29° giorno di gestazione con orofaringe imperforata, anomalie costovertebrali e auricolari.*

Scheda tecnica: "Sebbene non siano stati riscontrati effetti teratogenici in studi eseguiti su animali, la sicurezza in gravidanza non è stata confermata da studi clinici. Dato che gli studi nella riproduzione animale non sono sempre predittivi della risposta umana, questo farmaco in gravidanza deve essere impiegato solo se necessario. Non si sa se questo farmaco sia escreto nel latte umano. Teratogenicità: studi nei topi e nei conigli non hanno evidenziato nessuna prova di letalità embrionale o teratogenicità a dosi orali di 5-10 o 20 mg/kg/die. Carcinogenicità: Il cloridrato di ciclobenzaprina non ha avuto nessun effetto sulla comparsa, incidenza o distribuzione di neoplasie quando è stato somministrato a dosi orali di 2 mg, 5 mg o 10 mg/kg/die a topi per 81 settimane o a ratti per 105 settimane".

Conclusioni classe M03BX: 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.

M03C – Miorilassanti ad azione diretta

Dantrolene – M03CA01

Miorilassante ad azione diretta, utilizzato nel trattamento dell'ipertermia maligna. Derivato idantoinico. 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

- *Nagaoka et al (1977 a, b): dosaggi fino a 60 mg/kg per os in ratto e coniglio ai dosaggi massimi determina anomalie scheletriche minori.*

Effetti fetoneonatali: nessun problema neonatale in esposti nei giorni precedenti al parto per la prevenzione dell'ipertensione maligna (Morison 1983, Cupryn et al 1984, Glassenberg e Cohen 1984, Shime et al 1988).

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

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

M04A – Antigottosi

Allopurinolo – M04AA01

Antigottoso, inibitore dell'enzima xantina-ossidasi che catalizza la formazione dell'acido urico. Utilizzato come antiiperuricemico nei trattamenti chemioterapici antitumorali. Sono reperibili esposizioni, non valutabili per quanto riguarda il rischio riproduttivo, in associazione con antiblastici nel 2° e 3° trimestre. Brevettato nel 1956.

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

Segnalazioni di casi

- *Coddington et al (1979), Wellcome (1990): 2 nati sani esposti nel 1° trimestre.*

Studi su animali di laboratorio

- *Chaube e Murphy (1968): non teratogeno nel ratto a 50-500 mg/kg.*

Effetti fetoneonatali: nessun problema neonatale in esposti nel terzo trimestre (Gulmezoglu et al 1997).

Scheda tecnica: "Nelle donne in gravidanza o in età fertile l'uso del prodotto sarà valutato in base al rapporto fra il potenziale benefico e l'eventuale rischio per il feto, benché negli animali il farmaco non abbia dimostrato effetti teratogeni ... Somministrato durante la gravidanza a ratti e conigli, l'allopurinolo è stato ottimamente tollerato sia dalle madri sia dai feti, e pertanto non è teratogeno o embriotossico".

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

Colchicina – M04AC01

Alcaloide del *Colchicum Autumnale*. Ha effetto antimitotico per blocco in metafase delle cellule in mitosi.

Studi sperimentali

- *Herreros et al (1966) hanno indotto sperimentalmente in vitro forme diploidi in colture di linfociti umani utilizzando colcemide e fitoemagglutina.*

Revisioni di segnalazioni di casi

- *Nicholson (1968): 16 nati sani esposti in vari periodi della gravidanza.*

Segnalazioni di casi

- *Deuschle e Wiggins (1953), Katsilambros (1963), Chimoni e Shalev (1990), Cousin et al (1991), Vergoulas et al (1992), Mordel et al (1993), Tanchel et al (1993), Ditkoff e Sauer (1996): riportano complessivamente 15 nati sani esposti nel 1° trimestre.*
- *Cestari et al (1965): 1 nato con sindrome di Down da padre in trattamento con colchicina, prima del concepimento.*
- *Zemer et al (1976): 3 nati sani da padri in trattamento con colchicina. 4 nati sani esposti nel 1° trimestre ed 1 aborto spontaneo.*
- *Dudin et al (1989): 1 nato esposto nel 1° trimestre con malformazioni vertebrali*

Studi su casi senza controlli

- *Ferreira e Buonicorti (1968): 27 nati con sindrome di Down, 2 esposti a colchicina. Non specificata età materna.*
- *Walker (1969): 200 soggetti con sindrome di Down. Nessun esposto a colchicina prima o al momento del concepimento.*

Studi di coorte senza controlli

- *Ehrenfeld et al (1987): 17 nati sani esposti per febbre familiare mediterranea materna.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Cohen et al (1977): non aumento di danni cromosomici nei linfociti di 19 maschi e 19 femmine in trattamento con colchicina (studiati prima e dopo il trattamento con il farmaco) vs 10 controlli non in trattamento. 4 pazienti (3 maschi ed 1 femmina) concepirono durante il trattamento, 1 gravidanza in corso, 3 nati sani.*
- *Rabinovitch et al (1992): esposti: 131, di cui 91 per tutta la gravidanza e 40 al momento del concepimento con sospensione nel 1° trimestre; controlli: 94. 16 aborti spontanei negli esposti (12.2%), vs 19 nei controlli (20.2%). 2 nati con sindrome di Down tra gli esposti (non specificata età materna). Non aumento di frequenza di difetti congeniti negli esposti seguiti fino all'età di 10 anni.*

Scheda tecnica: "Non utilizzare il farmaco in corso di gravidanza".

Conclusioni: Il possibile incremento di anomalie cromosomiche nelle madri (e nei padri) trattati con colchicina per lunghi periodi e nel periodo preconcezionale non può essere escluso vuoi per le osservazioni sull'uomo vuoi per le osservazioni di aumento di anomalie cromosomiche osservate in embrioni di roditori trattati con colchicina, sebbene a 25-30 volte superiori a quelli usati nell'uomo (Ishikawa e Endo 1998, Sieber et al 1978). In caso di esposizione peri-concezionale casi è raccomandata la diagnosi prenatale (Livneh et al 1996).

Piperazina – M04AX49

Alcalinizzante delle urine e coadiuvante nella litiasi uratica e nella diatesi urica. Disponibile in Italia dal 1987.

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

Segnalazioni di casi

- *Leach (1990): 2 nati esposti nel 1° trimestre con difetti congeniti (PS+anoftalmia+ displasia anca bilaterale; difetto piede).*

Studi su animali di laboratorio

- *Wilk (1993): non palatoschisi nel ratto dopo iniezione amniotica di 50 µg, in 13ª giornata.*

Scheda tecnica: "Durante la gravidanza utilizzare solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione, un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel 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).

M05BA – Bifosfonati

Inibitori del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Vengono inglobati nella matrice ossea ed incorporati dagli osteoclasti durante il riassorbimento osseo. Sono scarsamente assorbiti dall'intestino. Si tratta di sostanze di recente immissione in commercio con indicazioni (osteopenia postmenopausale) poco frequenti nelle donne in età fertile.

Acido etidronico – M05BA01

Brevettato nel 1965.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Nolen e Buhehler (1971): non teratogeno nel ratto (500 mg/kg) e nel coniglio.*
- *Educhi et al (1982): diminuita mineralizzazione ossea nel topo (200 mg/kg sottocute in 11^a-17^a giornata).*
- *Sakiyama et (1988): danno degli odontoblasti nel topo (200 mg/kg intraperitoneo in 10^o giornata).*

Scheda tecnica: "L'etidronato può causare danni al feto e/o al neonato, a causa dei suoi effetti sulla omeostasi del calcio. Studi preclinici su ratti a cui è stato somministrato etidronato durante l'organogenesi e la fase fetale hanno mostrato alterazioni nella formazione ossea, la cui rilevanza nell'uomo non è chiarita. Pertanto, il farmaco non deve essere somministrato in gravidanza".

Acido clodronico M05BA02

Disponibile in Italia dal 1987.

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 essendo stata accertata la sicurezza d'impiego, si sconsiglia l'uso del prodotto nelle donne in stato di gravidanza".

Acido alendronico – M05BA04

Disponibile in Italia dal 1993.

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

Segnalazione di casi

- *Rutgers-Verange et al (2003): un nato sano seguito fino ad un anno di età, esposto per tutta la gravidanza.*

Studi su animali di laboratorio

- *Minsker et al (1993): non teratogeno nel ratto.*
- *Sagawara et al (1994): non teratogeno nel ratto (0.1-2.5 mg/kg e.v.).*
- *Shigeki et al (1994): non teratogeno nel ratto (2.5 mg/kg e.v.).*
- *Sunao et al (1994): non teratogeno nel coniglio (0.5 mg/kg).*
- *Ikegava et al (1994): non teratogeno nel coniglio (0.005-0.5 mg/kg e.v.).*
- *Patlas et al (1999): aumento della trabecolazione ossea, ma non difetti congeniti nel ratto (0.1 mg/kg sottocute).*

Scheda tecnica: "Il farmaco non è stato studiato in donne in gravidanza; quindi, è controindicato in tale condizione ... In studi di tossicologia sullo sviluppo non sono stati osservati effetti indesiderati in ratti e conigli trattati rispettivamente con dosi fino a 25 mg/kg/die e 35 mg/kg/die ... Tossicità su sviluppo e riproduzione. L'alendronato non ha effetti sulla fertilità e la capacità riproduttiva (maschile e femminile) nei ratti fino a dosi orali di 5 mg/kg/die. L'unico effetto attribuito al farmaco osservato in questi studi è stato il parto distocico nei ratti, che è direttamente correlato all'ipocalcemia iatrogena. Questo effetto può essere prevenuto nei ratti con integratori di calcio. Inoltre, è stato dimostrato che 1,25 mg/kg/die è il livello di dosaggio con il quale chiaramente non si osserva alcun effetto. Negli studi tossicologici sullo sviluppo non si sono verificati effetti indesiderati in ratti e conigli fino a dosi di 25 mg/kg/die e 35 mg/kg/die rispettivamente".

Acido risedronico – M05BA07

Disponibile in Italia dal 2000.

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 sono disponibili dati sul trattamento di donne in gravidanza con risedronato sodico. Gli studi effettuati sugli animali hanno dimostrato effetti tossicologici sulla riproduzione. La rilevanza di tali risultati nell'uomo non è nota. Il farmaco non deve essere somministrato in gravidanza o in donne che allattano al seno ... Negli studi di tossicità riproduttiva per esposizioni prossime a quelle cliniche, sono state osservate variazioni dell'ossificazione a livello sternale e/o cranico nei feti dei ratti trattati e ipocalcemia

e mortalità nelle femmine trattate che hanno partorito. Non vi è alcuna prova di teratogenesi alla dose di 3,2 mg/kg/die nel ratto e a quella di 10 mg/kg/die nel coniglio, sebbene i dati siano disponibili unicamente su un numero limitato di conigli. La tossicità materna ha impedito lo studio di dosi maggiori. Gli studi in corso sulla genotossicità e la carcinogenesi non hanno dimostrato alcun rischio particolare per l'uomo".

Acido neridronico – M05BA49

Disponibile in Italia dal 2002.

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: "il prodotto non è stato studiato in donne in gravidanza quindi, è controindicato in tale condizione".

Conclusioni classe M05BA: Non sono disponibili in letteratura studi sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica nella gravidanza umana. Negli studi sperimentali sugli animali alcuni bifosfonati, come riportato anche nella scheda tecnica, hanno mostrato alterazioni nella formazione ossea, la cui rilevanza nell'uomo non è chiara.

M05BX – Altri farmaci che agiscono sulla mineralizzazione

Ipriflavone – M05BX01

Disponibile in Italia dal 1991.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Mitzutani et al (1985): non teratogeno nel coniglio (3000 mg/kg gavage in 6^a-18^a giornata) e nel ratto.*

Scheda tecnica: "Ipriflavone è in grado di oltrepassare la barriera placentare, pertanto, per misura precauzionale, se ne sconsiglia la somministrazione in caso di gravidanza accertata o presunta ... Ipriflavone non ha prodotto influenze rilevabili sulla fertilità del ratto fino a 3000 mg/kg/die, effetti teratogeni o embriotossici su ratto e coniglio per dosi fino a 3000 mg/kg/die, effetti negativi sullo sviluppo peri- e post-natale delle figliate nel ratto fino a 1000 mg/kg/die".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana. L'unica valutazione possibile è legata all'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

M09AX – Altri farmaci per le affezioni del sistema muscolo-scheletrico

Acido ialuronico – M09AX01 – D03AX05 – S01XA20

Disponibile in Italia dal 1962.

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: "Nonostante sia stata evidenziata nell'animale la non teratogenicità del sodio ialuronato, non è stata ancora stabilita la sicurezza per la donna gravida, pertanto sarà opportuno non somministrare il farmaco alla donna in gravidanza ... Studi di tossicità acuta, di tossicità subacuta, cronica e fetale, di fertilità, di tossicità peri e post-natale e di mutagenesi, di immunogenicità e di tollerabilità intraarticolare hanno dimostrato che il farmaco è praticamente privo di tossicità".

Galatturoglicano solfato – M09AX49

Disponibile in Italia dal 1987.

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: "Anche se sono da escludere effetti teratogeni, si raccomanda, come per tutti i farmaci di recente introduzione, un uso oculato del prodotto durante la gravidanza ... Le indagini relative alla tossicità fetale di il farmaco, condotte sul ratto (50 mg/kg) e sul coniglio (100 mg/kg) somministrando il prodotto per via parenterale durante la fase organogenetica dello sviluppo fetale, hanno rilevato l'assenza di sfavorevoli effetti sul decorso della gravidanza e sullo sviluppo fetale. Benché sulla base di questi dati sembri ragionevole affermare che l'impiego di il farmaco non comporti rischi di embriotossicità o teratogenesi, va comunque impiegato con cautela nel periodo della gravidanza".

Conclusioni classe M09AX: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica nella gravidanza umana. L'unica valutazione possibile è legata all'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

