

# N – SISTEMA NERVOSO

## N02 – Analgesici

### N02A – Oppioidi

Sostanze derivate dall'oppio, con effetti analoghi, ma con molte variazioni per quanto riguarda potenza e specificità. Nati nel tentativo di separare l'effetto analgesico da quello stupefacente.

### N02AA – Alcaloidi naturali dell'oppio

#### Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ *Heinonen et al (1977), CPP: 46 esposti ad alcaloidi dell'oppio di varia natura non specificata nelle prime 16 settimane, 1 nato con difetti congeniti: ARR=0.5 (IC 95%: 0.0-3.3).*

#### Morfina – N02AA01

Passaggio placentare molto rapido.

#### Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ *Heinonen et al (1977), CPP: 70 esposti nelle prime 16 settimane, 3 nati con difetti congeniti: ARR=1.0 (IC 95%: 0.3-2.9).*

#### Studi caso-controllo aspecifici

→ *Nelson e Forfar (1971): 458 nati con difetti congeniti, 911 controlli sani. 7 nati con difetti congeniti esposti nel 1° trimestre a morfina vs 12 nei controlli: OR=1.2 (IC 95%: 0.5-3.0).*

**Effetti feto-neonatali:** depressione respiratoria neonatale in caso di utilizzo durante il travaglio (Gilbert e Dixon 1943, Eddy et al 1957, Campbell et al 1961, Way et al 1965), diminuzione dei movimenti fetali (Kopecky et al 2000), sindrome da astinenza (Cobrinik et al 1959, Levy e Spino 1993, Fischer et al 1999).

**Scheda tecnica:** "L'uso di morfina cloridrato, come di tutti gli analgesici stupefacenti è da attuarsi con cautela in gravidanza, tenendo presente che può provocare depressione respiratoria nel neonato se somministrato acutamente o sindrome d'astinenza se somministrato ripetutamente. In ogni caso la somministrazione acuta deve essere evitata nei parti prematuri o durante la seconda fase del travaglio quando la dilatazione del collo uterino raggiunge i 4-5 cm".

## N02AB – Derivati della fenilperidina

### **Petidina (Meperidina) – N02AB02 – N02AG03 – N02AB72 – N02AB52**

Passaggio placentare molto rapido. Brevettata nel 1937.

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

→ *Rosa (1993), Michigan MSS: 62 esposti nel 1° trimestre, 3 nati con difetti maggiori, 3 attesi: RR=1.0 (IC 95%: 0.2-2.9).*

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

→ *Heinonen et al (1977), CPP: 268 esposti nelle prime 16 settimane, 12 nati con difetti congeniti: ARR=1.0 (IC 95%: 0.6-1.7).*

#### **Studi caso-controllo specifici**

→ *Nelson e Forfar (1971): 458 nati con difetti congeniti, 911 controlli sani. 1 nato con difetto congenito minore esposto nel 1° trimestre a petidina vs 0 nei controlli.*

**Effetti fetoneonatali:** L'assunzione cronica o nell'ultima parte della gravidanza, può determinare sindrome d'astinenza neonatale che perdura per i primi 3 giorni di vita (Hodgkinson e Husain 1982, Zimmer et al 1997, Sharma et al 1997), depressione respiratoria dose-dipendente (Belfrage et al 1968, Morrison et al 1973), alterazioni comportamentali e modificazioni EEG transitorie (Borgetedt e Rosen 1968, Hodgkinson et al 1978).

**Scheda tecnica:** non disponibile.

### **Fentanil – N01AH01 – N02AB03**

Disponibile in Italia dal 1997.

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

#### **Segnalazioni di casi**

■ *Regan et al (2000): 1 nato sano con segni modesti di sindrome d'astinenza nelle prime 96 ore, esposto per tutta la gravidanza a cerotto transcutaneo con 125 µg/ora per dolore cronico.*

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

■ *Fujinaga et al (1986): non teratogeno nel ratto Sprague-Dawley.*

**Effetti feto-neonatali:** in caso di utilizzo durante il travaglio: depressione respiratoria neonatale (Carrie et al 1981), non osservata in 137 esposti (Rayburn et al 1989); rigidità dei muscoli respiratori (Lindemann 1998), alterazioni del ritmo (Johnson e Colley 1980).

**Scheda tecnica:** “Non è stata accertata la sicurezza di impiego di fentanil per quanto concerne possibili effetti indesiderati sullo sviluppo fetale. Pertanto, il farmaco non dovrebbe essere somministrato alle donne in gravidanza accertata o presunta a meno che i benefici potenziali non superino i possibili rischi”.

## N02AC – Derivati della fenilpropilamina

### Destropropoxifene – N02AC04

Chimicamente simile al metadone. Brevettato nel 1953.

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

#### Studi su animali di laboratorio

- Geber e Schramm (1975): *anencefalia e cranioschisi nel criceto dose dipendente (205-952 mg/kg sottocute).*

**Effetti feto-neonatali:** non alterazioni della frequenza cardiaca, né depressione respiratoria nel neonato (Onnis et al 1983).

**Scheda tecnica:** “In gravidanza accertata o presunta il prodotto non può essere somministrato se non in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico”.

## N02AD – Derivati del benzomorfanone

### Pentazocina – N02AD01

Brevettato nel 1961.

#### Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- Dunn e Reynolds (1982), Chasnoff et al (1983), Chasnoff et al (1986), Little et al (1990): *complessivamente 57 nati esposti per tutta la gravidanza per uso illecito ad associazioni pentazocina/tripelenamina e pentazocina/metilfenidato. Nessun aumento di difetti congeniti rispetto alla popolazione generale. Il ridotto accrescimento intrauterino riscontrato può essere riferito allo stile di vita della madre (fumo, alcol, ecc).*

- von Almen e Miller (1986): 51 nati senza difetti congeniti esposti tutta la gravidanza per uso illecito ad associazione pentazocina/tripelennamina.
- Debooy et al (1993): 39 nati esposti tutta la gravidanza per uso illecito all'associazione pentazocina/metilfenidato: 4 nati con difetti congeniti (DIV; polidattilia; 2 gemelli con sindrome fetoalcolica a conferma di abusi multipli).

**Effetti feto-neonatali:** in seguito ad assunzione in prossimità del parto: sindrome d'astinenza neonatale (Goetz e Bain 1974, Scanlon 1974, Kopelman 1975, Reeds 1975, Preis et al 1977, Debooy et al 1993), depressione respiratoria neonatale (Freedman et al 1967, Refstad e Lindbaek 1980).

**Scheda tecnica:** "Non è stata verificata la sicurezza dell'uso della pentazocina in corso di gravidanza ad eccezione del travaglio di parto ... Le indagini sulla riproduzione animale non hanno evidenziato effetti teratogeni od embriotossici. Tuttavia, la pentazocina dovrà essere somministrata alle gestanti, ad eccezione che in travaglio di parto, soltanto quando, a giudizio del medico, i potenziali benefici superino i possibili rischi. Raramente sono state riferite possibili sindromi da astinenza in neonati dopo uso prolungato di pentazocina in gravidanza. Le pazienti alle quali è stato somministrato il farmaco durante il travaglio di parto, non hanno mostrato effetti collaterali, tranne quelli osservati con altri analgesici comunemente usati. Il farmaco dovrà essere usato con cautela nelle donne impegnate in parto prematuro".

## N02AE – Derivati dell'oripavina

### Buprenorfina – N02AE01

Alcaloide dell'oppio. Azione morfinosimile. Disponibile in Italia dal 1984.

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

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

- Mori et al (1982): non teratogeno nel ratto (0.05-5 mg/kg in 1<sup>a</sup>-17<sup>a</sup> e 17<sup>a</sup>-21<sup>a</sup> giornata).
- Heel et al (1979): non teratogeno nel ratto e nel coniglio (5 mg/kg i.m. in 1<sup>a</sup>-17<sup>a</sup> e 17<sup>a</sup>-21<sup>a</sup> giornata).

**Effetti feto-neonatali:** in seguito ad assunzione in prossimità del parto: sindrome da astinenza neonatale (Marquet et al 1997; Regini et al 1998), non confermata da altri studi (Celleno et al 1991, Cohen et al 1992 a, b, Lehmann et al 1992, Roy e Basu 1992). La sindrome da astinenza neonatale (revisione su 309 nati esposti), sembra essere presente nel 62% dei casi (Johson et al 2003).

**Scheda tecnica:** “Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità a livello delle funzione riproduttiva. Il potenziale rischio per l'uomo non è noto ... Verso la fine della gravidanza possono indurre depressione respiratoria nel neonato anche dopo un periodo di somministrazione breve. La somministrazione prolungata di buprenorfina durante gli ultimi tre mesi di gravidanza può provocare sindrome da astinenza nel neonato. Buprenorfina è pertanto controindicata durante la gravidanza. Teratogenesi: ratto SD i.m. e s.c.; coniglio DB i.m. e s.c. nessun effetto teratogeno o fetotossico riscontrato fino alla dose di 5 mg/kg/die”.

## N02AX – Altri oppioidi

### Tramadolo – N02AX02

Brevettato nel 1963.

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

#### Segnalazioni di casi

■ Meyer et al (1997): 1 nato esposto tutta la gravidanza con sindrome da astinenza.

#### Studi su animali di laboratorio

■ Yamamoto et al (1972): non teratogeno nel ratto (60 mg/kg per os e sottocute) e nel topo (120 mg/kg per os e sottocute).

**Effetti feto-neonatali:** utilizzato per analgesia prima del parto hanno mostrato minore incidenza di sindromi da astinenza o depressione respiratoria nei neonati, rispetto ad esposti a petidina (Husslein et al 1987, Bitsch et al 1980, Suvonnakote et al 1986, Prasertsawat et al 1986, Bredow 1992, Kainz et al 1992, Viergas et al 1993).

**Scheda tecnica:** “Studi sugli animali hanno rivelato che il tramadolo a dosi molto elevate produce effetti sullo sviluppo degli organi, sull'ossificazione e sulla mortalità neonatale. Tramadolo passa la barriera placentare. Non si hanno ancora dati sufficienti sulla sicurezza di tramadolo in gravidanza. Pertanto il farmaco non deve essere usato in tale periodo ... Tramadolo si è dimostrato privo di effetti genotossici, embriofetotossici e non ha alterato la capacità riproduttiva”.

**Conclusioni classe N02A:** Gli studi disponibili sull'esposizione nel 1° trimestre di gravidanza per questa classe di farmaci non suggeriscono un aumento del rischio di difetti congeniti. L'assunzione cronica può determinare sindrome da astinenza neonatale e depressione respiratoria.

## N02BA – Salicilati

### Acido acetilsalicilico – N02BA01 – A01AD05 – B01AC06 – M01BA03 – N02BA51 – N02BA71

Antiaggregante piastrinico. FANS, salicilato, inibitore irreversibile delle prostaglandine, antinfiammatorio, antipiretico, antireumatico. Utilizzato a bassi dosaggi (60-150 mg/die) nella prevenzione dell'ipertensione gravidica e del ritardo di sviluppo intrauterino con risultati di efficacia non concordi; i bassi dosaggi inibiscono selettivamente la produzione di trombossano A2 e non quello della prostaciclina, senza determinare effetti negativi nella madre o nel neonato (Wallenburg et al 1986, Wallenburg e Rotmans 1987, Trudiger et al 1988, Schiff et al 1989). Infatti sembra che l'ipertensione indotta dalla gravidanza sia dovuta ad un alterato equilibrio tra la formazione di prostaciclina vascolare e trombossano A2, che risulterebbe aumentato. Prevarrebbero in tal caso gli effetti aggreganti e vasocostrittori del trombossano A2. È il più antico (introduzione sul mercato mondiale nel 1899) e usato FANS del mondo.

#### Revisione sistematica

- *Kozer et al (2002): revisione sistematica di ottima qualità per valutare il rischio di difetti congeniti in seguito ad esposizione ad aspirina nel 1° trimestre di gravidanza, eseguita attraverso una ricerca su Medline ed ogni altra possibile fonte informativa eccetto studi non pubblicati. Identificati 180 possibili studi, 22 studi (15 studi caso controllo, 6 studi di coorte prospettici o retrospettivi, ed 1 trial clinico randomizzato)) rispondevano ai criteri di inclusione (studi controllati, con almeno 6 esposti, in inglese, chiara indicazione di esposizione nel 1° trimestre, chiare indicazioni sui difetti congeniti). È stato possibile esaminare specifici difetti, ma nessuna possibilità di analisi per dosaggio e motivo di assunzione dell'aspirina. Risultati principali:*
  - *OR per difetti congeniti di ogni tipo in esposti nel 1° trimestre su 8 studi disponibile per l'analisi dei difetti in generale (5 studi di coorte: Turner e Collins 1975, Slone et al 1976, Newman et al 1977, Aselton et al 1985, Siffel e Czeizel 1995, 2 caso-controllo: Nelson e Forfar 1971, Richards 1972, 1 studio randomizzato: Pattison et al 2000) = 1.3 (IC 95%: 0.9-1.9). L'analisi per sottogruppi di tipologia di studi indicava per gli studi caso controllo indica un aumento di rischio: OR=1.6 (IC 95%: 1.3-2.0), mentre tale aumento non era presente negli studi di coorte e nello studio randomizzato controllato: OR = 1.0 (IC 95%: 0.9-1.1). In tale analisi per sottogruppi non era presente al loro interno eterogeneità dei risultati. Tali risultati suggeriscono in modo molto chiaro la presenza del recall bias negli studi caso controllo, che utilizzavano come controlli nati sani.*
  - *OR per difetti del SNC in esposti nel 1° trimestre (1 studio di coorte: Slone et al 1976; 3 caso-controllo Richards 1972, Winship et al 1984, Karkinen-Jaaskelainen e Saxen 1974) = 1.4 (IC 95%: 0.9-2.2). L'analisi dei soli studi caso controllo indica un aumento di rischio: OR=1.7 (IC 95%: 1.2-2.3), in parte attribuibile al bias di memoria spesso presente in questi studi.*
  - *OR di difetti del DTN in esposti nel 1° trimestre (3 studi caso-controllo: Richards 1972,*

- Lyndberg et al 1994, Shaw et al 1998*) = 2.2 (IC 95%: 0.9-5.2).
- OR di cardiopatia congenita in esposti nel 1° trimestre (2 studi di coorte: Turner e Collins 1975, Slone et al 1976, 4 caso-controllo: Richards 1972, Zierler e Rothman 1985, Werler et al 1989, Tikkanen e Heinonen 1992) = 1.0 (IC 95%: 0.9-1.1).
  - OR di gastroschisi in esposti nel 1° trimestre (5 studi caso-controllo: Gierup e Lundkvist 1979, Drongowski et al 1991, Werler et al 1992, Torfs et al 1996, Martinez-Frias et al 1997) = 2.4 (IC 95%: 1.4-3.9).
  - OR di difetti gastrointestinali in esposti nel 1° trimestre (1 studio di coorte: Slone et al 1976; 1 studio caso controllo: Richards 1972) = 1.0 (IC 95%: 0.6-1.5). Studi eterogenei.
  - OR di labiopalatoschisi in esposti nel 1° trimestre (2 studi caso controllo: Richards 1972, Saxen 1975) = 2.9 (IC 95%: 2.0-4.0).
  - OR di difetti muscoloscheletrici in esposti nel 1° trimestre (1 studio di coorte: Slone et al 1976; 1 studio caso controllo: Richards 1972) = 0.9: (IC 95%: 0.8-1.1).
  - OR di ipospadia in esposti nel 1° trimestre (2 studi di coorte: Correy et al 1991, Slone et al 1976) = 1.8 (IC 95%: 0.6-5.7).
  - OR di stenosi del piloro in esposti nel 1° trimestre (studio caso controllo: Richards 1972) = 2.2 (IC 95%: 1.0-5.0).

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 1709 esposti nel 1° trimestre, 83 nati con difetti maggiori, 73 attesi: RR=1.1 (IC 95%: 0.9-1.4).

### Studi caso-controllo specifici

- Abe et al (2003): 192 nati con difetti dell'apparato renale tra cui 6 esposti nel 1° trimestre, 3.029 controlli sani, proporzionalmente appaiati per anno ed ospedale di nascita, tra cui 29 esposti. AOR=3.5 (IC 95%: 1.4-8.8), nessuna differenza tra anomalie renali e anomalie ostruttive. L'esposizione riguardava assunzione di farmaci da banco senza prescrizione medica, possibile quindi l'influenza di un bias di memoria e di intervista.
- ➔ Medveczky et al (2004), Hungarian CCSCA: 1202 nati con DTN tra cui 13 esposti durante il 2° mese di gestazione (periodo critico per i DTN), 38 151 controlli sani, tra cui 173 esposti con OR=2.0 (IC 95%: 1.2-3.6), 22 475 controlli con tutti gli altri difetti congeniti, tra cui 148 esposti con OR=1.5 (IC 95%: 0.8-2.6). Risultato interpretabile, in accordo con gli autori, come dovuto al bias di memoria.

### 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 52 esposti ad acido acetilsalicilico nel 1° trimestre, 577 730 controlli tra cui 5920 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.0 (IC 95%: 0.8-1.3).
- ➔ Kallen (2003), Swedish MBR: Casi: 1044 nati con LPS non sindromiche tra cui 7 esposti

a acido acetilsalicilico nel 1° trimestre; Controlli (nati in totale) 576 873, tra cui 5920 esposti. OR=0.7 (IC 95%: 0.3-1.4).

### **Effetti feto-neonatali:**

#### ■ Kozer et al (2003 b), metanalisi:

- RR per rischio di aborto spontaneo per trattamento con acido acetilsalicilico vs placebo (analisi di 7 studi: Parazzini et al 1993, Vinikka et al 1993, CLAPS 1994, ECPA 1996, Tulppala et al 1997, Rotchell et al 1998, Pattison et al 2000) = 0.9 (IC 95%: 0.7-1.2).
- RR per rischio di parto pretermine per trattamento con acido acetilsalicilico vs placebo (analisi di 22 studi: Wallenburg et al 1986, Schiff et al 1989, Benigni et al 1989, Schrocksnadel et al 1992, Parazzini et al 1993, Hauth et al 1993, Sibai et al 1993, Caspi et al 1994, CLAPS 1994, Leslie et al 1995, ECPA 1996, Morris et al 1996, Wang et al 1996, Gallery et al 1997, Tewari et al 1997, Hermida et al 1997, Rotchell et al 1998, Byaruhanga et al 1998, Caritis et al 1998, Golding et al 1998, Erdmann et al 1999, Pattison et al 2000) in ogni fase della gravidanza = 0.9 (IC 95%: 0.9-1.0); per trattamento iniziato prima della 24<sup>a</sup> settimana di gestazione = 0.9 (IC 95%: 0.8-1.0); per trattamento iniziato dopo la 24<sup>a</sup> settimana di gestazione = 0.7 (IC 95%: 0.4-1.0).
- RR per mortalità perinatale per trattamento con acido acetilsalicilico vs placebo (analisi di 20 studi: Wallenburg et al 1986, Benigni et al 1989, McParland et al 1990, Parazzini et al 1993, Sibai et al 1993, Vinikka et al 1993, Caspi et al 1994, CLAPS 1994, Leslie et al 1995, ECPA 1996, Cowchock et al 1997, Gallery et al 1997, Hermida et al 1997, Rotchell et al 1998, Byaruhanga et al 1998, Caritis et al 1998, Golding et al 1998, McCowan et al 1999, Harrington et al 2000, Pattison et al 2000) = 0.9 (IC 95%: 0.8-1.1).
- RR per piccoli per età gestazionale per trattamento con acido acetilsalicilico vs placebo (analisi di 12 studi: Wallenburg et al 1986, Benigni et al 1989, Schiff et al 1989, Schrocksnadel et al 1992, Parazzini et al 1993, Sibai et al 1993, Newnham et al 1995, Morris et al 1996, Caritis et al 1998, McCowan et al 1999, Harrington et al 2000, Pattison et al 2000) = 1.0 (IC 95%: 0.9-1.1).
- RR per rischio di sanguinamenti neonatali per trattamento con acido acetilsalicilico vs placebo (analisi di 12 studi: Schiff et al 1989, Loden et al 1992, Schrocksnadel et al 1992, Sibai et al 1993, Roy et al 1994, CLAPS 1994, Newnham et al 1995, ECPA 1996, Rotchell et al 1998, Caritis et al 1998, Golding et al 1998, McCowan et al 1999) = 1.0 (IC 95%: 0.9-1.3).

Inoltre sono stati segnalati:

- Precoce chiusura del dotto arterioso; (Levin et al 1979, Perkin et al 1980, Collins 1981), ipertensione polmonare persistente in uno studio con valutazione dell'esposizione attraverso l'analisi dei FANS (circa la metà aspirina) nel meconio, OR=8.1 (IC 95%: 3.3-20.1) (Alano et al 2001).

- Intossicazione congenita da salicilati (Earle 1961, Levy e Garrettson 1974, Lynd et al 1976).
- Diminuito QI per uso nel 1° trimestre (studio su 421 bambini, Streissguth et al 1987), non confermato dalla rianalisi dei dati del CPP di Heinonen et al 1977, che al contrario hanno rivelato un aumento di 2 punti nel QI dei figli di consumatrici, rispetto ai figli di non consumatrici di aspirina (studio su 19 000 bambini, Klebanoff e Berendes 1988).

**Scheda tecnica:** “Gli studi condotti nell’animale hanno messo in evidenza un effetto teratogeno dell’acido acetilsalicilico. Primo e secondo trimestre: a) acido acetilsalicilico in trattamento occasionale: i risultati degli studi epidemiologici sembrano escludere qualsiasi effetto malformativo particolare per l’acido acetilsalicilico. b) acido acetilsalicilico in trattamento cronico: non esistono attualmente dati sufficienti per valutare un eventuale effetto malformativo dell’acido acetilsalicilico quando è somministrato in trattamento cronico al di sopra di 150 mg/die.

Pertanto, l’acido acetilsalicilico potrà essere prescritto, se occorre, come terapia occasionale. Per precauzione, nelle terapie croniche è preferibile evitare la somministrazione dell’acido acetilsalicilico a dosi superiori a 150 mg/die; Terzo trimestre: L’acido acetilsalicilico a dosi di >500 mg/die, come gli altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, potrà esporre a) i feti a: tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura dei dotti arteriosi e ipertensione polmonare); disfunzioni renali, potenzialmente fino al punto di indurre insufficienza renale con oligoidramnios; b) la madre e il neonato: al possibile prolungamento del tempo di sanguinamento al termine della gravidanza. Tale effetto anti-aggregante potrà verificarsi anche a dosi molto basse. Pertanto, ad eccezione delle limitazioni cardiologiche e ostetriche che, secondo giudizio medico e monitoraggio specialistico, giustificano la somministrazione del farmaco, l’uso di qualsiasi prodotto contenente acido acetilsalicilico è controindicato durante l’ultimo trimestre di gravidanza”.

**Conclusioni:** Gli studi disponibili sull’esposizione nel 1° trimestre ad aspirina sono molti e sono stati analizzati in una revisione sistematica di ottima qualità. La qualità dei singoli studi ovviamente risente di tutti i problemi tipici degli studi osservazionali, in particolare il bias di accertamento negli studi caso-controllo e la difficoltà di eliminare fattori confondenti importanti quali l’ipertermia. Il quadro generale fornito dalla revisione sistematica e da ulteriori studi pubblicati in seguito, può essere riassunto nei seguenti punti: a) l’aspirina non è associata ad un rischio sensibilmente più elevato di difetti congeniti; b) un aumentato rischio di specifici difetti (es.: difetti dell’apparato renale, DTN, schisi orali o gastroschisi) non dovrebbe essere completamente escluso. Infatti se da una parte può essere accantonato essendo attribuibile al bias di accertamento (tali rischi sono emersi solo da studi caso-controllo, ma non può essere che così poiché studi di coorte non hanno la potenza sufficiente per individuare rischi modesti per specifici difetti), dall’altra non vanno sottovalutati due argomentazioni: a) l’effetto farmacologico dell’aspi-

na che comprende anche vasocostrizione o ipoperfusione (Monada e Vane 1978; Corby 1978; Schoenfeld et al 1980); b) l'assenza di risultati analoghi con il paracetamolo, farmaco usato per indicazioni simili all'aspirina, e quindi soggetto agli stessi bias di accertamento. Dal punto di vista pratico è opportuno: a) nella prescrizione prospettiva tener presente l'alternativa del paracetamolo, preferibile a tutti gli altri FANS; b) nella consulenza in caso di avvenuta esposizione ricordare l'ipotesicità dei rischi, peraltro minimi quelli assoluti; c) nella programmazione di ricerche ulteriori dare la preferenza ai disegni di studio che eliminino completamente i bias di accertamento. L'utilizzo dell'aspirina nell'ultimo periodo di gravidanza a dosaggi elevati, come per gli altri inibitori delle prostaglandine, può determinare una chiusura precoce del dotto arterioso di Botallo con possibile ipertensione polmonare nel neonato. Il rischio di tale effetto sembra tuttavia essere molto basso. L'aspirina a bassi dosaggi viene utilizzata nella prevenzione e nel trattamento del ritardo di crescita intrauterina e della ipertensione gestazionale senza effetti collaterali sebbene la sua efficacia sia tutta da dimostrare (Italian Study of Aspirin in Pregnancy 1993).

### **Diflunisal – N02BA11**

Derivato dell'acido salicilico. Brevettato nel 1967.

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

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

■ *Nakatsua e Fujii (1979), Clark et al (1984): non teratogeno nel ratto e coniglio a dosaggi rispettivamente 5 e 2 volte superiori a quelli umani. Nel coniglio a dosaggi tossici materni, aumento della mortalità fetale ed anomalie vertebrali.*

**Scheda tecnica:** "Il diflunisal non deve essere somministrato durante la gravidanza... Dagli studi non è emerso alcun effetto teratogeno, salvo un aumento della durata media della gestazione con le posologie più elevate; la somministrazione di FANS a ratte gravide può determinare restrizione del dotto arterioso fetale".

### **Guacetisal – N02BA14**

Costituito dalla condensazione del guaiacolo con acido acetilsalicilico. Disponibile in Italia dal 1984.

*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 va utilizzato nell’ultimo mese di gravidanza per evitare ritardi di parto”.

### **Imidazato – N02AC – N02BA16**

Disponibile in Italia dal 1983.

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

**Scheda tecnica:** non disponibile.

**Conclusioni classe N02BA:** Le conoscenze su questa classe terapeutica derivano dagli studi effettuati sull’uso dell’acido acetilsalicilico nella gravidanza umana (vedi N02BA01).

## **N02BB Pirazoloni**

### **Metamizolo sodico (Noramidopirina – Aminopirina – Dipirone – Sulpirina – Noraminofenazone) – N02BB02 – N02BB52 – N02BB72**

Brevettato nel 1922.

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

➔ *Heinonen et al (1977), CPP: è stato valutato insieme con altri analgesici per complessive 27 esposizioni (3 a metamizolo) nelle prime 16 settimane, 1 nato con difetto congenito. ARR per l’intero gruppo = 0.8 (IC 95%: 0.1-5.6).*

#### **Studi caso-controllo specifici**

■ *Sharpe et al (1996): studio condotto in Brasile, 109 bambini con tumore di Wilms, 218 controlli (ricoverati negli stessi ospedali per condizioni diverse da quelle in studio). Interviste condotte senza cecità dello stato di caso o di controllo. Analizzati vari possibili fattori di rischio ambientali compresa l’esposizione a farmaci nel periodo prenatale, nessuna associazione con le 10 classi farmacologiche considerate. L’analisi per specifici farmaci e per livello socio-economico ha individuato una OR di 10.9 (IC 95%: 2.4-50.0) solo per il dipirone e solo nella classe di livello economico basso. Studio che genera, solo un’ipotesi di associazione, peraltro debolmente, dato il disegno di studio e dato il gran numero di confronti effettuati.*

**Effetti fetoneonatali:** per esposizione al termine di gravidanza: oligoidramnios transitorio (Catalan et al 1995), ipertensione polmonare (Marti Solè e Pasarissas 1996).

**Scheda tecnica:** "In gravidanza presunta od accertata (particolarmente nel 1° trimestre e nelle ultime 6 settimane) il farmaco va somministrato in caso di assoluta necessità e sotto il diretto controllo medico ... I risultati degli studi di teratogenesi, condotti con 100, 400 ed 800 mg/kg/die nel ratto e con 25, 100 e 400 mg/kg/die nel coniglio, non evidenziano effetti teratogeni".

### **Propifenazone – N02BB04 – NO2BB74 – N02BB54**

Brevettato nel 1931.

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

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

■ *Burday et al (2001): non teratogeno nel ratto (210 mg/kg per os in 8<sup>a</sup>-14<sup>a</sup> giornata).*

**Scheda tecnica:** "Durante la gravidanza, specialmente nei primi 3 mesi, il farmaco deve essere usato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. L'uso di farmaci inibitori della prostaglandin-sintetasi comporta la possibilità di inerzia uterina e/o di prematura chiusura del dotto arterioso: pertanto, il farmaco non dovrebbe essere somministrato durante le ultime 4 settimane di gravidanza".

**Conclusioni classe N02BB04:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica. Trattandosi di inibitori delle prostaglandine vanno utilizzate le informazioni disponibili per questa classe farmacologica in generale (vedi M01A e N02BA01).

## **N02BE – Anilidi**

### **Paracetamolo (Acetaminofene) – N02BE01 – N02BE51 – R01BA52 – R05DA20**

Derivato del paraminofenolo con blanda attività antiprostaglandinica, che sembra si eserciti principalmente a livello del sistema nervoso centrale. Brevettato nel 1958.

#### **Segnalazioni di casi**

- *Harley et al (1964): 1 nato esposto nel 1° trimestre con cataratta congenita.*
- *Char et al (1975): 1 nato esposto a 1.3 g/die per tutta la gravidanza, deceduto per insufficienza renale.*
- *Beckett Turkel (1980): 1 nato esposto nel 3°-4° mese di gravidanza, con ipoplasia degli arti e artrogriposi.*

### Studi di coorte senza controlli

- Riggs et al (1989), Rocky Mountain Poison and Drug Center: 60 esposizioni a overdose. 19 nel 1°, 22 nel 2°, 19 nel 3° trimestre. 1 solo nato con difetto congenito peraltro esposto nel 3° trimestre.
- ➔ McElhatton et al (1990 e 1997), TIS Londra: 300 esposizioni a overdose. 118 nel 1°, 103 nel 2°, 79 nel 3° trimestre. 219 nati sani di cui 61 esposti nel 1° trimestre. 11 nati con difetti congeniti esposti tra 16ª e 32ª settimana. 1 IVG per ernia diaframmatica esposto in 18ª settimana.

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ Jick et al (1981), Seattle GHC: 493 esposti nel 1° trimestre solo a paracetamolo: 3 nati con difetti congeniti (0.6%) non specificati. 328 esposizioni all'associazione paracetamolo + codeina nel 1° trimestre: 5 nati con difetti congeniti (1.5%) non specificati. RR per qualsiasi esposizione = 0.8 (IC 95%: 0.4-1.7).
- ➔ Aselton et al (1985), Seattle GHC: 350 esposizioni nel 1° trimestre solo a paracetamolo: 2 nati con difetti congeniti (0.6%) non specificati. 347 esposizioni all'associazione paracetamolo + codeina nel 1° trimestre: 3 nati con difetti congeniti (0.9%) non specificati. RR per qualsiasi esposizione = 0.5 (IC 95%: 0.2-1.1).
- ➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 9.146 esposti nel 1° trimestre, 426 nati con difetti maggiori, 416 attesi: RR = 1.0 (IC 95%: 0.9-1.1).
- ➔ Thulstrup et al (1999), PEP Database North Jutland: 58 nati esposti nel 1° trimestre, 7472 controlli. OR di difetti congeniti in esposti nel 1° trimestre = 0.7 (IC 95%: 0.1-5.5).

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ Heinonen et al (1977), CPP: 226 esposizioni nelle prime 16 settimane, 14 nati con difetti congeniti: ARR=1.4 (IC 95%: 0.8-2.3).

### Studi caso controllo specifici

- ➔ Nelson e Forfar (1971): 458 nati con difetti congeniti, 911 controlli sani. 4 nati con difetti congeniti esposti nel 1° trimestre a paracetamolo vs 9 nei controlli: OR=0.9 (IC 95%: 0.2-3.2).

### Studi caso controllo specifici

- ➔ Winship et al (1984): casi: 764 nati con difetti congeniti del SNC; controlli: 764 nati sani. OR per esposizione a preparati contenenti paracetamolo nel 1° trimestre = 1.0 (IC 95%: 0.5-2.0).
- ➔ Zieler e Rothman (1985): casi: 298 nati con difetti cardiaci; controlli: 738 nati sani. OR per esposizione a paracetamolo nel 1° trimestre = 1.1 (IC 90%: 0.8-1.4).
- ➔ Werler et al (1992): casi: 76 nati con gastroschisi; controlli: 2142 nati con altre malformazioni "maggiori". AOR per esposizione nel 1° trimestre a paracetamolo = 1.7 (IC 95%: 1.0-2.9). Questo studio ha generato una suggestiva ipotesi interpretabile come

*risultato dell'effetto confondente della ipertermia, per altro non confermata in uno studio successivo.*

- ➔ *Torfs et al (1996): casi 110 nati con gastroschisi; controlli 220 nati sani. 28 nati esposti tra i casi vs 56 tra i controlli. AOR per esposizione nel 1° trimestre a paracetamolo = 1.0 (IC 95%: 0.6-1.7).*
- ➔ *Abe et al (2003): 192 nati con difetti dell'apparato renale tra cui 5 esposti nel 1° trimestre, 3029 controlli sani, proporzionalmente appaiati per anno ed ospedale di nascita, tra cui 47 esposti. AOR=1.7 (IC 95%: 0.6-4.5), nessuna differenza tra anomalie renali e anomalie ostruttive.*
- *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 paracetamolo nel 1° trimestre = 1.1 (IC 95%: 0.7-1.7). 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 332 esposti a paracetamolo nel 1° trimestre, 577 730 controlli tra cui 36 626 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.1 (IC 95%: 0.97-1.2).*
- ➔ *Kallen (2003), Swedish MBR: casi 1044 nati con LPS non sindromiche tra cui 62 esposti a paracetamolo nel 1° trimestre; controlli (nati in totale) 576 873, tra cui 36 626 esposti. OR = 1.0 (IC 95%: 0.7-1.2).*

**Effetti feto-neonatali:** Assunto a dosaggi tossici in gravidanza può determinare grave danno epatico fetale con possibile morte fetale (Rollins et al 1979, Haibach et al 1984, Wang et al 1997, Gill et al 2002), in altri casi di sovradosaggio non è stato riscontrata tossicità epatica fetale (Bayer et al 1982, Lederman et al 1983, Stokes 1984, Roberts et al 1984, Robertson et al 1986, Ludmir et al 1986, Rosevear e Hope 1989, Friedman et al 1993, McElhatton et al 1997, Sancewicz-Pach et al 1999).  
 Overdose alla 31<sup>a</sup> e 32<sup>a</sup> settimana: danno epatico materno, arresto movimenti fetali, diminuzione frequenza cardiaca, ipoglicemia neonatale, transitoria difficoltà respiratoria, ittero da immaturità, neonato normale a 6 mesi di vita (Rosevear e Hope 1989). Non aumento di episodi emorragici cerebrali in prematuri e in nati di basso peso esposti a paracetamolo vs controlli non esposti e vs esposti ad aspirina (Rumach et al 1981). Non alterazioni del QI in esposti nel 1° trimestre a 4 anni di età (Streissguth et al 1987). Aumento di rischio di asma a 30-42 mesi di età dopo esposizione a 20-32 settimane ma non a <18-20 settimane (9400 nati studiati) con OR vs non esposti = 2.1 (IC 95%: 1.3-3.4), non aumento di eczema a 18-30 mesi (10 216 nati studiati) (Shaheen et al 2002).

**Scheda tecnica:** “Nonostante studi clinici in pazienti gravide non abbiano rilevato particolari controindicazioni all’uso di Paracetamolo, né provocato effetti indesiderati a carico della madre o del bambino, si consiglia di somministrare il prodotto solo in casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico ... Il Paracetamolo è risultato privo di effetti embriotossici e teratogeni ed è stato ben tollerato anche in specifici studi di carcinogenesi”.

**Conclusioni:** Gli ampi studi disponibili sull’esposizione nel 1° trimestre a paracetamolo non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base. Anche negli altri periodi della gravidanza non sono stati evidenziati effetti dannosi per il neonato. L’uso del paracetamolo a dosaggi terapeutici viene considerato scevro da rischi fetoneonatali ed è considerato il farmaco di prima scelta in gravidanza per il trattamento di stati dolorosi di media gravità e come antipiretico da ADEC, FASS, WGZ.

### **Propacetamolo – N02BE05**

Forma iniettiva del paracetamolo. Disponibile in Italia dal 1996.

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

**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’analogia chimica con il paracetamolo, ampiamente studiato.

## **N02BG – Altri analgesici ed antipiretici**

### **Viminolo – N02BG05**

Brevettato nel 1970.

*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:** “Pur non essendosi dimostrato teratogeno negli animali, l’uso del viminolo durante la gravidanza va evitato o tenuto entro i limiti eventualmente considerati di stretta necessità ... Lavori sperimentali sugli effetti del viminolo sul ciclo riproduttivo nel ratto e nel coniglio non dimostrano effetti teratogenici, né effetti pregiudicanti la condizione di salute delle gestanti e dei feti”.

## **Nefopam – N02BG06**

Brevettato nel 1969.

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

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

■ *Case et al (1975): non teratogeno nel topo (80 mg/kg) e nel coniglio.*

**Scheda tecnica:** "Durante la gravidanza, accertata o presunta, il prodotto deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto controllo medico ... Tossicità fetale assente (ratte Wistar e coniglie Fulvo di Borgogna)".

**Conclusioni classe N02BG:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questo gruppo terapeutico nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione gli argomenti utilizzabili sono: 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).

## **N02C – Antiemetici**

### **N02CA – Alcaloidi della segale cornuta**

Gli alcaloidi naturali dell'ergot aumentano la contrattilità uterina e determinano costrizione arteriosa e venosa.

#### **Diidroergotamina – N02CA01**

Derivato dell'ergotamina, vasoconstrictore con attività ossitocica. Brevettato nel 1941.

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

➔ *Heinonen et al (1977), CPP: la sostanza è stata considerata insieme con altri derivati dell'ergotamina per complessive 32 esposizioni (3 a diidroergotamina) nelle prime 16 settimane. 1 nato con difetto congenito: ARR per l'intera classe considerata = 0.7 (IC 95%: 0.1-4.8).*

**Effetti feto-neonatali:** Non effetti negativi in 240 nati esposti dopo la 28<sup>a</sup> settimana (Goeschen et al 1984); parto prematuro in seguito a trattamento alla 36<sup>a</sup> settimana (Lippert e Bohm 1984).

**Scheda tecnica:** “Durante la gravidanza il farmaco dovrebbe essere somministrato solo in condizioni di stretta necessità”.

## Ergotamina – N02CA02 – N02CA52

Alcaloide della Segala Cornuta. Ha azione vasocostrittrice. È utilizzata nell'emicrania e come ossitocico. Brevettato nel 1945.

### Segnalazioni di casi

- *Peeden et al (1979): 1 nato esposto per via inalatoria nelle prime 8 settimane, ano e vagina imperforati.*
- *Spranger et al (1980): 1 nato esposto nel 2° mese di gravidanza a ergotamina+caffaina, con idrocefalo, agenesia sacrale, ipoplasia dita e muscolare, contrattura articolazioni, bassa statura, seno pilonidale.*
- *Graham et al (1983): 1 nato esposto per tutta la gravidanza a dosaggi elevati di ergotamina+caffaina, con atresia digiunale. Nella stessa donna 4 aborti spontanei, 1 prematuro: tutti esposti a ergotamina.*
- *Hughes e Goldstein (1988): 1 nato esposto nel 1° trimestre a dimenidrinato, ergotamina+caffaina+belladonna+pentobarbital, paracetamolo+codeina, propranololo, con microcefalia, paraplegia, ipotonia arti inferiori, displasia anche, piede equinovaro bilaterale, lisencefalia, ventricolomegalia.*
- *Verloes et al (1990): 1 nato esposto al 4° mese e mezzo di gravidanza a ergotamina + caffeina, con paraplegia e artrogirosi.*
- *Graf e Shepard (1997): 1 nato esposto a caffeina ed ergotamine al 39° giorno di gravidanza, con sindrome di Moebius.*

### Studi caso-controllo specifici

- ➔ *Czeizel (1989), Hungarian CCSCA: 9.460 nati con difetti congeniti: esposti 13, controlli 16.477: esposti 18. OR=1.3 (IC 95%: 0.6-2.7). 4 dei 13 casi esposti presentavano difetti del tubo neurale vs nessuno tra i controlli.*

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 25 esposti nelle prime 16 settimane. 2 nati con difetti congeniti: ARR = 1.8 (IC 95%: 0.5-6.7).*

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 59 esposti nel 1° trimestre, 9 nati con difetti maggiori, 2 attesi: RR=4.5 (IC 95%: 2.1-8.5).*

**Effetti fetoneonatali:** contrazioni uterine e tachicardia fetale dopo esposizione alla 38ª settimana (de Groot et al 1993), morte fetale da overdose per tentato suicidio (Au et al 1985), parto prematuro e morte neonatale dopo esposizione alla 34ª settimana (Hosking 1996).

**Scheda tecnica:** disponibile soltanto per il prodotto in associazione: "L'associazione ergotamina-caffeina è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento. L'associazione ergotamina-caffeina nella proporzione 1:100 (= compresse), somministrata per os nel ratto e nel coniglio durante la fase di organogenesi a dosi notevolmente superiori a quella massima terapeutica giornaliera, non ha indotto fenomeni tossici né sulle madri né sul prodotto del concepimento".

**Conclusioni classe N02CA:** Le varie segnalazioni di nati esposti ad alcaloidi della segale cornuta (es.: ergotamina, ergonovina) suggeriscono un effetto teratogeno di questo farmaco abbastanza specifico per difetti da ipovascolarizzazione. Poiché il meccanismo d'azione di questi farmaci è compatibile con questo effetto, è ragionevole immaginare una relazione causa-effetto. Probabilmente il rischio è modesto. Permanendo la controindicazione della prescrizione prospettiva, in caso di avvenuta esposizione sarà opportuno valutare le circostanze e il risultato delle ecografie prenatali.

## N02CC – Agonisti selettivi dei recettori-5HT1

### Sumatriptan – N02CC01

Agonista selettivo dei recettori vascolari della 5-idrossitriptamina<sub>1</sub>, presenti prevalentemente a livello dei vasi cranici ed è mediatore della vasocostrizione; è privo di effetti sugli altri sub-tipi di recettori 5HT. Disponibile in Italia dal 1997.

#### Studi di coorte prospettici senza controlli

- ➔ *Wilton et al (1996): 35 esposizioni nel 1° trimestre: 23 nati sani, 4 aborti spontanei, 3 interruzioni, 5 persi al follow-up.*
- *Sumatriptan Pregnancy Registry (2002), Glaxo-Wellcome 1996-2002: 348 gravidanze seguite prospettivamente di cui 316 esposte nel 1° trimestre: 269 nati vivi, 20 aborti spontanei, 11 IVG precoci, 4 nati morti, 12 nati con difetti congeniti non specifici.*

#### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Kallen e Lygner (2001), Swedish MBR: 912 nati esposti ad antiemicranici, di cui 658 a sumatriptan nel 1° trimestre. 18 nati con difetti congeniti: OR=0.9 (IC 95%: 0.5-1.4).*

#### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Shuhaiber et al (1998), TIS Motherisk Program: 96 esposti (di cui 95 nel 1° trimestre), 96 controlli con emicrania non esposti, 96 controlli esposti a sostanze notoriamente non teratogene. 1 nato con reflusso vescico-ureterale bilaterale. Non aumento di incidenza di difetti congeniti negli 82 nati esposti rispetto ai 2 gruppi di controllo: RR=1.05 vs 90*

*nati di controllo con emicrania non esposti; RR=1.06 vs 91 nati di controllo esposti a sostanze notoriamente non teratogene.*

- *O'Quinn et al (1999), Glaxo-Wellcome: 76 esposizioni a sumatriptan nel 1° trimestre: 8 aborti spontanei (10.5%), 1 gravidanza ectopica (1.3%), 67 nati sani. 92 controlli esposti a sumatriptan prima del concepimento: 11 aborti spontanei (12%), 1 gravidanza ectopica, 2 interruzioni volontarie, 1 nato morto, 4 nati con difetti minori, 73 nati sani.*

**Effetti feto-neonatali:** aumento di prematurità e basso peso negli esposti in uno studio (Olesen et al 2000), ma non in un altro (Kallen e Lygner 2001).

**Scheda tecnica:** "Sono disponibili dati post-marketing sull'uso di Sumatriptan durante il 1° trimestre in oltre 1000 donne. Sebbene questi dati non contengano informazioni sufficienti per trarre conclusioni definitive, essi non hanno rilevato un incremento nel rischio di difetti congeniti. L'esperienza con l'uso di Sumatriptan nel secondo e terzo trimestre è limitata ... La valutazione degli studi sperimentali condotti negli animali non indica effetti teratogeni diretti o effetti dannosi sullo sviluppo peri o post-natale. Tuttavia, nel coniglio, può alterare la vitalità embriofetale. Somministrazione di Sumatriptan deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono maggiori di qualsiasi possibile rischio per il feto. È stata osservata embriofetale nei conigli, senza difetti teratogenici evidenti. Non è nota la rilevanza per l'uomo di tali osservazioni".

### **Zolmitriptan – N02CC03**

Disponibile in Italia dal 1997.

*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:** "Nella donna non è stata stabilita la sicurezza di questo farmaco per l'uso in gravidanza ... La valutazione di studi sperimentali negli animali non indica effetti teratogeni diretti. Tuttavia, alcuni risultati degli studi di embriotossicità suggeriscono una compromissione della vitalità embrionale. La somministrazione di zolmitriptan deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di qualsiasi rischio possibile per il feto".

### **Rizatriptan – N02CC04**

Disponibile in Italia dal 1999.

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

- *Merck Pregnancy Registry for Maxalt (2002): 29 esposizioni prospettive: 3 aborti spontanei, 1 IVG (anomalia cromosomica), 25 nati sani. 3 esposizioni retrospettive: 1 anencefalia, 1 anomalia cromosomica (da età materna), 1 nato sano.*

**Scheda tecnica:** "La sicurezza dell'uso del rizatriptan durante la gravidanza nella specie umana non è stata accertata. Gli studi su animali a livelli di dosaggio superiori a quelli terapeutici non indicano effetti dannosi sullo sviluppo dell'embrione o del feto, né sul corso della gestazione, del parto e dello sviluppo postatale ... Poiché studi di riproduzione e sviluppo nell'animale non sono sempre predittivi della risposta nell'uomo, il farmaco deve essere usato durante la gravidanza solo in caso di effettiva necessità".

### **Almotriptan – N02CC05**

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:** "La sicurezza dell'uso di almotriptan durante la gravidanza nell'uomo non è stata accertata. Studi effettuati su animali hanno dimostrato che almotriptan non ha effetti nocivi sulla gestazione, il parto o lo sviluppo postnatale; non si sono inoltre riscontrati difetti alla nascita associati al farmaco nel ratto e nel coniglio. Tuttavia, dato che gli studi di tossicità riproduttiva negli animali non sono sempre predittivi degli effetti sull'uomo, la somministrazione di almotriptan deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono maggiori dei possibili rischi per il feto ... Negli studi di farmacologia per la valutazione della sicurezza, di tossicità a dose ripetuta e di tossicità riproduttiva, gli effetti avversi sono stati osservati solo a livello di esposizione ben al di sopra di quelli dell'uomo. Almotriptan non ha mostrato alcuna attività mutagenica in una serie standard di studi di genotossicità in vivo ed in vitro e nessun potenziale carcinogeno è stato osservato negli studi condotti nel topo e nel ratto".

### **Eletriptan – N02CC06**

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:** "Non sono disponibili dati clinici sull'impiego del prodotto in gravidanza. Gli studi sugli animali non evidenziano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Il prodotto deve essere utilizzato in gravidanza solo se strettamente necessario ... I dati preclinici non hanno messo in evidenza particolari rischi per l'uomo come dimostrato dagli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, carcinogenesi e tossicità riproduttiva".

**Conclusioni classe N02CC:** Si tratta di sostanze di relativa recente immissione sul mercato. Sono disponibili soltanto studi sul sumatriptan, sufficienti a fornire l'indicazione di non aumento del rischio di difetti congeniti. Per gli altri farmaci appartenenti a questa classe si può solo utilizzare il principio di analogia farmacologica

## N02CX – Altri antiemigrafici

### **Pizotifene – N02CX01**

Bloccante dei recettori H1 dell'istamina ad attività antiserotoninica. Brevettato nel 1966.

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

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

■ *Ujhazy et al (1988): non teratogeno nel topo (0.24-1.2 mg/kg per os in 4<sup>a</sup>-16<sup>a</sup> giornata).*

**Scheda tecnica:** "Nessun effetto nocivo del prodotto in gravidanza è stato evidenziato. Tuttavia, come ogni altro farmaco, è consigliabile prescrivere il farmaco in gravidanza solo in caso di stretta necessità... Studi di tossicità fetale nell'animale hanno evidenziato che il farmaco non è teratogeno".

**Conclusioni:** 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 ed assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio.

## N03A – Antiepilettici

(FAE=Antiepilettici, AZL=Acetazolamide, BZD=Benzodiazepine, CBZ=Carbamazepina, CNZ=Clonazepam, DZP=Diazepam, ESM=Etosuccimide, FBM=Felbamato, GBP=Gabapentin, LTG=Lamotrigina, MPB=Metilfenobarbital, OCBZ=Oxcarbazepina, PB=Fenobarbital, PHT=Fenitoina, PRM=Primidone, SUL=Sultiame, TGB=Tiagabina, TPM=Topiramato, VGB=Vigabatrina, VPA=Acido Valproico).

#### **Revisioni sistematiche**

■ *Gutierrez-Alvarez (2003): revisione sistematica con meta-analisi di buona qualità di tutti gli studi caso controllo o di coorte (con controlli interni o esterni) reperiti tramite varie fonti bibliografiche ed in grado di fornire precisazioni sul trattamento e sul tipo di malformazioni osservate. Considerati 14 studi, 10 di coorte e 4 caso-controllo (Speidel 1972; Fedrick 1973; Bjerkedal 1973; Jager Roman 1986; Martinez Frias 1990; Tanganelli e Regesta 1992; Dravet 1992; Czeizel 1992; Waters 1994; Steegers 1998; Olafsson 1998; Fonager 2000; Holmes 2001) dei 29 possibili studi reperiti. (Scartati: Sawhney et al 1996, Skolnik et al 1994, Diav Citrin et al 2001, Meyer 1973, Annegers et al 1974, Nakane et al 1980, Monson et al 1973, South 1972, Lowe 1973, Annegers et al 1988, Koch et al 1992, Bjerkedal e Bahna 1973, Kondo et al 1996, Stelmasiak 2002). OR cumulativa dei 14 studi*

= 2.7 (IC 95%: 2.0-3.6) con una incidenza di difetti congeniti del 9.8% tra i nati esposti a FAE. (Il range della OR dei vari studi variava tra 0.8 e 5.1, con una mediana di 3.0). Nonostante l'ampia eterogeneità degli studi e alcune inspiegabili lacune (studi non considerati né citati tra quelli scartati) questo studio fornisce la migliore stima "formale" del rischio associato all'epilessia in trattamento con FAE, peraltro già suggerita in numerose revisioni.

- *Fried et al (2004):* revisione sistematica con meta-analisi di buona qualità di tutti gli studi reperiti tramite le classiche banche bibliografiche (10 studi) che fornivano indicazioni su coorti di nati esposti alla sola storia materna di epilessia ma non trattate con FAE durante la gravidanza. I 10 studi per un totale di 400 nati fornivano una OR cumulativa, nei confronti dei nati da madri senza storia di epilessia, di 1.0 (IC 95%: 0.5-2.0) tenendo conto del publication bias di cui vi era evidenza. In quegli stessi studi analizzati la OR di difetti congeniti associati ad esposizione a FAE è risultata di 3.3 (IC 95%: 2.2-4.9), confermando quindi una conoscenza assodata. Questo studio definisce chiaramente l'annoso problema dell'attribuzione del rischio associato ad esposizione a FAE: è dunque attribuibile ai FAE piuttosto che all'epilessia di per sé.
- *Matalon et al (2002):* revisione sistematica che ha avuto come obiettivo principale il trattamento con CBZ. Sono stati identificati tramite Medline 16 studi prospettici (Hiilesma et al 1981, Kaneko et al 1988, Jones et al 1989, Van Pol et al 1991, Rosa 1991, Kaneko et al 1992, Lindhout et al 1992, Water et al 1994, Scolnik et al 1994, Ornoy e Cohen 1996, Lindhout et al 1997, Canger et al 1999, Samren et al 1999, Wide et al 2000, Diav-Citrin et al 2001, Holmes et al 2001). Tra questi, 8 erano controllati con un totale di 1020 esposti, 6% l'incidenza di malformazioni e OR cumulativa pesata = 2.6 (1.8-3.7). In questo studio gli autori forniscono anche indicazioni sulla frequenza di malformazioni nelle monoterapie (5.5%) e nelle politerapie (8.6% con due farmaci; 18.2% con più di 2 farmaci) sottolineando che la terapia CBZ+VPA+PB presenta il più elevato rischio di malformazioni con un'incidenza del 38.5%. Le malformazioni più frequenti in monoterapia con CBZ risultano quelle cardiovascolari (1.8%), dell'apparato urinario (0.8%) e del SNC (spina bifida e idrocefalo soltanto) (0.5%). Le schisi orali avevano una frequenza di 0.4% in monoterapia e 1.4% in politerapia.

### Revisione narrativa

- *Dansky e Finnell (1991):* hanno pubblicato la più completa revisione narrativa sull'epilessia in gravidanza analizzando 29 studi di coorte retrospettivi pubblicati dal 1938 al 1988 e 15 studi di coorte prospettici pubblicati dal 1967 al 1990. Gran parte di tali studi hanno informazioni sulla coorte degli esposti, senza controlli (nati da madri senza epilessia). La tendenza fornita da questo insieme di studi (l'analisi più precisa presentata dagli autori, cumulando i dati di tutti gli studi disponibili senza considerare il loro peso e utilizzando come controlli per tutti gli studi solo quelli forniti da alcuni di essi, ha poco valore) è:
  - Incidenza di difetti congeniti tra i nati esposti a FAE intorno all'8-10% circa 2-3 volte superiore a quella della popolazione generale di controllo;

- Incidenza di difetti congeniti tra i nati da madri con storia di epilessia ma non in trattamento con FAE, simile a quella dei nati della popolazione generale (2-4%);
- Incidenza di cardiopatie congenite tra i nati da donne con epilessia trattate con FAE di circa il 2% vs 0.65% dei nati non esposti;
- Incidenza di labio-palatoschisi tra i nati da donne con epilessia trattate con FAE dell'1.5% vs lo 0.15% tra i nati non esposti.

### Studi di coorte sul rischio di malformazioni

La letteratura comprende un'ampia serie di studi di coorte (e loro revisioni es.: Janz 1975, Neubert e Heldge 1975, Annegers et al 1983, Kelly 1984, Holmes 1988, Mastroiacovo et al 1993, Schardein 2000) non considerati nelle revisioni citate sopra che sostanzialmente confermano quanto in esse indicato (es.: Heinonen et al 1977, Rating et al 1982 comprendente una revisione specifica sugli effetti del primidone, Neri et al 1983, D'Souza et al 1991, Kaneko et al 1992, Gladstone et al 1992, Battino et al 1992, Samren et al 1997, Jick e Terris 1997, Kaneko et al 1999, Vajda et al 2003). Utile tener presenti alcuni studi per le loro peculiarità:

- Bertollini et al (1987): 577 nati da madri con epilessia trattate con FAE in monoterapia (tra cui PB 250, PHT 153, CBZ 70, VPA 62) osservate in Francia, Italia e Svezia. Incidenza di malformazioni totale 3.5% (2.8% negli esposti a PB, 4.6% a PHT, 1.4% a CBZ, 8.2% a VPA; non differenze statisticamente significative tra i vari farmaci). L'esiguità del campione (nonostante la sua omogeneità) non consente altre conclusioni se non quella che (a) nel suo insieme l'incidenza delle malformazioni con trattamenti monoterapici è più bassa di quella osservata nei nati esposti a FAE (mono e politerapie), (b) non esistono differenze importanti di incidenza delle malformazioni tra le varie monoterapie, (c) il solo caso di spina bifida è stato osservato in esposti a VPA, (d) non si evidenzia un incremento di schisi orali o cardiopatie.
- King et al (1996): analisi dei certificati di nascita Norvegesi 1967-1992. Su 7588 nati da donne con epilessia è stato osservato un rischio per schisi orali in diminuzione da 3.0 a 1.1 (prima e dopo il 1981) e per spina bifida in aumento da 1.5 a 4.4. Questo studio dimostra come i rischi possono variare nel tempo con il modificarsi dei regimi terapeutici prevalenti nei diversi periodi.
- Canger et al (1999): studio prospettico svolto in un singolo centro (Milano), buona classificazione dei difetti, esclusi i minori, nei nati visitati alla nascita e a 5 giorni. Su 427 esposti a FAE sono state osservati 42 nati con difetti congeniti (9.3%); nessuno con difetti congeniti tra 25 nati da donne con epilessia non esposte a FAE. Tra i 313 esposti a monoterapia la frequenza di malformazioni è stata = CBZ 12/113; PB 4/83; VPA 8/44; Primidone 3/35; PHT 3/31; Clonazepam 0/6.
- Holmes et al (2001): studio prospettico condotto in un unico centro con disegno di studio esemplare (es.: osservazione in cieco delle coorti in studio; definizione delle malformazioni maggiori e minori molto accurata). Esposti: 316 a FAE (223 in monoterapia – 87 a PHT, 64 a PB, 58 a CBZ – e 93 in politerapia); 93 a solo anamnesi positiva materna per epilessia senza FAE in gravidanza; controlli: nati da donne senza storia di epilessia 508.

RR per difetti congeniti di ogni tipo:

- tra esposti a monoterapie = 2.6 (IC 95%: 0.8-8.3) con incidenza di malformazioni del 4.5%;
  - tra esposti a politerapie = 5.1 (IC 95%: 1.0-21.1) con incidenza malformazioni dell'8.6%;
  - tra esposti solo a epilessia senza FAE, non calcolabile con 0 casi su 93 nati;
  - RR per almeno uno dei segni della sindrome da FAE (malformazione maggiore, microcefalia, ritardo di accrescimento, ipoplasia mediofaciale, ipoplasia di una o più dita);
  - tra esposti a monoterapie = 2.8 (IC 95%: 1.1-9.7) con incidenza di 20.6%;
  - tra esposti a politerapie = 4.2 (IC 95%: 1.1-5.1) con incidenza del 28.0%;
  - tra esposti solo a epilessia senza FAE = 0.7 (IC 95%: 0.2-2.4) con incidenza del 6.1%.
- Questo studio dunque dimostra: (a) nessun rischio per i nati da madri affette da epilessia ma non esposte a FAE, (b) nessuna differenza sostanziale tra i vari farmaci in monoterapia, (c) incremento di rischio per i nati esposti a politerapia.

- Kaaja et al (2003), Helsinki 1980-1998: studio effettuato in una unica maternità: 740 esposti nel 1° trimestre a FAE con incidenza di difetti congeniti di 3.8% (IC 95%: 2.5-5.4%) e 239 non esposti a FAE ma figli di donne senza epilessia, con incidenza di difetti congeniti dello 0.8% (IC 95%: 0.1-3.0%) dimostra chiaramente l'influenza dei FAE e l'assenza di rischio per l'epilessia non trattata in gravidanza. Da notare che tra gli esposti 7 presentavano una schisi orale (0.9%), un'incidenza maggiore di quella osservata in altri studi, forse per l'influenza del background genetico (la popolazione finlandese presenta incidenza elevata di schisi orali). Per valutare l'influenza dei singoli farmaci gli autori hanno effettuato uno studio caso controllo utilizzando i non esposti a FAE come controlli. AOR di difetti congeniti in generale in esposti nel 1° trimestre a CBZ=2.5 (IC 95%: 1.0-6.0), a PHT=1.7 (0.6-4.6), a VPA=4.1 (IC 95%: 1.6-10.5).

### Studi caso-controllo

- ➔ Czeizel et al (1992), Hungarian CCSCA: 10 698 nati con malformazioni in generale, 21 546 controlli sani. OR per esposizione a FAE (escluso PB) basato su 95 esposti = 2.9 (IC 95%: 2.1-3.8)

### Studi caso-controllo specifici

- Shaw et al (1992): 141 nati con difetti cardiaci isolati di vario tipo, 176 controlli sani. OR per esposizione ad FAE=2.5 (IC 95%: 0.2-28.0).
- Loffredo et al (1994): 450 nati con schisi orali (354 labio-palatoschisi, 96 palatoschisi), 455 controlli sani. OR per FAE=2.4 (IC 95%: 1.7-3.5).
- ➔ Arpino et al (2000), MADRE Database: tra 8005 nati con difetti congeniti sono stati identificati come casi (a rotazione) i soggetti con una qualunque malformazione registrata, come controlli sono stati utilizzati i soggetti con altre malformazioni non in studio. L'analisi dell'esposizione è stata condotta per ogni FAE sia in mono che in politerapia. Tutte le OR vanno interpretate con cautela data la tipologia dei controlli (esposti ad

altri farmaci e comunque con difetti congeniti). Sono stati riscontrati OR significativi per monoterapie:

- con PB per cardiopatia (OR=2.2; IC 95%: 1.0-4.7) e labio/palatoschisi (OR=3.0; IC 95%: 1.4-6.2);
  - con VPA per spina bifida (OR=7.0; IC 95%: 3.4-14.3), per cardiopatia (OR=1.7; IC 95%: 1.0-2.9), per ipospadia (OR=2.5; IC 95%: 1.3-5.0), per porencefalia (OR=10.9; IC 95%: 1.5-48.6), per anomalie della faccia (OR=10.8; IC 95%: 1.5-48.4), per coartazione dell'aorta (OR=7.9; IC 95%: 1.1-33.2), per ipo-agenesia degli arti (OR=5.1; IC 95%: 1.8-14.1);
  - con CBZ per spina bifida (OR=3.8; IC 95%: 1.1-10.6).
- ➔ Medveczky et al (2004), Hungarian CCSCA: 1202 nati con DTN, 38 151 controlli sani:
- PB 8 esposti, OR=1.7 (IC 95%: 0.8-3.8)
  - CBZ 3 esposti, OR=7.1 (IC 95%: 1.9-23.5)
  - PHT 1 esposto, OR=0.9 (IC 95%: 0.1-6.6)
  - PRM 1 esposto, OR=2.6 (IC 95%: 0.3-20.6)
  - VPA 2 esposti, OR=11.1 (IC 95%: 2.2-57.5)

### 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 19 esposti ad antiepilettici nel 1° trimestre, 577 730 controlli tra cui 1386 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.6 (IC 95%: 1.0-2.5).
- ➔ Kallen (2003), Swedish MBR: casi 1044 nati con LPS non sindromiche tra cui 5 esposti ad antiepilettici nel 1° trimestre; controlli (nati in totale) 576 873, tra cui 1370 esposti. OR=2.2 (IC 95%: 0.7-5.1).

### Studi di coorte per la valutazione dello sviluppo psicomotorio

- Vari studi di coorte prospettici hanno studiato lo sviluppo di bambini figli di madri affette da epilessia trattate con FAE o no, durante la gravidanza con un follow up breve (Shapiro et al 1976, Latis et al 1982, Granstrom 1982, Vert et al 1982, Jager-Roman et al 1986, Hill et al 1982, Nomura et al 1984) o più opportunamente con follow up fino all'età scolare ed oltre (Nelson et al 1982, Hattig et al 1987, Gaily et 1988, van der Pol et al 1991, Vanoverloop et al 1992, Steinhausen et al 1994, Scolnik et al 1994, Ornoy e Cohen 1996). In tutti gli studi viene individuato un aumento di problemi dello sviluppo associati ai FAE in particolare in politerapia. Gli studi più recenti che hanno fornito maggiori contributi originali o che hanno potuto valutare anche l'effetto delle monoterapie sono:
- Koch et al (1999): studio prospettico su 67 bambini di età scolare ed adolescenti nati da madri con epilessia non trattata con FAE in gravidanza (13), trattata con FAE in monoterapia (31) o in politerapia (23). Controlli 49 bambini normali. Valutazione del QI (Wechsler), di prevalenza di problemi neuro-comportamentali e di anomalie EEG. Analisi eseguita tenendo sotto controllo lo stato socioeconomico della famiglia. Le anomalie EEG, i distur-

bi neurocomportamentali e un QI basso avevano frequenza decrescente nei gruppi trattati con esposti a politerapia – esposti a monoterapia – non esposti a FAE - normali (nessuna differenza tra questi ultimi due gruppi). Il basso QI era associato soprattutto al primidone con effetto dose.

- Wide et al (2000): studio di intervento e di valutazione. Gli autori hanno seguito le gravidanze afferenti al loro centro cercando di utilizzare i FAE il più possibile in monoterapia e alla più bassa dose possibile. All'età di nove mesi dei 100 bambini nati hanno effettuato la valutazione del test di Griffiths di sviluppo psicomotorio, e l'hanno confrontata con quella effettuata in 100 controlli. I risultati sono stati del tutto simili. Era comunque presente una maggior frequenza di anomalie minori, in generale e facciali, nei bambini esposti a FAE. Questo studio suggerisce che le anomalie minori sono quelle "più difficili" da prevenire, mentre uno sviluppo psicomotorio, almeno fino a 9 mesi, normale è un obiettivo raggiungibile.
- Holmes et al (2000): 57 bambini di 6-16 anni figli di madri con storia di epilessia non trattate con FAE durante la gravidanza (ma non perfettamente "guarite" tanto che il 53% delle madri avevano ricominciato la terapia dopo il parto) e 57 bambini di controllo, appaiati per età e stato socio-economico. Nessuna differenza ai test intellettivi, nessun bambino con dismorfismi da FAE. Questo studio suggerisce che l'epilessia di per sé non rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo intellettuale e di nuovo punta il dito principalmente sui FAE.
- Dessens et al (1998, 1999, 2000): si tratta di studi su adulti svolti ad Amsterdam per valutare lo sviluppo intellettuale e comportamentale di persone esposte in utero a FAE, prevalentemente PHT e PB, in combinazione o monoterapia. Tutti e tre gli studi sono controllati con volontari non esposti a FAE e appaiati per sesso, età, età materna al parto. I risultati ottenuti mostrano una modesta difficoltà di orientamento spaziale, difficoltà di apprendimento (maggiori nelle terapie PHT+PB che nelle monoterapie PB), possibili problemi di identità sessuale.
- Adab et al (2001): studio retrospettivo; identificate tutte le possibili madri con epilessia, quindi studiati i loro figli che andavano a scuola (400) per valutare la necessità di "aiuti scolastici ulteriori" nelle attività scolastiche. I dati dei bambini di madri esposte a varie monoterapie e a politerapia sono stati confrontati con quelli di bambini non esposti a FAE (figli comunque di madri affette da epilessia). La frequenza di "aiuti scolastici ulteriori" in quest'ultimo gruppo (utilizzato come controllo) è risultata di 11% (20/176). Le OR per esposizioni a FAE sono risultate di: 3.4 (IC 95%: 1.6-7.1) per VPA; 0.3 (IC 95%: 0.1-1.2) per CBZ; 2.5 (IC 95%: 1.0-6.1) per politerapia con VPA. Lo studio dimostra significativa differenza tra i diversi regimi terapeutici, la CBZ risulta meno rischiosa, le politerapie e il VPA sono associati a più problemi.
- Gaily et al (2004): studio prospettico controllato in cieco sullo sviluppo intellettuale (Wechsler e varianti) su bambini nati da madri con epilessia di 5-12 anni e 141 controlli di simile età. Il QI verbale è risultato: 85 (IC 95%: 80-90) negli esposti a politerapie; 82 (IC 95%: 78-87) negli esposti a VPA in monoterapia; 96 (IC 95%: 93-100) negli esposti a CBZ

in monoterapia; 95 (IC 95%: 92-97) nei controlli. Lo studio mostra chiaramente, ancora una volta, le differenze tra i diversi regimi terapeutici.

## N03AA – Barbiturici e derivati

### Fenobarbital – N03AA02

Brevettato nel 1912.

Usato come anticonvulsivante.

#### Segnalazioni di casi

- *Bethenod e Federich (1975): 6 nati con facies peculiare esposti in gravidanza a PB in monoterapia.*
- *Seip (1976): 2 fratelli con sindrome fetale idantoino simile esposti in gravidanza ad alte dosi di PB.*
- *Thakker et al (1976): 3 nati con ipoplasia delle falangi esposti a PB in monoterapia*

#### Studi di coorte prospettici senza controlli

→ *Jones et al (1992), TIS: 76 esposizioni a PB all'inizio della gravidanza: 12 aborti spontanei, 1 IVG, 63 nati vivi. Su 46 nati esaminati personalmente dagli autori 7 (15%) presentavano facies tipica della cosiddetta sindrome da (2 presentavano anche epispadia ed ernia inguinale + DIV), 11 (24%) presentavano ipoplasia ungueale del 5° dito. 2 su 16 nati sottoposti a test psicologici hanno mostrato ritardo.*

#### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ *Rosa (1993), Michigan MSS: 334 esposti a PB nel 1° trimestre, 20 nati con difetti maggiori, 14 attesi: RR=1.4 (IC 95%: 0.9-2.2). 8 nati con difetti cardiovascolari vs 3 attesi: RR=2.7 (IC 95%: 1.2-5.3).*

#### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Holmes et al (2004), Registro Nord Americano delle Gravidanze Esposte a FAE su base ospedaliera: 77 nati da madri arruolate prospettivamente, senza ancora aver eseguito ecografie prenatali, in monoterapia con PB. Incidenza di difetti congeniti = 6.5% che confrontata con analogo coorte di donee della popolazione generale risulta 4 volte più elevata.*

Usato come ipnotico/sedativo, in modo episodico

#### Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ *Heinonen et al (1977), CPP: 1415 esposizioni a PB nelle prime 16 settimane, 74 nati con difetti congeniti: RR per ogni tipo di malformazione = 1.0 (IC 95%: 0.8-1.2).*

- *Czeizel et al (1984, 1987, 1997): in Ungheria sono state studiate circa una ventina di donne che avevano tentato il suicidio durante l'intero arco della gravidanza con dosaggi elevati di PB. Non emergono particolari rischi di difetti congeniti.*

### Studi caso-controllo specifici

- ➔ *Rothman et al (1979): 390 nati con difetti cardiaci, 1254 controlli sani. OR per esposizione a PB nel 1° trimestre = 4.9 (IC 90%:1.6-15).*

**Scheda tecnica:** "In caso di gravidanza accertata o presunta il preparato va somministrato solo in caso di assoluta necessità e sotto il diretto controllo del medico. In neonati di madri trattate con fenobarbitale può insorgere una sindrome emorragica che può essere prevenuta da un trattamento della madre con vitamina K il mese precedente il parto".

## Primidone – N03AA03

Viene parzialmente metabolizzato in fenobarbital. Brevettato nel 1950.

### Segnalazioni di casi

- *Sono stati segnalati numerosi casi di nati con dismorfismi facciali e anomalie minori (es.: ipoplasia delle falangi terminali) riconducibili alla cosiddetta sindrome da PHT (Goodman 1976, Lander et al 1977, Rudd e Freedom 1979, Hoyme et al 1986, Kristjansson et al 1988, Thomas e Buchanan 1981, Myhre e Williams 1981, Krauss et al 1984).*

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 36 esposti nel 1° trimestre, 1 nato con difetti maggiori, 2 attesi: RR=0.5 (IC 95%: 0.0-2.8).*

**Scheda tecnica:** "È stato segnalato un aumentato rischio di anomalie congenite nei figli di donne affette da epilessia. Si deve tenere presente quindi l'eventuale responsabilità della terapia anticonvulsivante e valutare la prosecuzione del trattamento durante la gravidanza sulla base del lieve rischio di anomalie fetali e dei rischi derivanti alla madre dalla sospensione del trattamento. La terapia anticonvulsivante prolungata può essere associata a una riduzione dei livelli sierici di folati. Poiché in corso di gravidanza le richieste di acido folico sono aumentate, si consiglia di sottoporre le pazienti a rischio a regolari controlli e si dovrebbe prendere in considerazione, sebbene la cosa sia controversa, la somministrazione di acido folico e di vitamina B12. Nei neonati, alle cui madri è stato somministrato primidone durante l'ultimo periodo di gravidanza, si possono verificare sintomi da sospensione del trattamento. La terapia anticonvulsivante in corso di gravidanza è stata alle volte associata a disordini della coagulazione nei neonati. Per tale motivo le pazienti gravide devono essere trattate durante l'ultimo mese di gravidanza e fino al momento del parto con vitamina K1. In assenza di questo pretrattamento, è consigliabile somministrare alla partoriente 10 mg di vitamina K1 al momento del parto e 1 mg al neonato subito dopo la nascita".

### **Barbexalone – N03AA04**

Composto ottenuto dall'associazione tra PB (60%) e il simpaticomimetico propilesedrina (40%). Disponibile in Italia dal 1984.

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

**Scheda tecnica:** "Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di riconosciuta ed elettiva indicazione, sotto diretto controllo medico".

## **N03AB – Derivati dell'idantoina**

### **Fenitoina – N03AB02**

Brevettato nel 1966.

#### **Segnalazioni di casi**

*Sin dal 1968 sono stati pubblicati numerosissimi case report di bambini figli di madri affette da epilessia trattate con in monoterapia o in politerapia con altri FAE, che presentavano un quadro caratteristico, seppure variabile, di anomalie craniofacciali (naso corto con radice larga ed appiattita, epicanto, ipertelorismo, impianto basso o anomalo delle orecchie, ptosi palpebrale, strabismo, bocca larga con labbra prominenti, fontanelle ampie) associato talvolta a difetti delle mani (ipoplasia delle falangi distali e delle unghie, anomalie dei dermatoglifi) e, in alcuni casi, a ritardo di sviluppo psico-fisico e/o a difetti maggiori (Meadow 1968, Loughnan et al 1973, Hill et al 1973-1974, Allen et al 1980, Kousseff 1982, Allen 1984, Bostrom e Nesbit 1983, Pinto et al 1977, Hoyt 1978, Wilson et al 1970, Apt e Gaffney 1977, Tunnesson e Lowenstein 1976, Dabee et al 1975, Taylor et al 1980, Anderson 1976, Seller et al 1979, Koussef 1981, Stankler 1980, Ringrose 1972, Pettiflor 1975, Barr et al 1974, Biale et al 1975, Yang et al 1978, Aase 1974, Pendergrass 1976, Lewin 1973, Zellweger 1974, Sherman 1976, Mallow et al 1980, Ramilo 1979, Jimenez et al 1981, Zapadlo e Kredba 1980, Bustamante 1978, Bartoshesky et al 1982, Krauss et al 1984, Verloes et al 1986, Kotzot et al 1993). Tale quadro è stato definito sindrome da Hanson e Smith (1975). In seguito "la sindrome" è stata osservata anche con altri FAE.*

*Negli anni 70 sono apparse anche numerose segnalazioni di bambini esposti a PHT con tumori (in presenza o non con la sindrome dismorfica), in particolare neuroblastoma (Pendergrass e Hanson 1976, Sherman e Roizen 1976, Blattner et al 1977, Seeler et al 1979, Ramilo et al 1979, Allen et al 1980, Delgado et al 1980, Taylor et al 1980, Ehrenbard e Chaganti 1981, Jimenez et al 1981, Allen 1984, Lipson e Bale 1985, Bostrom e Nesbit 1983, Sholler et al 1987, Al Shammri et al 1992, Murray et al 1996, Koren et al 1996).*

Satgé et al (1998) hanno eseguito una revisione sistematica dei tumori infantili descritti in associazione ad esposizione a farmaci in gravidanza. L'associazione tra neuroblastoma e PHT appare più che una semplice ipotesi, ma sufficientemente provata, sebbene il rischio sia estremamente basso.

### Studi di coorte

Vedi sopra. Merita di essere ricordato:

■ Gaily (1990) ha misurato radiologicamente le ossa falangee e i metacarpi, all'età media di 5,5 anni, a 76 nati esposti nelle prime 20 settimane a (44 in monoterapia), 21 esposti nelle prime 20 settimane ad altri FAE, 14 nati da madri epilettiche non esposti, e 96 controlli. La lunghezza delle falangi distali significativamente ridotta negli esposti a (11%), specie a carico del 2° e 5° dito. Non erano presenti altre anomalie.

### Studi su casi senza controlli e caso-controllo

Vedi sopra. Merita di essere sottolineato:

■ Koren et al (1989): analisi di 188 casi di neuroblastoma diagnosticati al Children's Hospital di Toronto tra il 1969 e il 1988, nessuno di essi risultava esposto a PHT. Questo studio suggerisce soprattutto che il rischio di neuroblastoma è estremamente basso.

**Scheda tecnica:** "Dato che nella specie umana non è stata stabilita con sicurezza la completa innocuità della Fenitoina sodica sul feto, l'uso di questo farmaco in gravidanza può essere praticato solo dopo averne valutato il vantaggio terapeutico per la madre nei confronti di un potenziale rischio per il feto. È accertato il passaggio transplacentare della Fenitoina sodica che negli animali di laboratorio ha provocato effetti embrio-feto-tossici e teratogeni (5-25 mg/kg nel 1° periodo di gravidanza: aumento dei riassorbimenti fetali ed anomalie scheletriche). Qualche effetto embriotossico a 80 mg/kg (dose 12-16 volte superiore a quella terapeutica)".

## **N03AD – Derivati della Succimide**

### **Etosuccimide – N03AD01**

Brevettato nel 1958.

Vedi sopra. Scarsi gli studi sull'etosuccimide in monoterapia. Non trovata differenza su 13 esposti (Samren et al 1997).

**Scheda tecnica:** "Da non usare in gravidanza accertata o presunta. Etosuccimide non ha effetto sulla riproduzione, come risulta da studi condotti su ratti e conigli".

## N03AE – Derivati benzodiazepinici

### Clonazepam – N03AE01

Brevettato nel 1962.

#### Segnalazioni di casi clinici (monoterapia)

- *Fisher et al (1985): 1 nato senza difetti congeniti, esposto per tutta la gravidanza a CNZ con crisi di apnea, cianosi ed ipotonia alla nascita, per 10 giorni.*

#### Studi controllati

- *Vedi sopra. Non emerge alcuna differenza sostanziale con gli altri FAE seppure la frequenza d'uso del clonazepam, soprattutto in monoterapia sia veramente molto bassa (Canger et al 1999, Fisher et al 1985, Samren et al 1997 e 1999, Pardi et al 1982, Robert e Guibaud 1982, Lander e Eadie 1990, Czeizel et al 1992, Eskazan e Aslan 1992, Ornoy et al 1998, Sabers et al 1998, Hvas et al 2000).*

**Scheda tecnica:** "Non somministrare nel 1° trimestre di gravidanza; nell'ulteriore periodo, così come nella prima infanzia, il farmaco deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico".

## N03AF – Derivati della carbossinamide

### Carbamazepina – N03AF01

Disponibile in Italia dal 1960.

#### Revisioni

- *Rosa (1991) ha effettuato una revisione specifica per valutare la frequenza di spina bifida dopo esposizione a CBZ. Sono stati considerati 22 studi (Fedrick 1973, Meyer 1973, Millar e Nevin 1973, Starreveld-Zimmerman et al 1973, Barry e Danks 1974, Nakane et al 1980, Hiilesmaa et al 1981, Kuhnz et al 1983, FILAE 1984, Kelly et al 1984, Kallen et al 1986, Robert et al 1986, Bertollini et al 1987, Chitayat et al 1987, Kaneko et al 1988, Johnson et al 1989, Jones et al 1989, Lindhout 1989, Di Giambattista et al 1990, Gladstone et al 1990, Holmes et al 1990, Rosa 1991) e valutate 984 esposizioni tra cui 9 nati con spina bifida (0.9%), 5 in monoterapia (0.5%) e 4 in associazione (ma non con VPA).*

#### Segnalazioni di casi

- *Rosa (1995), FDA: ha raccolto 6 segnalazioni di oloprosencefalia in esposti a CBZ in monoterapia (2) o in politerapia (CBZ+PH+VPA; CBZ+PRM+PH; CBZ+GBP).*

- *Sutcliffe et al (1998): 4 nati esposti durante la gravidanza con malformazioni oculari (anoftalmia; 2 microftalmie; coloboma).*

### Studi di coorte

- *Vedi sopra. Il dato più rilevante è la non differenza di incidenza globale di malformazioni negli esposti a monoterapie e la specificità nei confronti della spina bifida con un rischio assoluto dello 0,5-1%. Degni di maggiore attenzione:*
  - ➔ *Jones et al (1989), TIS: analisi prospettica di 54 nati esposti a CBZ (48 esaminati personalmente dall'autore) che mette in evidenza la maggior frequenza di bambini con 3 o più difetti minori negli esposti = 38 vs 6% ( $p < 0.001$ ) osservati tra 70 controlli non esposti.*
- *Ornoy e Cohen (1996): 47 bambini tra i 6 mesi e i 6 anni di età esposti in gravidanza a CBZ in monoterapia; 47 controlli non esposti di simile stato socioeconomico. 6 degli esposti presentavano dismorfismi minori facciali inquadrabili nella "sindrome da CBZ". Non differenze tra i due gruppi per accrescimento fisico o incidenza di difetti congeniti maggiori. La media dei QI degli esposti era inferiore ai controlli a causa dei 6 nati con facies dismorfica che avevano tutti QI <90. Due nati con palatoschisi tra gli esposti presentavano anamnesi familiare positiva per lo stesso difetto.*

### Studi caso controllo specifici

- *Vedi sopra e:*
- *Kroes et al (2002), Northern Netherlands: per valutare l'associazione tra CBZ e difetti oculari gli autori hanno valutato i dati del registro delle malformazioni dell' Olanda del Nord. Tra 77 casi di difetti oculari (a-microftalmia 57 casi, coloboma irideo 27 casi), nessuno risultava esposto a CBZ. Tra i restanti 7271 nati con malformazioni 7 risultavano esposti a CBZ.*

**Scheda tecnica:** "Rischio correlato all'epilessia e ai farmaci FAE in generale. È stato dimostrato che nei figli di donne epilettiche la prevalenza di malformazioni è 2-3 volte superiore alla percentuale di circa il 3% riscontrata nella popolazione generale. Nelle pazienti sottoposte a trattamento è stato osservato un aumento di malformazioni in seguito a politerapia, ma non è stata ancora chiarita la misura in cui il trattamento e/o la malattia siano rispettivamente responsabili di queste manifestazioni. Le malformazioni più frequentemente riscontrate sono difetti della fusione labiale e malformazioni cardiovascolari. Rischio legato a carbamazepina Il farmaco si è dimostrato teratogeno negli animali. Per quanto riguarda le donne sottoposte a trattamento con carbamazepina nel 1° trimestre di gravidanza nei diversi studi prospettici, il numero è ancora troppo limitato per stabilire se questo rischio di malformazione sia reale. Tuttavia alcuni studi suggeriscono la possibilità di un aumento delle anomalie della chiusura del tubo neurale (spina bifida, mielomeningocele), malformazioni per le quali è possibile una diagnosi prenatale. Attenzione: Carbamazepina può essere utilizzata durante la gravidanza solo dopo attenta valutazione rischio/beneficio. Le donne in età feconda devono essere avvertite della necessità di pianificare e monitorare la gravidanza. Se una donna è gravida o prevede di restare incinta si deve riconsiderare la necessità del trattamento in caso di epilessia e, se possibile, prescrivere carbamazepina in

monoterapia, almeno all'inizio del 1° trimestre di gravidanza. Durante la gravidanza non deve essere interrotto il trattamento antiepilettico efficace con carbamazepina, poiché l'aggravamento della malattia è dannoso sia per la madre che per il feto. Controllo e prevenzione: la prevenzione di anomalie del tubo neurale dovute ad acido folico in donne gravide trattate con carbamazepina non è pienamente dimostrata al momento attuale; tuttavia, tenendo conto del fatto che una carenza di acido folico dovuta all'induzione enzimatica provocata dalla carbamazepina può essere un fattore che contribuisce a malformazioni fetali, può essere utile assumere l'acido folico prima (due mesi) e durante la gravidanza. Una diagnosi prenatale specifica può essere consigliata anche a donne con un trattamento supplementare di acido folico”.

### **Oxcarbazepina – N03AF02**

Derivato della carbamazepina.

- *Vedi sopra e vedi CBZ di cui è un derivato. Non emerge alcuna differenza sostanziale dagli altri FAE seppure la frequenza d'uso dell'OCBZ, soprattutto in monoterapia sia veramente molto bassa (Morrell 1996, Frys et al 1993, Lindhout et al 1992, Lindhout e Omtzigt 1994, Kaaja et al 2003, Samren et al 1999, Hvas et al 2000, Meischenguiser et al 2003, Isojarvi 2003, Sabers et al 1998 e 2004).*

## **N03AG – Derivati degli acidi grassi**

### **Acido Valproico – N03AG01**

Disponibile in Europa dal 1967.

### **Valpromide – N03AG02**

#### **Segnalazioni di casi**

*Sin dal 1980 sono comparse varie segnalazioni di casistica per richiamare l'attenzione sugli specifici effetti nocivi del VPA (ritenuto inizialmente più sicuro di altri FAE) in nati esposti durante la gravidanza:*

- *dismorfismi facciali – ipoplasia medio-facciale, epicanto, naso piccolo, sella nasale ipoplasica, labbro superiore fino, labbro inferiore spesso, micrognatia – soltanto o associati a malformazioni maggiori (es.: labioschisi, cardiopatie) (Meinardi 1977, Dalens et al 1980 e 1981, Thomas e Buchanan 1981, Clay et al 1981, Di Liberti et al 1984, Hanson et al 1984, Tein e MacGregor 1985, Winter et al 1987, Chitayat et al 1988, Palea 1991, Ishikiriyama et al 1993, Carter e Stewart 1989, Christianson et al 1994, Clayton-Smith e Donnai 1995, Moore et al 2000, Kozma 2001);*
- *trigonocefalia (Ardingier et al 1988, Lajeunie et al 2001, Malm et al 2002);*

- *spina bifida* (Gomez 1981, Stanley e Chambers 1982, Blaw e Woody 1983, Oakeshott e Hunt 1989);
- *difetti radiali* (Verloes et al 1990, Robert e Jouk 1991, Sharony et al 1993);
- *più recentemente autismo* (Christianson et al 1994, William e Hersh 1997, Moore et al 2000, Bescoby-Chambers et al 2001, Williams et al 2001).

### Studi controllati

Vedi sopra: il rischio per le varie malformazioni non differisce da quello generale per i FAE. Il VPA presenta un rischio specifico per:

- *spina bifida lombo-sacrale* (non per i DTN in generale, l'anencefalia ad esempio è stata raramente osservata, e tra i vari tipi di spina bifida prevalgono le forme meno gravi). La dimensione del rischio stimata in vari studi di coorte (Lindhout e Schmidt 1986, Jeavons 1982, Samren et al 1997, Omtzigt et al 1992, Canger et al 1999, Moore et al 2000) e caso controllo (Robert e Guibaud 1982, Mastroiacovo et al 1983, Bjerkedal et al 1982, Martinez-Frias et al 1989, Prieto e Martinez-Frias 1999, Arpino 2000) è dell'1-2% con una modesta variabilità dipendente dall'incidenza di base del difetto nella popolazione generale nei singoli paesi e soprattutto dal dosaggio utilizzato di VPA;
- *ipo-agenesie degli arti in particolare di tipo pre-assiale, con un rischio assoluto stimato di 0,42%* (Rodriguez-Pinilla et al 2000);
- *ipospadia*.

Merita infine di essere ricordato:

- *Glover et al (2002): studio retrospettivo condotto in Inghilterra, su 46 casi esposti a FAE, tra cui 37 esposti a VPA (29 in monoterapia). Miopia nel 50% dei casi esposti a VPA in monoterapia. Disturbi oculari nell'intero gruppo degli esposti a FAE: strabismo (20%), astigmatismo (24%) ed anisometropia (11%).*

**Scheda tecnica:** "Rischio associato all'epilessia e agli FAE: Nei figli di madri epilettiche trattate con FAE durante la gravidanza, il tasso globale di malformazioni risulta 2-3 volte superiore rispetto al tasso normale (circa 3%). Sebbene sia stato riportato un aumento del numero di bambini con malformazioni nel caso di terapie con più farmaci, non è stato realmente stabilito quanto nell'insorgenza delle malformazioni dipenda dai trattamenti e quanto dalla malattia. Le malformazioni riscontrate più frequentemente sono cheiloschisi e malformazioni cardiovascolari. L'interruzione improvvisa della terapia antiepilettica può determinare un peggioramento della malattia nella madre, tale situazione può essere dannosa per il feto. Rischio associato al sodio valproato Nell'animale: nel topo, nel ratto e nel coniglio sono stati dimostrati effetti teratogeni. Nell'uomo: il rischio globale di malformazioni in seguito a somministrazione di valproato durante il 1° trimestre di gravidanza non è superiore al rischio descritto per altri FAE. Sono stati riportati casi di dismorfia facciale. Sono stati osservati alcuni casi di malformazione multipla, in particolare agli arti. La frequenza di questi effetti non è ancora stata chiaramente stabilita. Tuttavia il sodio valproato determina soprattutto anomalie nella chiusura del tubo neurale: mielomeningocele, spina bifida. La frequenza di questi effetti è stimata nell'ordine dell'1-2%".

In considerazione dei dati soprariportati:

- Una gravidanza programmata può offrire l'opportunità di valutare di nuovo se la terapia antiepilettica è indicata; può essere preso in considerazione un supplemento di folato.
- Durante la gravidanza il trattamento antiepilettico con valproato non deve essere interrotto se è risultato efficace. In questi casi si raccomanda la monoterapia e il dosaggio minimo efficace giornaliero deve essere somministrato in varie dosi suddivise durante la giornata. Tuttavia, deve essere istituito un monitoraggio specialistico prenatale per rilevare l'eventuale presenza di anomalie nella chiusura del tubo neurale o di un'altra malformazione".

### **Vigabatrina – N03AG04**

Inibitore selettivo irreversibile dell'enzima GABA-aminotransferasi, enzima deputato alla degradazione del GABA nel sistema nervoso centrale. L'aumento del GABA cerebrale a livello sinaptico a livello del cervello e nel fluido spinale è responsabile dell'attività anticonvulsivante del farmaco. Disponibile in Italia dal 2002.

#### **Revisioni**

- *Battino (2002): revisione dei dati disponibili su nuovi FAE, 107 nati esposti, 13 con difetti congeniti.*

#### **Segnalazioni di casi**

- *Cissoko et al (2002): 6 nati sani esposti per tutta la gravidanza a VGB in politerapia.*

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

- *Morrell (1996): segnalazioni post-marketing effettuate alla ditta produttrice, segnalate più di 80 esposizioni in gravidanza in periodo non specificato "riferito" 18% di nati con difetti congeniti senza elementi di similitudine tra di loro e tutti esposti a politerapie FAE. Vedi anche scheda tecnica per un aggiornamento in possesso della ditta produttrice.*
- ➔ *Wilton et al (1998): 47 esposizioni: un nato con tibie incurvate e ipertonìa, uno con plagiocefalia.*

**Scheda tecnica:** "Sono disponibili i dati relativi ad un numero limitato (n = 192) di gravidanze esposte al farmaco. Nel 14,5% delle gravidanze esposte sono state riferite anomalie congenite, di cui il 64,5% era rappresentato da gravi malformazioni. Un aborto spontaneo è stato riferito nel 10,9% delle gravidanze esposte al farmaco. Non si può trarre alcuna conclusione definitiva per stabilire se vigabatrin determini un maggior rischio di malformazioni se assunto durante la gravidanza a causa dei dati limitati, dell'epilessia stessa e della presenza di concomitanti medicinali FAE durante ciascuna gravidanza riferita. Non esistono informazioni sulla possibile comparsa di difetti del campo visivo in bambini che siano stati esposti a vigabatrin in utero. Studi eseguiti nell'animale hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere il Paragrafo 5.3 Dati preclinici sulla sicurezza d'impiego). Non si conosce la rilevanza di questi dati per l'uomo. Se una paziente resta incinta o desidera avere un bambino, il trattamento deve essere riesaminato. L'improvvisa interruzione di un trattamento antiepilettico efficace può portare ad un aggravamento delle

condizioni della madre che risultano dannose per il feto. Vigabatrin deve essere usato durante la gravidanza solo se è chiaramente necessario”.

### **Tiagabina – N03AG06**

Inibitore selettivo della ricaptazione del GABA nei neuroni e nelle cellule gliali. Disponibile in Italia dal 1997.

#### **Revisioni**

■ *Battino (2002): revisione dei dati disponibili su nuovi FAE, 9 nati esposti, 1 con difetti congeniti*

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

■ *Morrell (1996): segnalazioni post-marketing effettuate alla ditta produttrice, segnalate 23 esposizioni in gravidanza in periodo non specificato: 9 nati tra cui 1 nato con difetto congenito esposto a politerapia FAE.*

**Scheda tecnica:** “Gli studi sugli animali non hanno mostrato un effetto teratogeno della tiagabina”.

## **N03AG49 – Vari**

### **Buxamina – N03AG49**

La buxamina (acido gamma-amino-beta-idrossibutirrico) è fisiologicamente presente nel cervello e ha, insieme al GABA, di cui è il derivato idrossilato, un ruolo importante nel processo di inibizione della trasmissione dell'impulso nervoso. Disponibile in Italia dal 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:** “Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato in caso di necessità e sotto il controllo del medico”.

## **N03AX – Altri Antiepilettici**

### **Lamotrigina – N03AX09**

Ha una struttura chimica completamente differente dagli altri FAE. Agisce sui canali del sodio della membrana neuronale, inibendo il rilascio di neurotrasmettitori, ha attività inibitrice sulla diidrofolato reductasi (Sander e Patsalos 1992). Ha un'emivita di 1 giorno. Disponibile in Italia dal 1999.

## Revisioni

- *Battino (2002): revisione dei dati disponibili su nuovi FAE, 135 nati esposti, 10 con difetti congeniti.*

## Segnalazioni di casi

- *Cissoko et al (2002): 4 nati sani esposti per tutta la gravidanza a LTG (2 in monoterapia). 1 nato esposto per tutta la gravidanza a LTG e VPA, con aplasia del muscolo del labbro inferiore.*
- *Ozkinay et al (2003): 1 nato esposto per tutta la gravidanza a VPA e LTG, con facies dismorfica, ritardo motorio e cariotipo 47,XXX.*

## Studi di coorte senza controlli

- *Morrell (1996): segnalazioni post-marketing effettuate alla ditta produttrice, segnalate 53 esposizioni in gravidanza in periodo non specificato: 36 nati tra cui 2 con difetti congeniti (esposti a politerapie FAE) non specificati.*
- *Tennis et al (2002), Glaxo Smith Kline Lamotrigine Pregnancy Registry 1992-2001: raccolta di casistica da 26 paesi (possibile sovrapposizione con Morrell 1996 e Quattrini et al 1996): 334 esposizioni nel 1° trimestre a LTG in monoterapia o politerapia, rispettivamente 168 e 166. Incidenza di difetti congeniti in esposti:*

  - a monoterapia = 1.8% (3/168) (IC 95%: 0.5-5.5);
  - a LTG + VPA (5/50) = 10% (IC 95%: 3.7-22.6%);
  - a LTG in politerapia senza VPA (5/116) = 4.3% (IC 95%: 1.6-10.3%).

*Nessun pattern malformativo specifico.*

- *Sabers et al (2004): 147 esposizioni in gravidanza a FAE, di cui 51 a LTG. 1 nato con cardiopatia (DIV) esposto a LTG + OCBZ.*

**Scheda tecnica:** "Fertilità: Negli studi sulla riproduzione animale la somministrazione di lamotrigina non ha compromesso la fertilità. Non vi sono dati circa gli effetti di lamotrigina sulla fertilità umana. Teratogenesi: La Lamotrigina è un debole inibitore della diidrofolato reductasi. Con la somministrazione di inibitori dei folati durante la gravidanza esiste il rischio teorico di malformazioni fetali. Lamotrigina non ha causato effetti teratogeni negli studi sulla riproduzione animale. Gravidanza: Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso di Lamotrigina durante la gravidanza nella donna per valutarne la sicurezza. Lamotrigina non deve essere somministrato in gravidanza a meno che ad opinione del medico i potenziali benefici del trattamento della madre superino ogni possibile rischio per il feto".

## Felbamato – N03AX10

È un dicarbamato con meccanismo d'azione ancora sconosciuto. Sembra che il farmaco eserciti la sua attività antiepilettica aumentando la soglia convulsiva e prevenendo la diffusione della convulsione. Disponibile in Italia dal 1995.

## Revisioni

- *Battino (2002): revisione dei dati disponibili su nuovi FAE, 4 nati esposti sani*

## Studi di coorte senza controlli

- *Morrell (1996): 10 esposizioni in gravidanza in periodo non specificato: 1 aborto spontaneo, 2 IVG, 7 nati sani.*

**Scheda tecnica:** "La sicurezza d'uso del prodotto in gravidanza non è stata stabilita. Gli studi di riproduzione nei ratti e nei conigli non hanno evidenziato alcuna alterazione della fertilità o danni fetali imputabili al farmaco. Si è osservato passaggio placentare di felbamato nei cuccioli. Poiché gli studi di riproduzione negli animali non sono sempre predittivi della risposta negli esseri umani, e data la potenziale soppressione del midollo osseo fetale, felbamato non deve essere utilizzato nel corso della gravidanza. Gli studi di tossicità riproduttiva nei ratti e nei conigli hanno dimostrato che felbamato non presenta tossicità riproduttiva, non è teratogeno e non ha alcun effetto sul parto".

## Topiramato – N03AX11

Monosaccaride sulfamato. Agisce per blocco dei canali del sodio della membrana neuronale, potenzia l'attività dei GABA, Disponibile in Italia dal 1999.

## Revisioni

- *Battino (2002): revisione dei dati disponibili su nuovi FAE, 36 nati esposti, 13 con difetti congeniti*

## Segnalazioni di casi

- *Ohman et al (2002): non effetti negativi in 5 nati esposti valutati per studi di farmacocinetica*
- *Cissoko et al (2002): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza a TPM, con difficoltà alla suzione alla nascita.*

## Studi di coorte prospettici senza controlli

- *Morrell (1996): segnalazioni post-marketing effettuate alla ditta produttrice, segnalate 8 esposizioni in gravidanza in periodo non specificato, 3 nati sani.*
  - *Hoyme et al (1998): 3 nati tra cui uno con anomalie minori multiple esposto al topiramato in monoterapia (700 mg/due volte al di) consistenti con la sindrome da FAE.*
- ➔ *Wilton et al (1998): 17 esposizioni nel 1° trimestre, 11 nati sani.*

**Scheda tecnica:** "Il topiramato, come altri farmaci FAE, si è dimostrato teratogeno nel topo, nel ratto e nel coniglio. Nel ratto il topiramato supera la barriera placentare. Non ci sono studi sull'uso di topiramato in gravidanza. Comunque topiramato dovrebbe essere usato in gravidanza solo se il possibile beneficio supera il potenziale rischio per il feto. Dall'esperienza post-marketing, sono stati riportati alcuni casi di ipospadia nei bambini di sesso maschile esposti durante la gravidanza a topiramato, anche in associazio-

ne con altri farmaci FAE; tuttavia, non è stata definita una correlazione causale diretta con topiramato. Nonostante si sia rilevata tossicità materna e paterna a dosi di 8 mg/kg/die, non è stato riscontrato alcun effetto sulla fertilità nei ratti trattati fino a 100 mg/kg/die. Come altri farmaci FAE, anche il topiramato si è dimostrato teratogeno nel topo, nel ratto e nel coniglio. Nel topo, si è osservata riduzione del peso fetale e ritardi nell'ossificazione a dosi di 500 mg/kg/die, in correlazione alla tossicità materna. Il numero globale di malformazioni fetali è risultato aumentato in tutti i gruppi trattati con il farmaco (20, 100, 500 mg/kg/die), ma non sono emerse differenze significative o relazioni dose/effetto per tutte o alcune specifiche malformazioni, suggerendo l'ipotesi che altri fattori, come la tossicità materna, possano essere chiamati in causa. Nei ratti la tossicità materna dose-correlata e la tossicità embrio-fetale (riduzione del peso e/o dell'ossificazione) sono state osservate a dosi >20 mg/kg/die; gli effetti teratogeni (anomalie agli arti) sono comparsi a dosi di 400 mg/kg/die o superiori.

Nei conigli, la tossicità materna è stata rilevata a dosi >10 mg/kg/die, la tossicità embrio-fetale (aumento della mortalità) a dosi >35 mg/kg/die e gli effetti teratogeni (malformazioni alle coste e colonna vertebrale) a dosi di 120 mg/kg/die. Gli effetti teratogeni riscontrati nel ratto e nel coniglio sono analoghi a quelli osservati con gli inibitori dell'anidrasi carbonica, farmaci non teratogeni per l'uomo. Si sono riscontrati effetti sulla crescita (peso ridotto alla nascita e durante l'allattamento) dei piccoli di femmine di ratto trattate con dosi di 20 o 100 mg/kg/die durante la gestazione e l'allattamento. Nei ratti, il topiramato supera la barriera placentare. In una serie di prove di mutagenesi condotte sia "in vitro" che "in vivo" è stato evidenziato che il topiramato non possiede proprietà genotossiche".

## **Gabapentina – N03AX12**

Disponibile in Italia dal 2000.

### **Revisioni**

- *Battino (2002): revisione dei dati disponibili su nuovi FAE, 10 nati esposti, 3 con difetti congeniti*

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

- *Morrell (1996): segnalazioni post-marketing effettuate alla ditta produttrice, segnalate 15 esposizioni in gravidanza in periodo non specificato: 10 nati tra cui 3 nati con difetti congeniti.*
- *Montouris (2003), Registro delle Gravidanze Esposte a Gabapentin: non aumento di difetti congeniti o altri eventi avversi in 44 nati vivi esposti a topiramato.*

**Scheda tecnica:** "Studi sulla funzione riproduttiva nel topo, nel ratto e nel coniglio con dosi rispettivamente fino a 42, 28 e 21 volte la dose umana non hanno messo in evidenza riduzione della fertilità o effetti dannosi sul feto dovuti alla somministrazione di gabapentin. Tuttavia non sono disponibili adeguati e ben controllati studi in donne gravide. Uso in gravidanza: Il rischio di effetti dannosi a carico del feto a seguito di assunzione di gabapentin non è escluso; pertanto l'uso di gabapentina in gravidanza è da riservare al giudizio del medico ai casi di effettiva necessità. In caso di terapia informare il proprio medico nel caso si accerti uno stato di gravidanza; occorre consultarlo altresì qualora si desi-

deri pianificare una gravidanza. Nelle donne in età fertile un'eventuale gravidanza deve essere sempre esclusa prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento stesso deve essere assunta un'efficace copertura anticoncezionale. Gabapentin non ha indotto aberrazioni strutturali cromosomiche in cellule di mammifero in vitro o in vivo e non ha indotto formazione di micronuclei in cellule di midollo osseo di hamster".

### **Levetiracem – N03AX14**

Derivato pirrolidinico, non correlato chimicamente con sostanze ad attività antiepilettica esistenti. Il suo meccanismo d'azione non è noto. 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 ci sono dati adeguati sull'utilizzo di levetiracem in donne gravide. Studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Levetiracem non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non strettamente necessario. L'interruzione dei trattamenti FAE può comportare un aggravamento della malattia, nocivo per la madre e per il feto. In studi di tossicità riproduttiva nei ratti, levetiracetam ha indotto una tossicità sullo sviluppo (aumento di variazioni scheletriche/anomalie minori, crescita ritardata, aumento di mortalità nei piccoli) a livelli di esposizione simili o più elevati rispetto ai livelli di esposizione nell'uomo. Nel coniglio sono stati osservati, in presenza di tossicità materna, effetti sul feto (morte embrionale, aumento di anomalie scheletriche ed aumento di malformazioni)".

**Conclusioni N03A:** Tra tutti i farmaci oggi in commercio i FAE sono stati senza dubbio quelli più studiati per valutarne la tossicità embrio-fetale, neonatale e a distanza. Nonostante una serie molto lunga di problemi di studio il quadro appare recentemente più chiaro, almeno per quanto riguarda i FAE classici e di più classico uso, e anche se non in modo conclusivo.

Problemi che impediscono una “semplice” valutazione della tossicità in gravidanza dei FAE

<b>Problema</b>	<b>Motivo</b>	<b>Conseguenza</b>	<b>Possibile soluzione</b>
Dimensione del campione	Epilessia in gravidanza 3-5 per mille; malformazioni globalmente 2-4%, individualmente rare	Coorti di esposti di dimensioni troppo piccole per dare risposte robuste Coorti “prolungate nel tempo” Coorti senza controlli	Dimensioni campionarie pre-stabilite sulla base dell’ipotesi di studio; studi caso-controllo più efficienti, soprattutto se annidati in coorti con accertamento prospettico dell’esposizione
La malattia di base	Eterogeneità eziologica e di gravità all’interno della stessa eziologia Eterogeneità prognostica	Diventa fattore di confondimento forte; l’esposizione a FAE non è casuale; le forme più gravi richiedono più probabilmente una politerapia, quelle più lievi possono anche sospendere il trattamento	Analisi multivariate controllando per fattori eziologici e indicatori di gravità
		Eterogeneità dello stile di vita delle persone affette; frequente la co-morbidità e la necessità di prendere anche altri farmaci in gravidanza che possono interagire con i FAE	Analisi multivariate controllando per variabili socio-economiche e biologiche Analisi di pazienti che assumono FAE per indicazioni diverse dall’epilessia Analisi di pazienti che non prendono FAE “solo” nel periodo embrio-fetale/gravidico
Variabilità dell’esposizione	La ricerca produce sempre nuovi farmaci e nuove indicazioni	Difficoltà di accumulare casistiche omogenee nel tempo e nello spazio	Studi su casistiche omogenee
Esiti	Malformazioni, anomalie minori come indicatori di alterato sviluppo, disturbi dello sviluppo e comportamentali	Definizioni troppo spesso inaccurate	Studi di coorte con lungo follow-up; studi caso controllo

### *Difetti congeniti maggiori*

I dati forniti dalla recente meta-analisi di Gutierrez-Alvarez (2003) forniscono un punto fermo formale sulla dimensione del rischio di difetti congeniti associato a FAE. L'incidenza di difetti congeniti tra i nati di donne con epilessia in trattamento con FAE è intorno al 10%, circa 3 volte superiore a quello osservato in nati da madri senza epilessia e studiati in modo analogo. Questo dato conferma quanto riportato precedentemente in letteratura in numerose revisioni sull'argomento. Il rischio non è omogeneo per tutte le malformazioni, dipende dal tipo di esposizione e naturalmente dal rischio di base. Quindi le malformazioni più comuni tra i nati esposti a FAE rimangono le cardiopatie congenite (1 su 70 invece che 1 su 150) e le schisi orali (labioschisi 1 su 300 invece che 1 su 2000, palatoschisi 1 su 800 invece che 1 su 2500).

L'annoso problema del rischio attribuibile proprio ai farmaci o all'epilessia di per sé sembra essere risolto grazie ad un buon numero di studi effettuati su donne con storia di epilessia, ma che non avevano preso farmaci in gravidanza. Non del tutto. Queste donne infatti probabilmente non hanno la stessa patologia di base di quelle che hanno avuto bisogno di continuare la terapia.

Il rischio associato ai FAE è variabile e dipende dal regime terapeutico, con un rischio più elevato nelle politerapie e quando vengono utilizzati dosaggi elevati. Ciò è stato osservato ripetutamente. L'associazione VPA+CBZ+PB presenta un rischio più elevato delle altre. Il rischio associato ai singoli farmaci in monoterapia è abbastanza simile. Esistono tuttavia delle differenze tra i vari farmaci:

- VPA presenta un rischio più elevato per spina bifida (1-2%) ma anche per ipospadia, difetto preassiale degli arti (raro, ma specifico) ed altri difetti, ed è dose dipendente.
- CBZ presenta un rischio più elevato di spina bifida (0.5%).
- PB e PHT presentano un rischio più elevato per schisi orali e cardiopatie.
- PHT è più spesso associata a ipolasia delle unghie e falangi terminali delle dita e a ipertelorismo.

### *Difetti congeniti minori*

Appare chiaro che difetti minori siano più frequenti nei neonati trattati con FAE, talvolta fino a configurare un vero e proprio quadro sindromico. Tale quadro sembra essere più frequente con la PHT, ma non è esclusivo di questo farmaco. La frequenza della sindrome da PHT (difetti minori e problemi dello sviluppo psico-motorio e somatico), o meglio da FAE, è inferiore a quella stimata inizialmente, probabilmente inferiore al 5%.

### *Sviluppo psicomotorio*

Lo sviluppo psicomotorio dei bambini esposti a FAE può essere alterato anche per questo esito esiste una certa variabilità che dipende dal tipo di FAE e dalla gravità

della malattia (che condiziona la sospensione di FAE in gravidanza). La non esposizione (e quindi le forme meno gravi ?) non sembra essere associata a problemi di sviluppo. Di fatto tutti i figli di madre con epilessia (in trattamento o no) devono essere considerati bambini a rischio di problemi di sviluppo e seguiti in modo più attento per eventuali disturbi sensoriali, motori, comportamentali, di apprendimento, per offrire loro un aiuto efficace il più precoce possibile.

*Raccomandazioni per la prevenzione dei difetti congeniti associati a FAE*

1. Consulenza preconcezionale ripetuta più volte per stabilire la possibile sospensione di FAE o identificare il migliore regime terapeutico per iniziare la gravidanza.
2. Preferire quando possibile le monoterapie.
3. Utilizzare i dosaggi minimi efficaci, controllando livelli ematici.
4. Evitare picchi durante la giornata, utilizzando dosi frazionate (soprattutto per VPA).
5. Assunzione di dosi aggiuntive di acido folico (nonostante l'efficacia sia per ora solo teorica).
6. Diagnosi prenatale in centri di terzo livello.

**Effetti fetoneonatali:** Il principale effetto neonatale attribuibile ai FAE, in generale, è la sindrome da astinenza soprattutto per esposizioni a dosi elevate nell'ultimo periodo della gravidanza (Allen e Guttmacher 1990). Le segnalazioni aneddotiche di incremento di emorragie neonatali per carenza di vitamina K non sono state confermate in uno studio controllato di 204 nati da madri trattate con FAE in vicinanza del parto che (eccetto una) non avevano eseguito la profilassi con vitamina K (Choulika et al 2002). L'indicazione alla profilassi materna non sembra quindi giustificata. L'altro effetto spesso segnalato è la diminuzione del peso e della circonferenza cranica (Majewski e Steger 1984, Hiilesmaa et al 1981, Mastroiacovo et al 1988, Van der Pol et al 1991, Vestermark e Vestermark 1991). Infine da tener presente le segnalazioni di ipocalcemia neonatale (Kayemba et al 1997) e ipoglicemia (Thisted e Ebbesen 1993, Ebbesen et al 2000) segnalata per VPA.

## **N04 – Antiparkinsoniani**

### **N04A – Sostanze anticolinergiche**

### **N04AA – Amine terziarie**

### **Triesifenilide – N04AA01**

Brevettato nel 1949.

#### **Segnalazioni di casi**

- *Rieder et al 1975: un nato con difetti multipli (anencefalia, cardiopatia) esposto alla sostanza nei primi 7 mesi di gestazione.*
- *Lemoine et al (2000): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con ipospadia.*

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

➔ *Heinonen et al (1977), CPP: hanno considerato la sostanza insieme con altri parasympaticolitici per complessive 60 esposizioni (di cui 9 a triesifenidile) nelle prime 16 settimane, 2 nati con difetti congeniti: ARR per l'intera classe considerata = 0.7 (IC 95%: 0.1-3.0).*

**Scheda tecnica:** "Se ne sconsiglia l'uso in tali condizioni. Il farmaco va somministrato solo nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. Il farmaco non ha evidenziato effetti teratogeni e non ha influenzato la fertilità degli animali trattati".

### **Biperidene – N04AA02**

Brevettato nel 1957.

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

#### **Segnalazioni di casi**

- *Nako et al (2001): 1 nato sano con trombocitosi e sindrome da astinenza, esposto per tutta la gravidanza a aloperidolo, biperidene, prometazina, nitrazepam e clorpromazina.*

**Effetti feto-neonatali:** enterocolite necrotizzante (Meut et al 1994).

**Scheda tecnica:** "Non essendone ancora stata stabilita la sicurezza, se ne sconsiglia l'uso in gravidanza".

### **Metixene – N04AA03**

Brevettato nel 1958.

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

#### **Segnalazione di casi**

- *Fedrick (1973): un nato sano esposto in gravidanza.*

**Scheda tecnica:** “Prove condotte nell’animale gravido hanno evidenziato che il prodotto non possiede attività teratogenetica. Studi di teratogenesi per via orale nel ratto e nel coniglio hanno messo in evidenza che il metixene non ha azione teratogena. Così negli studi di fertilità e negli studi peri e post-natali il metixene non ha influito né sulla fertilità, né sullo sviluppo del feto e della prole”.

### **Bornaprina – N04AA11**

Brevettato nel 1956.

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

**Scheda tecnica:** non disponibile.

**Conclusioni classe N04AA:** Non sono disponibili in letteratura gli studi specifici sull’uso delle sostanze appartenenti a questo gruppo terapeutico nella gravidanza umana. Trattandosi di sostanze anticolinergiche vedi anche atropina. È segnalata assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

## **N04AB – Eteri chimicamente correlati agli antistaminici**

### **Orfenadrina – N04AB02**

Brevettato nel 1951.

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

➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 411 esposti nel 1° trimestre, 11 nati con difetti maggiori, 16 attesi:  $RR=0.7$  (IC 95%:0.3-1.2).

**Scheda tecnica:** “ La sperimentazione su animali non ha evidenziato effetti embriotossici e teratogeni. Tuttavia, come per tutti i farmaci, durante la gravidanza e l’allattamento al seno è consigliabile una certa cautela e conviene valutare i rischi eventuali con il beneficio atteso. Pertanto, l’impiego del prodotto deve essere stabilito dal medico nei casi di effettiva necessità. L’orfenadrina cloridrato è priva di effetti embriotossici e teratogeni né esplica attività mutagena”.

**Conclusioni:** Gli studi specifici sull’uso dell’orfenadrina nella gravidanza umana sono limitati.

## N04B – Sostanze Dopaminergiche

### N04BA – Dopa e suoi derivati

#### Levodopa – N04BA01

Profarmaco della dopamina. Brevettato nel 1963.

#### Carbidopa – N04BA02

Inibitore della decarbossilasi. Brevettato nel 1961.

#### Segnalazioni di casi

- Cook e Klawans (1985), Allain et al (1989), Ball e Sagar (1995), Bauherz (1994), Lurie et al (1996), Arai et al (1997), Nomoto et al (1997), Hagell et al (1998), Kupsch e Oertel (1998), Thulin et al (1998), Shulman et al (2000): 11 nati sani esposti per tutta la gravidanza a carbidopa/levodopa o a solo levodopa.
- Golbe (1987): 5 nati sani esposti a carbidopa/levodopa e 1 nato con ernia inguinale esposto a carbidopa/levodopa e amantadina.

#### Studi di coorte senza controlli

- von Graeventz et al (1996), Roche Drug Safety Database: 6 esposizioni a levodopa/benserazide. 2 IVG, 1 aborto spontaneo, 2 nati sani, 1 perso al follow-up.

**Effetti fetoneonatali:** Diminuzione della prolattina in esposizioni nel 3° trimestre (Pujol-Amat et al 1973, Kaulhausen et al 1982). Nessun effetto negativo per madre e neonato per esposizioni dopo il 1° trimestre (Pujol-Amat et al 1973, Datta et al 1976, Chajek et al 1977, Kaulhausen et al 1982).

**Scheda tecnica:** “Sebbene gli effetti del prodotto nella donna in gravidanza siano sconosciuti, sia la levodopa che combinazioni di carbidopa e levodopa hanno causato malformazioni viscerali o scheletriche in conigli. Perciò, il prodotto non deve essere usato durante la gravidanza. Le donne nell'età fertile alle quali viene somministrata del prodotto dovranno essere protette da una contraccezione efficace”.

#### Benserazide – N04BA02

Inibitore della decarbossilasi. Brevettato nel 1962.

#### Segnalazioni di casi

- Kupsch e Oertel (1998), Hagell et al (1998): 2 nati sani esposti per tutta la gravidanza a levodopa/benserazide.
- Hagell et al (1998): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza a levodopa e benserazide, al momento del concepimento era stato esposto anche a selegina.

**Studi di coorte senza controlli**

- *von Graeventz et al (1996), Roche Drug Safety Database: 6 esposizioni a levodopa/benserazide. 2 IVG, 1 aborto spontaneo, 2 nati sani, 1 perso al follow-up.*

**Effetti fetoneonatali:** non segni di tossicità da farmaco in esposto dal 5° mese (Allain et al 1989).

**Scheda tecnica:** non disponibile.

**Conclusioni classe N04BA:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questo gruppo terapeutico nella gravidanza umana, dato lo scarso uso in donne in età fertile. L'unica valutazione possibile si basa sul risultato degli studi sugli animali di laboratorio che non hanno mostrato una chiara azione teratogena (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

## N04BB – Derivati dell'adamantano

### Amantadina – N04BB01

Amina tricyclica utilizzata anche come antivirale nel trattamento e nella profilassi dell'influenza A. Brevettato nel 1964.

**Segnalazioni di casi**

- *Nora et al (1975): 1 nato esposto nel 1° trimestre con ventricolo singolo e atresia polmonare.*
- *Cook et al (1985): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza a carbidopa/levodopa e al momento del concepimento ad amantadina.*
- *Golbe (1987): 1 nato esposto per tutta la gravidanza a carbidopa/levodopa e amantadina, con ernia inguinale.*
- *Levy et al (1991): 2 nati sani esposti da prima e per tutta la gravidanza in 2 gravidanze per sclerosi multipla materna.*
- *Qamar et al (1993) e Pandit et al (1994): 1 nato esposto in 6<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> settimana di gravidanza, con tetralogia di Fallot ed emimelia tibiale.*

**Studi retrospettivi con controlli interni**

- ➔ *Rosa 1993, Michigan MSS: 51 esposti nel 1° trimestre, 5 nati con difetti maggiori, 2 attesi.*

**Scheda tecnica:** “il prodotto non è stato studiato in donne gravide. Non sono peraltro noti casi di malformazioni o di tossicità fetale di il prodotto nell'uomo. Tuttavia, in base agli studi di embriotossicità e teratogenesi condotti nell'animale, il prodotto deve essere prescritto solo in casi di estrema necessità, e sotto il diretto controllo del medico, in tutti i casi di gravidanza accertata o presunta... Effetti embriotossici e teratogenici sono stati dimostrati nel ratto alla dose di 50 mg/kg/die (circa 12 volte la dose terapeutica nell'uomo), ma non a 37 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti embriotossici e teratogenici nel coniglio fino a dosi 25 volte superiori a quelle terapeutiche”.

**Conclusioni:** In letteratura è reperibile un solo studio di modeste dimensioni e alcune segnalazioni di casi (quasi tutti di nati sani). In caso di avvenuta esposizione non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base tenendo conto del lungo periodo di commercializzazione e della sostanziale negatività degli studi di teratogenicità su animali di laboratorio.

## **N04BC – Agonisti della dopamina**

### **Bromocriptina – N04BC01 – vedi G02CB01**

### **Pergolide – N04BC02**

Disponibile in Italia dal 1995.

#### **Segnalazione di casi**

■ *De Mari et al (2002): un nato sano esposto per tutta la gravidanza.*

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

■ *Ditta produttrice Athens Neurosciences (2003): registrate in fase di pre-marketing 38 gravidanze. Tra queste 3 nati con difetti maggiori e 2 con difetti minori.*

**Scheda tecnica:** “L'uso della pergolide è controindicato durante la gravidanza. Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. In studi pre-registrativi si sono verificate 33 gravidanze con bambini nati sani e 6 gravidanze con nascita di bambini portatori di anomalie congenite; tuttavia non è stato evidenziato un nesso di causalità con il farmaco. Comunque non ci sono dati sull'uomo in trattamento con pergolide che permettano di concludere sull'assenza di un potenziale rischio. In studi effettuati su topi e conigli somministrando dosi giornaliere di pergolide rispettivamente fino a 375 e 133 volte la dose massima giornaliera utilizzata nell'uomo (6 mg/die) in studi clinici controllati, non sono stati evidenziati danni al feto imputabili alla pergolide. Il potenziale mutageno è stato valutato con una serie di tests. In un solo test (test di valutazione delle mutazioni puntiformi in cellule di mammifero) solamente dopo attivazione metabolica con microsomi epatici di ratto è stata osservata una debole risposta, mentre gli altri 5 test sono risultati negativi. La ricaduta sull'uomo non è nota.

Alterazioni della fertilità sono state osservate nel topo ai livelli di dosaggio più elevati (5,6 mg/kg/die). Questo fatto può essere correlato con la diminuzione dei livelli di prolattina”.

### **Diidroergocriptina – N04BC03**

Derivato dell'ergotamina. Disponibile in Italia dal 1988.

*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 ha evidenziato alcun effetto tossico. Inoltre, nel ratto e nel coniglio, non si sono evidenziati effetti teratogeni”.

### **Ropinirolo – N04BC04**

Disponibile in Italia dal 1997.

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

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

■ *Solomon et al (1996): studio riferito in dettaglio nella scheda tecnica*

**Scheda tecnica:** “Negli studi sugli animali, la somministrazione di ropinirolo a ratte gravide, a dosaggi tossici per le madri, ha evidenziato riduzione del peso corporeo dei feti con la dose di 60 mg/kg, aumento della mortalità fetale a 90 mg/kg e malformazioni alle dita a 150 mg/kg. Non sono stati osservati fenomeni di teratogenicità nel ratto al dosaggio di 120 mg/kg e, nel coniglio, non sono stati rilevati effetti sullo sviluppo. Non sono stati condotti studi sulla donna gravida; di conseguenza, l'uso di ropinirolo è controindicato durante la gravidanza. In caso di accertata gravidanza durante terapia con ropinirolo, si rende necessario il parere dello specialista”.

### **Pramipexolo – N04BC05**

Disponibile in Italia dal 1999.

*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 stati studiati nella donna gli effetti sulla gravidanza. Il pramipexolo non si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma è risultato embriotossico nel ratto a dosaggi tossici per la madre. Il prodotto non deve essere utilizzato durante la gravidanza tranne che sia chiaramente necessario, cioè solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto. Gli effetti potenziali del pramipexolo sulla funzione riproduttiva sono stati studiati nel ratto e nel coniglio. Il pramipexolo non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio ma si è dimostrato embriotossico nel ratto a dosi tossiche per

la madre. Viste le specie animali studiate e i limitati parametri valutati, gli eventi avversi del pramipexolo sulla gravidanza e sulla fertilità maschile non sono stati ancora completamente chiariti”.

### **Cabergolina – N04BC06 – vedi G02CB03**

Agonista della dopamina, derivato dell'ergolina. Disponibile in Italia dal 1994.

### **Lisuride – N04BC49 – G02CB02**

Derivato ergotaminico, agonista dopaminergico. Ha azione ossitocica. Disponibile in Italia dal 1985.

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

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

- *Kodama et al (1981): non teratogeno nel topo (30 mg/kg in 6ª giornata) e nel coniglio (10 mg/kg per os).*

**Scheda tecnica:** “in considerazione del fatto che allo stato attuale delle conoscenze non esiste sufficiente esperienza sull'effetto dei farmaci dopaminergici nella prima fase della gravidanza, la lisuride non deve essere precauzionalmente assunta appena si sia constatato il concepimento”.

**Conclusioni:** Controindicata in gravidanza per la sua possibile azione ossitocica. Vedi anche ergotamina (N02CA02).

**Conclusioni classe N04BC:** Gli studi disponibili in letteratura sull'uso delle sostanze appartenenti a questo gruppo terapeutico nella gravidanza umana sono limitati.

## **N04BD – Inibitori delle monoaminoossidasi di tipo B**

### **Selegilina – N04BD01**

Disponibile in Italia dal 1993.

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

### Segnalazioni di casi

- *Kupsch e Oertel (1998): 1 nato sano seguito fino a 10 anni di età esposto per tutta la gravidanza a selegina, levodopa e benserazide.*

**Scheda tecnica:** “Date le specifiche indicazioni del prodotto, non è previsto l’uso in pazienti in età fertile. In ogni caso, il prodotto è generalmente controindicato in gravidanza. Tossicità fetale – Teratogenesi: La selegilina è priva di effetti tossici diretti sulla fertilità e funzione riproduttiva né esercita effetti teratogeni”.

**Conclusioni:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull’uso della selegina nella gravidanza umana, dato lo scarso uso in donne in età fertile. L’unica valutazione possibile si basa sul risultato degli studi sugli animali di laboratorio che non hanno mostrato azione teratogena, come riportato dagli studi effettuati dalla ditta produttrice ed utilizzati per la registrazione dei prodotti, ma non reperibili nelle banche dati.

## N04BX – Altre sostanze dopaminergiche

### Entacapone – N04BX02

Disponibile in Italia dal 1999.

*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:** “Per quanto riguarda la tossicità riproduttiva, nei conigli esposti a livelli compresi nell’intervallo terapeutico si sono osservati diminuzione del peso fetale e un leggero ritardo dello sviluppo osseo. Non si sono osservati evidenti effetti teratogeni né effetti fetotossici primari negli studi condotti in animali in cui i livelli di esposizione ad entacapone erano marcatamente superiori ai livelli terapeutici. Poiché non vi è alcuna esperienza nelle donne gravide, entacapone non deve essere usato durante la gravidanza”.

**Conclusioni:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull’uso della selegina nella gravidanza umana, dato lo scarso uso in donne in età fertile. L’unica valutazione possibile si basa sul risultato degli studi sugli animali di laboratorio che non hanno mostrato azione teratogena, come riportato dagli studi effettuati dalla ditta produttrice ed utilizzati per la registrazione dei prodotti, ma non reperibili nelle banche dati.

## N05 – Psicolettici

### N05A – Antipsicotici

#### Fenotiazine

Sintetizzate in Europa alla fine del 19° secolo durante la ricerca di nuovi coloranti, introdotte nella terapia delle malattie mentali in Francia nel 1951. da un punto di vista chimico si dividono in alifatiche, piperaziniche, piperidiniche.

#### Studi di coorte senza controlli

- *Farkas e Farkas (1971): esposti: 152 nati esposti a basse dosi di fenotiazine e 162 nati esposti a clorpromazina+prometazina+proclorperazina (0.61%) per iperemesi gravidica nel 1° trimestre. Non aumento di frequenza di difetti congeniti (1.97%).*
- *Milkovich e Van den Berg (1976): esposti 543 esposte nel 1° trimestre a fenotiazine; non aumento di difetti congeniti.*

#### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Rumeau-Rouquette et al (1976): 133 esposti a fenotiazine alifatiche (clorpromazina, metotrimetoprazina, trimetoprazina, oxometazina) tra cui 8 nati con difetti congeniti vs 10 921 controlli tra cui 178 con difetti congeniti. RR=3.9 (IC 95%: 1.7-8.3). Nessuna analogia tra le 8 malformazioni (un caso con test positivo per toxoplasmosi, un nato con microcefalia di natura genetica). Classico esempio di bias di pubblicazione e di bias da confronti multipli. Gli autori hanno condotto un'ampio studio su farmaci e gravidanza (pubblicato in un testo dell'INSERM, l'ente di appartenenza dei ricercatori) valutando tutti i farmaci. Sono state individuate tre associazioni "statisticamente significative" (fenotiazine alifatiche – basata su 8 casi –, carbamati – basata su 4 casi –, inibitori dell'anidra carbonica – basata su 1 caso tra 5 esposti –), in letteratura sono comparsi due articoli di questo studio: l'associazione qui riferita e la problematica degli ormoni.*
- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 1309 esposti nelle prime 16 settimane, 66 nati con difetti congeniti: ARR=1.1 (IC 95%: 0.8-1.4).*

#### Studi caso-controllo aspecifici

- ➔ *Greenberg et al (1977): 836 casi con difetti congeniti tra cui 23 esposti, altrettanti controlli sani tra cui 19 esposti. OR=1.2 (IC 95%: 0.6-2.4).*

#### Studi caso-controllo specifici

- ➔ *Rothman et al (1979): 390 nati con cardiopatia tra cui 5 esposti, 1254 controlli tra cui 4 esposti, OR=4.1 (IC 90%: 1.3 – 13.0).*
- ➔ *Zierler e Rothman (1985): 298 nati con cardiopatia tra cui 5 esposti, controlli 738 tra cui 13 esposti, OR=1.0 (IC 90%: 0.4-2.2).*

## N05AA – Fenotiazine con catena laterale alifatica

### Clorpromazina – N05AA01

Utilizzata dagli anni '50 per il trattamento della nausea e vomito in ogni periodo della gravidanza. Disponibile in Italia dal 1950.

#### Segnalazioni di casi

- *O'Leary e O'Leary (1964): 1 nato esposto dal 28° al 42° giorno dopo il concepimento (anche a meclizina), con assenza di un arto e onfalocele.*
- *Vacaflor et al (1970): 1 nato esposto a clorpromazina, litio ed altri farmaci nel 1° trimestre, con difetti congeniti multipli.*
- *Ho et al (1975): 1 nato esposto nel 1° trimestre a clorpromazina, proclorperazina ed altri farmaci, con palatoschisi, micrognatia, cardiopatia, ipoplasia degli arti inferiori, polidattilia, displasia dell'anca.*
- *O'Connor et al (1981), Nako et al (2001): 2 nati sani esposti per tutta la gravidanza a clorpromazina e altri farmaci.*

#### Studi di coorte senza controlli

- *Sobel (1960): 52 gravidanze esposte dal concepimento al 4° mese. Non difetti congeniti nei nati.*

#### Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 142 esposti nelle prime 16 settimane, 6 nati con difetti congeniti: ARR=0.9 (IC 95%: 0.4-2.0).*

**Effetti fetoneonatali:** in esposti al termine di gravidanza: reazioni extrapiramidali (rigidità muscolare, ipertonìa generalizzata, tremori) sintomatologia transitoria, che può durare anche alcuni mesi (Hill et al 1966, Ayd 1968, Tamer et al 1969, Levy e Wisniewski 1974, O'Connor et al 1981); tachipnea, ipotonia, letargia e ittero, regrediti in 3 settimane (Hammond e Toseland 1970), difficoltà respiratoria (Sobel 1960), ileo paralitico (Faltermann e Richardson 1980), trombocitosi e sindrome da astinenza (Nako et al 2001).

**Scheda tecnica:** "Non somministrare nel 1° trimestre di gravidanza, il prodotto deve essere usato solo quando ritenuto essenziale e sempre sotto il diretto controllo del medico. Quando impiegato come antiemetico, il prodotto deve essere usato in gravidanza solo in casi di sintomatologia conclamata per la quale non sia possibile un intervento alternativo e non nei frequenti e semplici casi di emesi gravidica e tantomeno con fini preventivi di essa ... La clorpromazina non ha mostrato effetti negativi sul ciclo riproduttivo del ratto, e non è risultata teratogena".

## **Levomepromazina (Metotrimeprazina) – N05AA02**

Fenotiazina alifatica. Brevettato nel 1958.

### **Segnalazioni di casi**

■ *Lemoine et al (2000): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con ipospadia.*

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

■ *Rumeau-Rouquette et al (1976): 18 nati esposti nel 1° trimestre: 2 nati con difetti congeniti (idrocefalo; cardiopatia).*

**Scheda tecnica:** "Non somministrare nel 1° trimestre di gravidanza né durante l'allattamento (si legga attentamente il paragrafo "Controindicazioni"): al di là di questo periodo il prodotto deve essere usato solo quando ritenuto essenziale e sempre sotto il diretto controllo del medico. Quando impiegato come antiemetico, il prodotto deve essere usato in gravidanza solo nei casi di sintomatologia conclamata per la quale non sia possibile un intervento alternativo e non nei frequenti e semplici casi di emesi gravidica e tantomeno con fini preventivi di essa".

## **Promazina – N05AA03**

Brevettato nel 1950.

### **Segnalazioni di casi**

■ *Beghi (1963): 9 esposizioni nel 1° trimestre: 8 nati sani e 1 nato morto.*

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

➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 50 esposti nelle prime 16 settimane, 2 nati con difetti congeniti: ARR=0.9 (IC 95%: 0.2-3.4).*

**Scheda tecnica:** "Non somministrare nel 1° trimestre di gravidanza. Nell'ulteriore periodo il prodotto deve essere usato solo quando ritenuto essenziale e sempre sotto il diretto controllo del medico. Inoltre il prodotto è risultato privo di qualsiasi azione teratogena e fetotossica".

## **N05AB – Fenotiazine con struttura piperazinica**

### **Dixirazina – N05AB01**

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:** “In gravidanza il farmaco va somministrato solo in caso di effettiva necessità e sempre sotto il diretto controllo medico”.

## **Flufenazina – N05AB02**

Brevettato nel 1962.

### **Revisioni**

- *De Wet (1965): 245 gravidanze esposte nel 1° trimestre. Non aumento di difetti congeniti nei nati.*

### **Segnalazioni di casi**

- *Cleary (1977) O'Connor et al (1981): 2 nati sani esposti per tutta la gravidanza.*
- *Donaldson e Bury (1982): 1 nato esposto a flufenazina mensilmente per tutta la gravidanza con labiopalatoschisi, ano imperforato, ipospadia, scroto bifido, facies dismorfica.*
- *Merlob et al (1993): 1 nato esposto a flufenazina e alprazolam per tutta la gravidanza, con reflusso gastroesofageo e idronefrosi sinistra. Una seconda gravidanza esposta a flufenazina e triesifenidile è esitata in un nato senza difetti congeniti.*

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

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 13 esposti nel 1° trimestre, 1 nati con difetti maggiori, 0.6 attesi: RR=1.7 (IC 95%: 0.0-9.3).*

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

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: hanno considerato la sostanza insieme con altre fenotiazine per complessive 71 esposizioni (di cui 9 a flufenazina) nelle prime 16 settimane, 5 nati con difetti congeniti. ARR per ogni tipo di malformazione, per l'intero gruppo considerato = 1.6 (IC 95%: 0.7-3.6).*

**Effetti feto-neonatali:** in esposti al termine di gravidanza: reazioni extrapiramidali (rigidità muscolare, ipertonia generalizzata, tremori) (Cleary 1977; O'Connor et al 1981; Nath et al 1996).

**Scheda tecnica:** “Nella donna in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. Studi sulla riproduzione: Prove su ratte e coniglie gravide. Le ratte sono state trattate con 10 mg/kg ogni 4 giorni per via sottocutanea dal 1 al 20 giorno dall'accoppiamento, mentre le coniglie hanno ricevuto 5 mg/kg a giorni alterni dal 7 al 15 giorno. Dai risultati riscontrati il farmaco non risulta interferire con il normale sviluppo fetale”.

## **Perfenazina – N05AB03**

Brevettato nel 1956.

### Segnalazioni di casi

- *Wertelecki et al (1980): 1 nato esposto a dosi tossiche di perfenazina e amitriptilina a scopo suicida in 8ª giornata di gravidanza, con difetti multipli.*

### Studi di coorte senza controlli

- *Harer (1958): 56 esposizioni nel 1° trimestre senza evidenza di aumento di difetti congeniti.*

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 140 esposti nel 1° trimestre, 5 nati con difetti maggiori, 6 attesi: RR=0.8 (IC 95%: 0.3-1.9).*

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 63 esposti nelle prime 16 settimane, 2 nati con difetti congeniti: ARR=0.7 (IC 95%: 0.2-2.7).*

**Scheda tecnica:** "Non somministrare nel corso del 1° trimestre di gravidanza. Nell'ulteriore periodo, il prodotto deve essere somministrato solo quando ritenuto essenziale e comunque sempre sotto il diretto controllo del medico".

## **Trifluoperazina – N05AB06**

Brevettato nel 1956.

### Segnalazioni di casi

- *Corner (1962): una coppia di gemelli esposti nei primi 6 mesi di gravidanza, entrambi con ipo-agenesie dei 4 arti.*
- *Canadian Department of National Health and Welfare (1962): 8 nati esposti con ipo-agenesie degli arti.*
- *Hall (1963): 1 nato esposto a trifluoperazina per 2-3 giorni intorno alla 25ª giornata di gestazione, con ipo-agenesia degli arti.*

*Queste segnalazioni hanno suscitato un grande allarme (l'epidemia di talidomide era appena stata individuata!) e hanno dato seguito a ulteriori valutazioni*

- *Altri casi di malformazione riferiti da Bergamaschi e Berlingerì (1968) – teratoma sacrococcigeo; Anonimo, New Zealand Committee of Adverse Drug Reaction 1968 – anencefalia; Vince (1969) – trasposizione dei grossi vasi.*

### Studi di coorte prospettici senza controlli

- *Ditta produttrice Moriarity e Nance (1963) Schrire (1963): Ditta produttrice: 480 esposti nella prima parte della gravidanza con incidenza di difetti congeniti 1.1%. Utilizzando un gruppo di controllo di 8472 controlli con incidenza dello 0.8% gli autori hanno calcolato RR di 0.7 (IC 95%: 0.3-1.7). È possibile un bias di sottoaccertamento delle malformazioni*

data la bassa incidenza osservata. In seguito la casistica è aumentata a 700 gravidanze esposte senza modificare i risultati Morbidity (1963).

- *General Practitioner Research Group (1963) e Weathley (1964): 59 nati esposti nel 1° trimestre di gravidanza, con di incidenza di difetti congeniti non aumento di incidenza di difetti congeniti (1.7%).*

#### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 29 esposti nel 1° trimestre, 1 nato con difetti maggiori, 1 atteso: RR=1.0 (IC 95%: 0.0-5.6).*

#### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 42 esposti nelle prime 16 settimane, 3 nati con difetti congeniti: ARR=1.6 (IC 95%: 0.5-4.7).*

**Effetti feto-neonatali:** in esposti al termine di gravidanza: reazioni extrapiramidali (rigidità muscolare, ipertonia generalizzata, tremori) (Hill et al 1966).

**Scheda tecnica:** "Gli studi sulla riproduzione degli animali e l'esperienza clinica non hanno dimostrato finora che la trifluoperazina sia priva di effetti teratogeni. Quindi, come per ogni altro medicamento, il prodotto può essere usata nelle gestanti solo se, a giudizio del medico è necessaria per la salute della paziente. Tuttavia è bene evitare l'uso del prodotto, specie nel 1° trimestre".

## N05AC – Fenotiazine con struttura piperidinica

### Periciazina – N05AC01

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

### Tioridazina – N05AC02

Brevettato nel 1966.

#### Segnalazioni di casi

- *Vince (1969): 1 nato esposto a tioridazina e trifluoperazina nel primo periodo di gravidanza, con trasposizione dei grossi vasi.*

### Studi di coorte senza controlli

- Scanlon (1972): 23 nati sani esposti nel 1° trimestre. 20 in follow-up per 13 anni: non effetti negativi.

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ Heinonen et al (1977), CPP: hanno considerato la sostanza insieme con altre fenotiazine per complessive 71 (di cui 13 a tioridazina) nelle prime 16 settimane di gravidanza. ARR per ogni tipo di malformazione, per l'intero gruppo considerato = 1.6 (IC 95%: 0.7-3.6).

**Scheda tecnica:** "La tioridazina non deve essere somministrata in gravidanza se non per ragioni di assoluta necessità. Non ci sono prove sufficienti a dimostrare che il farmaco sia sicuro nelle donne gravide, mentre da alcuni studi (non tutti) condotti sugli animali sono risultati effetti dannosi. I neonati da madri trattate con tioridazina nelle ultime fasi della gravidanza possono mostrare segni di intossicazione, come ad esempio eccessiva sonnolenza, tremore e iperattività. Non sono stati condotti studi di fertilità e carcinogenicità con la tioridazina".

**Conclusioni della classe N05AA-AB-AC:** Le segnalazioni di casi isolati che hanno ipotizzato un'associazione tra fenotiazine e ipo-agenesie degli arti non sono state confermate. In caso di avvenuta esposizione un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerato l'insieme degli studi disponibili per l'intera classe.

## N05AD – Derivati del butirofenone

Per la spiccata lipofilia nel cervello, polmoni ed altri tessuti con elevata irrorazione sanguigna e possono essere rinvenuti nelle urine fino a 6 mesi dopo l'ultima dose.

### Aloperidolo – N05AD01

Brevettato nel 1959.

### Segnalazioni di casi

- Dieulangard et al (1966): 1 nato esposto nel 1° trimestre ad aloperidolo e altri farmaci non specificati, con ipoplasia bilaterale degli arti.
- Lemoine et al (2001): 1 nato esposto nel 1° trimestre con ipospadia.

### Studi su casi

- Hanson e Oakley (1975), Metropolitan Atlanta Congenital Defect Program: 86 nati con ipo-agenesia degli arti, tra cui 38 nati con "gravi" difetti; nessuno esposto ad aloperidolo.

### Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- Godet e Marie-Cardine (1991): studio su 199 nati da madri con schizofrenia, effettuato

tramite questionario postale, 29 nati erano stati esposti a con aloperidolo nel 1° trimestre, 3 con difetti congeniti, lievi e diversi tra loro.

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Van Waes e Van den Velde (1969): 98 gravidanze (di cui 90 nel 1° trimestre e 8 nel 2°) esposte a bassi dosaggi per iperemesi. Non aumento di difetti congeniti.
- ➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 56 esposti nel 1° trimestre, 3 nati con difetti maggiori, 2 attesi: RR=1.5 (IC 95%: 0.3-4.4).

**Effetti fetoneonatali:** non effetti indesiderati in nati esposti dopo il 1° trimestre di gravidanza o durante il travaglio di parto (Magnier 1964, Donaldson 1982, Nurnberg 1980, Ayd 1972), segnalato un nato con ipocinesia fetale ed oligoidramnios esposto a dosi elevate per tentato suicidio materno a 34 settimane (Hansen et al 1997). In esposti per tutta la gravidanza: non effetti negativi su peso neonatale, durata gravidanza, mortalità fetale o neonatale (Van Waes e Van den Velde 1969). Sindrome da astinenza (Sexson e Barak 1989), trombocitosi e sindrome da astinenza, esposto per tutta la gravidanza anche a biperidene, prometazina, nitrazepam e clorpromazina (Nako et al 2001).

**Scheda tecnica:** “Da non impiegarsi in caso di gravidanza accertata o presunta. Tossicità fetale: assenza di tossicità relativa a fertilità, riproduzione e di embriotossicità e teratogenesi”.

**Conclusioni:** Gli studi disponibili sull'esposizione nel 1° trimestre non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base. Anche l'uso negli altri periodi della gravidanza, non ha evidenziato effetti dannosi per il neonato.

### **Pipamperone – N05AD05**

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.

**Scheda tecnica:** “Da non impiegarsi in caso di gravidanza accertata o presunta”.

### **Bromperidolo – N05AD06**

Disponibile in Italia dal 1985.

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

### Studi su animali di laboratorio

- *Imai et al (1984): non teratogeno nel ratto a dosaggi fino a 50 volte quelli terapeutici umani.*

**Scheda tecnica:** "Da non impiegarsi in caso di gravidanza accertata o presunta".

## N05AF – Derivati del tioxantene

### Zuclopentixolo – N05AF05

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:** "Lo zuclopentixolo acetato non dovrebbe essere somministrato durante la gravidanza a meno che il beneficio atteso per la paziente non superi il potenziale rischio per il feto".

## N05AG – Derivati della difenilbutilpiperidina

### Pimozide – N05AG02

Brevettato nel 1965.

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

### Studi su animali di laboratorio

- *Fukuhara et al (1980) e Baldwin e Ridings (1986): non teratogeno in ratto e coniglio a dosaggi fino a 8 volte superiori a quelli terapeutici umani.*

**Scheda tecnica:** "La sicurezza sull'uso della pimozide durante la gravidanza non è stata stabilita. Pertanto, il farmaco non deve essere somministrato in caso di gravidanza accertata o presunta ed in particolare durante il 1° trimestre di gravidanza, a meno che, a giudizio del medico, il beneficio atteso per la madre superi il potenziale rischio per il feto ... Tossicità fetale assente (ratta W., coniglia N.Z.)".

**Conclusioni classe N05AD N05AF-AG:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe nella gravi-

danza umana, eccetto che per l'aloiperidolo (peraltro scarsi). In caso di avvenuta esposizione gli argomenti utilizzabili sono: mancata segnalazione di incremento di anomalie nel periodo di commercializzazione e assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio.

## N05AH – Diazepine, ossazepine e tiazepine

### Clozapina – N05AH02

Disponibile in Italia dal 1995.

*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**

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

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

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

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

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

**Conclusioni:** Gli studi specifici sull'uso della clozapina nella gravidanza umana sono limitati. In caso di avvenuta esposizione gli argomenti utilizzabili sono: mancata segnalazione di incremento di anomalie nel periodo di commercializzazione e assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio.

## **Olanzapina – N05AH03**

Disponibile in Italia dal 1998.

### **Segnalazioni di casi**

- *Malek-Ahmadi (2001), Neuman e Frasch (2001): 3 nati sani esposti per tutta la gravidanza.*

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

- *Lilly Worldwide Pharmacovigilance Safety Database (2001) in Carrie et al (2002): 96 esposizioni prospettiche: 12 aborti spontanei (12.5%), 3 nati morti (3.1%), 69 nati sani (71.9%), 2 prematuri (2.1%), 1 nato con difetto congenito non specificato.*

**Effetti feto-neonatali:** non effetti negativi in esposti dopo il 1° trimestre (Littrell et al 2000, Kircheiner et al 2000, Nagy et al 2001).

**Scheda tecnica:** “Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. Le pazienti devono essere avvertite sulla necessità di informare il proprio medico nel caso di gravidanza in atto o programmata in corso di trattamento con olanzapina. Tuttavia, poiché l’esperienza nell’uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto ... Molto raramente sono state effettuate segnalazioni spontanee di tremore, ipertonia, letargia e sonnolenza nei nati da madri che avevano assunto olanzapina durante il terzo trimestre di gravidanza. Tossicità sulla riproduzione: Olanzapina non presenta effetti teratogeni. La sedazione interferisce con le capacità di accoppiamento dei ratti maschi. I cicli di estro sono risultati alterati con dosi pari a 1, 1 mg/kg (3 volte la dose massima nell’uomo) ed i parametri della riproduzione sono risultati influenzati in ratti cui erano stati somministrati 3 mg/kg (9 volte la dose massima nell’uomo). La prole di ratti trattati con olanzapina, ha presentato ritardo nello sviluppo fetale ed una transitoria riduzione dei livelli di attività”.

**Conclusioni:** Gli studi specifici sull’uso della olanzapina nella gravidanza umana sono molto limitati. In caso di avvenuta esposizione l’unica informazione disponibile è l’assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

## **Quetiapina – N05AH04**

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.*

### Segnalazioni di casi

- *Tenyi et al (2002): un nato sano esposto a 300 mg/die per le prime 20 settimane e a 200 mg/die in seguito.*

**Scheda tecnica:** “La sicurezza e l’efficacia del prodotto non sono state valutate durante il periodo di gravidanza. Pertanto in caso di gravidanza del prodotto deve essere somministrato solamente se il beneficio giustifica i potenziali rischi. Studi di riproduttività: Sono stati visti nel ratto effetti collaterali all’aumento dei livelli di prolattina (diminuzione marginale della fertilità dei maschi e pseudogvidanza, periodi prolungati di diestro, aumento dell’intervallo precedente il coito e ridotta frequenza di gravidanza) sebbene tali effetti non siano direttamente riferibili all’uomo data la diversità del meccanismo ormonale di controllo della riproduzione tra le specie ... Quetiapina non possiede effetti teratogeni”.

**Conclusioni:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull’uso della quetiapina nella gravidanza umana per cui l’unica valutazione possibile è basata su studi sugli animali di laboratorio che non hanno mostrato azione teratogena (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

## N05AL – Benzamidi

### Sulpiride – N05AL01

Viene rapidamente eliminata, il 50% della dose iniziale in 8 ore e mezzo e l’80% entro 24 dalla somministrazione. Determina iperprolattinemia. Brevettato nel 1965.

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

### Studi su animali di laboratorio

- *Tuchmann-Duplessis (1975): nessun effetto sullo sviluppo sessuale nel ratto (30 mg/kg) dal 15° giorno fino al parto.*

**Scheda tecnica:** “Da non usarsi in caso di gravidanza accertata o presunta ... Teratogenesi: il prodotto non ha evidenziato effetti negativi sulla gestante, sul feto e sullo sviluppo della gravidanza”.

### Tiapride – N05AL03

Brevettato nel 1973.

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

### Studi su animali di laboratorio

■ *Suzuki et al (1985): non teratogeno nel ratto (500 mg) nel periodo organogenico.*

**Scheda tecnica:** “Gli studi nell’animale non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno. Tuttavia l’extrapolabilità di tali dati nell’uomo non è completo. A causa della mancanza di dati clinici nella specie umana, è sconsigliato l’impiego del farmaco nei primi mesi della gravidanza. Durante la gravidanza il farmaco deve essere utilizzato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. Sono stati recentemente osservati sintomi extrapiramidali in neonati le cui madri sono state trattate, a lungo termine, con neurolettici ad alte dosi. È consigliabile monitorare la funzionalità neurologica e gastrointestinale in caso di trattamento associato con farmaci antiparkinson. Tale monitoraggio dovrà essere esteso anche al neonato. Se possibile al termine della gravidanza è preferibile ridurre il dosaggio giornaliero sia dei neurolettici che dei farmaci antiparkinson a causa degli effetti atropino-simili di questi ultimi”.

### Amisulpride – N05AL05

Antidopaminergico, benzamide sostituita. A livello dell’adenopifisi favorisce la liberazione di prolattina. Disponibile in Italia dal 1993.

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

**Scheda tecnica:** “Da non usarsi in caso di gravidanza accertata o presunta ... L’amisulpride è priva di effetti sia teratogeni che embriotossici (ratto, topo, coniglio)”.

### Veralipride – N05AL06

Utilizzato nei disturbi della menopausa. 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:** “L’uso del prodotto durante la gravidanza non è pertinente in quanto tale prodotto trova la sua indicazione terapeutica nel trattamento dei disturbi della sindrome menopausale ... Gli studi di mutagenesi e teratogenesi sono risultati negativi”.

### Levosulpiride – N05AL49

Antidopaminergico di sintesi. Disponibile in Italia dal 1985.

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

**Scheda tecnica:** “Da non usarsi in gravidanza accertata o presunta”.

**Conclusioni classe N05AL:** 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 incremento di anomalie nel periodo di commercializzazione e assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

## Litio – N05AN01

Usato sin dal 1947 nel trattamento delle sindromi maniaco-depressive.

### Segnalazioni di casi

- *Numerose segnalazioni di difetti congeniti, in particolare di anomalia di Ebstein o altre cardiopatie in esposti al litio nel 1° trimestre di gravidanza (Lewis e Suris 1970, Vacaflor 1970, Aoki e Ruedy 1971, Nora et al 1974, Weinstein 1977, Rane et al 1978, Park et al 1980, Arnon et al 1981, Allan et al 1982, Long e Willis 1984, Robert e Francannet 1990, Steffelaar e van Wesemael 1991, Filkins 1994, Eikmeier 1996, Tekin e Ellison 2000, Lemoine et al 2001).*

### Studi di coorte senza controlli

- *Lithium Baby Register. Si tratta di un registro di "bambini esposti al litio" iniziato nel 1968 in Danimarca e che poi ha raccolto casi da tutto il mondo. In teoria avrebbe dovuto raccogliere tutti i casi esposti, in pratica ha registrato più bambini con difetti congeniti, con un bias per i difetti cardiaci e per l'anomalia di Ebstein che ha suscitato il maggior interesse dopo la segnalazione di Nora (1974). L'ultimo resoconto di questo registro di Frankenburg e Lipinski (1983) riferisce, fino al marzo 1983, 275 nati esposti, 25 con difetti congeniti, 18 dei quali a carico del sistema cardiovascolare tra cui 6 anomalie di Ebstein. Ovviamente qualsiasi stima del rischio da questi dati è del tutto fuorviante.*

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Jacobson et al (1992), 4 TIS USA e Canada: 148 donne seguite prospettivamente per esposizione al litio nel 1° trimestre (dose media 927 mg/die); 1 IVG per Ebstein. Incidenza di difetti congeniti 2.8%, simile a quella del gruppo di controllo (3/123, 2.4%) tra cui una sola cardiopatia (VSD). I neonati esposti presentavano un peso neonatale superiore a quello dei controlli (3475 g vs 3383 g) nonostante simile età gestazionale e una maggior prevalenza di esposizione al fumo materno.*
- ➔ *Kallen e Tandberg (1983), Swedish MBR: dopo avere identificato tutti i nati in Svezia da madri con disturbi maniaco-depressivi (350) nel periodo 1973-1979, hanno valutato l'esposizione a farmaci (registrati prospettivamente alle visite prenatali), 59 erano*

stati esposti a litio (41 in monoterapia), 7 avevano difetti congeniti (11.9%) (4 cardiopatie: 6.7%, nessun Ebstein); 228 non erano esposti a litio (nessun farmaco o altri farmaci) 9 avevano difetti congeniti (3.9%) (2 cardiopatie: 0.9%). Le donne che usavano litio erano più spesso fumatrici.

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 62 esposti nel 1° trimestre, 2 nati con difetti maggiori, 3 attesi: RR = 0.7 (IC 95%: 0.1-2.4).

### Studi caso controllo

■ 3 studi caso controllo e 2 su casi soltanto sull'anomalia di Ebstein, uno (Kallen 1988) su atresia della tricuspide, uno su tutte le malformazioni.

Autore		Casi esposti/ totale	Controlli esposti/ totale	OR (IC 95%)
Kallen 1988	Ebstein	0/25	0/69	non calcolabile
Kallen 1988	Atresia tricuspide	0/44	0/69	non calcolabile
Shepard e Van Allen (in Warkany 1988)	Ebstein	0/16		non calcolabile
Sipek 1989	Ebstein	0/89		non calcolabile
Zalzstein et al 1990	Ebstein	0/59	1/168	non calcolabile
Edmonds e Oakley 1990	Ebstein	0/34	0/34	non calcolabile
Czeizel et al 1990	Tutte malformazioni	6/10 698	5/21 546	2.4 (IC 95%: 0.7-9.1)
MADRE Database, 2004*	Cardiopatie	2/3 041	9/12 154	0.9 (IC 95%: 0.1-4.3)

\* Dati non pubblicati; le due cardiopatie esposte erano TGV e ipoplasia del cuore sinistro; la stima dell'esposizione tra i controlli è ragionevole, tale da far ritenere assente una sottoregistrazione dell'esposizione.

**Effetti feto-neonatali:** gli effetti neonatali legati alla tossicità del litio regrediscono in 1-2 settimane:

- ipotonia/letargia (Wilbanks et al 1970, Silverman et al 1971, Woody et al 1971, Tunnessen e Hertz 1972, Shou et al 1973, Strothers et al 1973, Piton et al 1973, Karlsson et al 1975, Mizrahi et al 1979, Filtenborg 1982, Morrell et al 1983, Krause et al 1990, Flaherty e Krenzelok 1997);
- cianosi (Woody et al 1971, Tunnessen e Hertz 1972, Piton et al 1973, Rane et al 1978, Mizrahi et al 1979, Park et al 1980, Arnon et al 1981, Filtenborg 1982, Morrell et al 1983, Chapman 1989, Krause et al 1990);

- cardiomegalia (Piton et al 1973, Schou 1976, Wilson et al 1983, Morrell et al 1983, Krause et al 1990, Pinelli et al 2002);
- alterazioni del ritmo (Tunnessen e Hertz 1972, Strothers et al 1973, Stevens et al 1974, Rane et al 1978, Park et al 1980, Arnon et al 1981, Filtenborg 1982, Wilson et al 1983, Morrell et al 1983, Krause et al 1990);
- alterazioni tiroidee (Shou et al 1973, Karlsson et al 1975, Nars e Girard 1977, Mizrahi et al 1979, Filtenborg 1982, Robert e Francannet 1990);
- diabete insipido (Mizrahi et al 1979, Morrell et al 1983, Ang et al 1990, Krause et al 1990, Pinelli et al 2002);
- ipoglicemia (Rane et al 1978, Mizrahi et al 1979, Morrell et al 1983, Krause et al 1990, Pinelli et al 2002);
- sanguinamento gastrointestinale (Stevens et al 1974);
- epatomegalia (Morrell et al 1983, Krause et al 1990);
- polidramnios (Krause et al 1990, Ang et al 1990).

**Scheda tecnica:** “Il litio può causare danni fetali alle donne in gravidanza e passa nel latte materno. Pertanto il prodotto è controindicato in caso di gravidanza, accertata o presunta”.

**Conclusioni:** Il litio può causare difetti cardiaci, in particolare l’anomalia di Ebstein. La stima del rischio proposta inizialmente da Nora et al (1974) per l’anomalia di Ebstein del 2% (RR=400, data un’incidenza di anomalia di Ebstein di 1 su 20 000) o del 5% (dati 6 casi su 118 osservati nel Lithium Baby Register), spesso citata nella letteratura degli anni '70-'90 è molto probabilmente sovrastimata, dato che nessun caso è risultato esposto tra le 208 anomalie di Ebstein di studi caso-controllo o su casi, da cui si può stimare che il rischio massimo è inferiore all'1%. Per la cardiopatie in generale i due studi di coorte stimano un rischio assoluto intorno al 3%, (5 volte più elevato di quello della popolazione generale). L'ecografia prenatale di terzo livello potrà individuare precocemente questo possibile rischio. In conclusione la bassa teratogenicità del litio va controbilanciata con la possibile efficacia, anche durante la gravidanza.

## N05AX – Altri antipsicotici

### Risperidone – N05AX08

Disponibile in Italia dal 1995.

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

### Segnalazioni di casi

- *Mackay et al (1998): 7 nati sani esposti in vari e non specificati periodi della gravidanza.*
- *Carrie et al (2002): 1 nato esposto in periodo non specificato con agenesia del corpo calloso.*
- *Ratnayake e Libretto (2002): 2 nati sani esposti per tutta la gravidanza.*

### Studi su animali di laboratorio

- *Van Causteren et al (1993): non teratogeno nel ratto (2.5-10 mg/kg per os).*

**Scheda tecnica:** "La sicurezza di impiego del prodotto durante la gravidanza non è stata definita. Sebbene negli animali da esperimento risperidone non abbia mostrato una tossicità diretta sul sistema riproduttivo, sono stati osservati alcuni effetti indiretti prolattino- e SNC- mediati. In nessuno studio clinico sono stati osservati effetti teratogeni da attribuire a risperidone. Pertanto, risperidone dovrebbe essere usato in gravidanza solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali connessi con l'impiego del farmaco".

## **Clotiapina – N05AX09**

Disponibile in Italia dal 1983.

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

### Studi su animali di laboratorio

- *Kohn (1969): non teratogeno nel coniglio (6 mg/kg) e nel criceto (15 mg/kg).*

**Scheda tecnica:** "In gravidanza il farmaco deve essere somministrato soltanto in caso di assoluta necessità e sotto il diretto controllo del medico il prodotto non è teratogeno, né ha mostrato di influenzare la fertilità ... Il rischio di effetti dannosi a carico del feto a seguito di assunzione di clotiapina non è escluso; pertanto l'uso del prodotto in gravidanza è da riservare, a giudizio del medico, ai casi di assoluta necessità".

**Conclusioni classe N05AX:** Non sono disponibili in letteratura studi sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica. In caso di avvenuta esposizione non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base, considerati i nati esposti sani, 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).

## N05B – Ansiolitici

### N05BA – Derivati benzodiazepinici

Le benzodiazepine (BDZ) sono farmaci con proprietà anticonvulsivanti, ansiolitiche e miorilassanti. Sono costituite da un anello benzenico associato ad un anello diazepinico a 7 atomi. Le modificazioni della struttura di base hanno creato composti con attività simile, che esercitano effetti qualitativamente simili, ma presentando differenze quantitative per farmacodinamica e farmacocinetica, hanno applicazioni terapeutiche diverse. Sono sostanze liposolubili, con elevato legame proteico; sono classificate in base alla loro emivita in BZD: ad azione breve (< 6 ore: clonazepam, clorazepato, midazolam, triazolam), ad azione media (6-24 ore: alprazolam, alprazolam, clordiazepossido, estazolam, lorazepam, oxazepam, temazepam), ad azione lunga (>24 ore: diazepam, flurazepam, quazepam) (Goodman e Gilman 1996). Agiscono a livello dei recettori GA-BA e di recettori specifici, che sono presenti nell'embrione umano a partire dal 2° trimestre. Attraversano la placenta e si accumulano nella circolazione fetale a livelli 1-3 volte superiori a quelli del siero materno.

#### Revisioni sistematiche

- *Dolovich et al (1998): revisione sistematica con meta-analisi dei risultati di ottima qualità. Gli autori hanno utilizzato ogni possibile fonte bibliografica per individuare dapprima 74 studi per poi utilizzarne 23 che rispondevano ai criteri di inclusione (studi controllati, esposizione nel 1° trimestre, analizzate in modo specifico le malformazioni) per un totale di 27 studi (13 su malformazioni in generale, 11 solo su schisi orali, 3 su altre malformazioni).*

Sintesi dei risultati della revisione sistematica con meta-analisi

Tipo di studio	N studi	Totale esposti o casi	OR cumulativa (IC 95%)	Studi inclusi
<b>Per malformazioni in generale</b>				
Coorte su non affette da epilessia	7	1090 esposti	0.9 (0.6-1.4)	Milkovich 1974, Crombie 1975, Hartz 1975, Kullander 1976, Laegreid 1992, Pastuszak 1996, Ornoy 1997
Coorte su affette da epilessia	2	121 esposti	1.6 (0.9-3.1)	Nakane 1980, Robert 1986
Caso controllo	4	3897 casi	<u>3.0 (1.3-6.8)</u>	Greenberg 1977, Bracken 1981, Noya 1981, Laegreid 1990
<b>Per schisi orofacciali</b>				
Coorte, non epilessia	3	2543 esposti	1.2 (0.3-4.2)	Shiono 1984, Bergman 1992, Ornoy 1997,
Coorte, epilessia	2	121 esposti	1.0 (0.2-4.0)	Nakane 1980, Robert 1986
Caso controllo	6	2847 casi	<u>1.8 (1.1-2.8)</u>	Safra 1975, Saxen 1975, Rosenberg 1986, Czeizel 1987-88, Laegreid 1990

**Per malformazioni cardiache**

Caso controllo	2	3781 casi	<u>1.6 (1.0-2.3)</u>	Tikkanen 1992, Coreea-Villasenor 1994
----------------	---	-----------	----------------------	---------------------------------------

**Per malformazioni del SNC**

Caso controllo	1	28 casi	1.0 (0.5-2.1)	Winship 1984
----------------	---	---------	---------------	--------------

È utile notare che:

1. In totale nei tre studi di coorte analizzati per schisi orofacciali si è verificato 1 solo caso su 2543 nati, per effetto degli aggiustamenti agli "zero" presenti nei singoli studi emerge il RR di 1.21!
2. La suddivisione tra studi condotti su figli di madre affetta da epilessia e non, non è assoluta, vale solo per gli studi di coorte. Negli studi caso-controllo, la distinzione non è stata fatta. L'associazione che emerge dagli studi caso-controllo dunque può essere spiegata da altre terapie concomitanti utilizzate per l'epilessia.
3. La qualità degli studi è diversa, in particolare tra gli studi caso-controllo, che utilizzando controlli normali sono particolarmente soggetti al bias di memoria ed intervista. Gli studi caso-controllo forniscono un rischio più elevato per il solo effetto di questi bias.
4. Sono stati pubblicati altri studi caso-controllo dopo questa meta-analisi, che non osservano un incremento di rischio (vedi sotto).

In conclusione questa revisione sistematica non suggerisce un aumento di rischio associato alle BZD, se non (semmai molto modesto) associato all'uso di BZD in donne con epilessia. Mette inoltre in evidenza come gli studi caso-controllo possano fornire una stima delle dimensioni del rischio più elevata, vuoi per effetto del bias di memoria e intervista, vuoi per effetto del confondimento da farmaci antiepilettici.

**ULTERIORI STUDI NON UTILIZZATI NELLA REVISIONE SISTEMATICA****Studi di coorte senza controlli**

- Czeizel e Lendvay (1989), Czeizel et al (1997), Czeizel e Mosonyi (1997): su un totale di 559 donne che avevano tentato suicidio 8 avevano preso BDZ alla 3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> settimana di gestazione (5 con 90-200 mg di diazepam) 2 nati con difetti congeniti: 1 con criptorchidismo bilaterale e 1 con piede torto. Sul totale di 58 donne esposte a BDZ in qualsiasi periodo della gravidanza nessuna "sindrome da BDZ".
- ➔ Arnod e Ornoy (1992), TIS Gerusalemme: 70 esposizioni a BZD in gravidanza. 6 aborti spontanei, 9 IVG, 51 nati sani, 4 nati con difetti congeniti (2 polidattilie (diazepam 1° trimestre); ipospadia (alprazolam); sindrome di Down (alprazolam)).
- Flint et al (2002): in uno studio condotto in Danimarca su 62 nati esposti a tentativo di suicidio materno con overdose di farmaci, 9 esposti entro i primi 90 giorni di gestazione a BZD nessun difetto congenito.

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Pastuszak et al (1996), TIS Motherisk Program: 137 esposizioni a BZD (43 a diazepam, 33 a lorazepam), a bassi dosaggi, altrettanti controlli. 127 esposizioni fino alla 13ª settimana e 3 dalla 14ª alla 26ª. 1 nato esposto con difetto congenito vs 3 tra i controlli: RR=0.4 (IC 95%: 0.0-3.4). 19 aborti spontanei tra gli esposti (13.9%) vs 10 tra i controlli (7.3%): RR=1.9 (IC 95%: 0.9-4.0). Nessuno dei 106 nati presentava schisi facciali.*

### Studi caso-controllo aspecifici

- ➔ *Eros et al (2002), Hungarian CCSCA: casi: 22 865 nati con difetti congeniti, controlli: 38 151 nati sani. 57 casi esposti a BZD (nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam, clonazepam), vs 75 nei controlli: OR = 1.3 (IC 95%: 0.9-1.8).*

### Studi caso-controllo specifici

- *Aarskog (1975): 111 nati con schisi orali isolate (99 LS e 12 PS), 362 nati sani di controllo. 7 casi esposti nel 1° trimestre (6.3%) vs 4 tra i controlli (1.1%). 52 casi avevano precedenti familiari per schisi orale. OR = 6.0 (IC 95%: 1.6-25.0).*
- ➔ *Rothman et al (1979): casi: 390 nati con difetti cardiaci, esposti 15; controlli 1.254, esposti 22. OR per esposizione nel 1° trimestre a diazepam = 2.2 (IC 90%: 1.3-3.9).*
- ➔ *Zierler e Rothman (1985): 298 nati con difetti cardiaci, 738 controlli sani. OR per esposizione a diazepam nel 1° trimestre di gravidanza = 0.99 (IC 90%: 0.3-2.6).*
- ➔ *Bracken (1986) riutilizza lo studio Bracken e Holford (1981): 330 nati con difetti cardiaci, 3002 controlli sani. OR per esposizione nel 1° trimestre = 1.6 (IC 95%: 0.9-2.9). Considerando solo trasposizioni dei grossi vasi (27 casi): OR=3.1 (IC 95%: 0.7-13.2).*
- *Laegreid (1990) comprende altri studi pubblicati sull'argomento dallo stesso gruppo. Casi 25 nati con embriopatie aspecifiche, anomalie del SNC non specificate, schisi orali, difetti dell'apparato urinario) tra 10 646 nati nel 1985-86 a Goteborg. Controlli: 109 controlli, quelli nati dopo i casi. Per 18 casi e 60 controlli era disponibile un prelievo di sangue eseguito alla 12ª settimana di gestazione. Quindi lo studio è stato eseguito tra 18 casi e 60 controlli. Tra i casi 8 risultavano positivi a BZD (valium in 7) concentrazione media 162 ng/ml, tra i controlli 2 erano positivi (80 e 122 ng/ml). Gli autori concludono per l'esistenza di una "sindrome da BZD" caratterizzata da variabile presenza di dismorfismi minori, difetti del SNC e dell'apparato urinario, e schisi orali, associata a esposizione a "elevati" e "non episodiche" assunzioni di BZD (in particolare valium). L'esistenza di questa sindrome è stata contestata da alcuni autori (Winter 1987; Gerhardsson e Alfredsson 1987; Czeizel e Lendvay 1987; Dolovich et al 1998). Di fatto nessuno studio ha rivalutato questa osservazione negandone l'esistenza, e soprattutto non è stata considerata a sufficienza l'associazione con "dosi elevate di BZD" che rende "non impossibile né irragionevole" l'associazione descritta. Vedi anche sotto.*
- *Correa-Villasenor et al (1994): casi: 44 nati con anomalia di Ebstein; controlli: 3572. 3 casi esposti a BZD, vs 35 tra i controlli: OR di anomalia di Ebstein = 5.3 (IC 95%: 1.5-18.5).*
- *Laegreid (1992 a-b), Viggedal et al (1993): studio sullo sviluppo psico-motorio fino a 18*

mesi, di 17 nati esposti a dosi terapeutiche di BZD, controlli 29 nati non esposti a farmaci. I risultati mostrano lievi differenze in vari test di sviluppo.

### 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 BZD nel 1° trimestre, 577 730 controlli tra cui 1009 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.6 (IC 95%: 1.0-2.8).
- ➔ Kallen (2003), Swedish MBR: casi: 1044 nati con LPS non sindromiche tra cui 1 esposto a BZD nel 1° trimestre; controlli (nati in totale) 576 873, tra cui 1009 esposti. OR = 0.6 (IC 95%: 0.0-2.6).

**Effetti feto-neonatali:** l'uso per periodi prolungati nelle ultime 12 settimane di gravidanza o al momento del parto a dosaggi superiori a 30-40 mg/die, può determinare floppy syndrome caratterizzata da ipertermia, letargia, problemi respiratori, difficoltà alla suzione (Stirrat et al 1974, Scanlon 1975, Gillberg 1977, Haram 1977, Rementeria e Bhatt 1977, Speight 1977, Woods e Malan 1978, Whitelaw et al 1981, McAuley et al 1982, Sanchis et al 1991, Perault et al 2000), apnea e ipotermia nel neonato (Owen et al 1972, Cree et al 1973, Gillbert 1977, Speight 1977). Il trattamento cronico può determinare sindrome da astinenza caratterizzata da tremori, irritabilità, ipertonìa, diarrea e vomito, voracità nella suzione nel neonato, bradicardia (Scher et al 1972, Thearle e Dunn 1973, Scanlon 1975, Athinarayanan et al 1976, Haram 1977, Mazzi 1977, Rementeria e Bhatt 1977, Backes e Cordero 1980, McAllister 1980, Van Geijn et al 1980, Kanto 1982, Barry e StClair 1987, Cerqueira et al 1988, Laegreid et al 1989), diminuzione dei movimenti fetali (Birger et al 1980), basso peso alla nascita e ridotta circonferenza cranica (Laegred et al 1992).

### Diazepam – N05BA01

Può determinare accumulo anche con un'unica somministrazione giornaliera. Brevettato nel 1959.

#### Segnalazioni di casi

- Rivas et al (1984): 1 nato esposto 29 giorni dopo il concepimento a 580 mg di diazepam in unica dose, con labiopalatoschisi, asimmetria facciale, ipertelorismo e appendici periauricolari bilaterali.
- Lizcano-Gil et al (1995): 1 nato esposto a 30 mg/die per tutta la gravidanza, con onfalocèle, estrofia vescica, ano imperforato, pene bifido, difetti scheletrici, agenesia renale sn.

#### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ Aseleton et al (1985), Seattle GHC: 59 esposizioni nel 1° trimestre: 1 nato con difetto congenito (0.6%) non specificato.

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Farkas (1974): 136 nati esposti. 84 controlli non esposti. 2.2% nati esposti con difetti congeniti vs 2.38% nei controlli.*
- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: hanno considerato il diazepam insieme con altri tranquillanti e sedativi non barbiturici per complessive 68 esposizioni (di cui 10 a diazepam) nelle prime 16 settimane, 5 nati con difetti congeniti: ARR per l'intero gruppo considerato = 1.6 per malformazioni di ogni tipo (IC 95%: 0.7-3.8).*

### Studi caso controllo specifici

- ➔ *Medveczky et al (2004), Hungarian CCSCA: 1.202 nati con DTN tra cui 25 esposti durante il 2° mese di gestazione (periodo critico per i DTN), controlli sani 38 151 tra cui 266 esposti e  $OR=2.9$  (IC 95%: 1.9-4.3), controlli con altri difetti congeniti 22 475 tra cui 198 esposti con  $OR=2.3$  (IC 95%: 1.5-2.5). Tale associazione non è stata confermata quando sono stati analizzati i libretti sanitari usati durante la gravidanza.*

**Effetti fetoneonatali:** in caso di dosaggi superiori a 30-40 mg o trattamenti cronici: "floppy syndrome" caratterizzata da ipotermia, letargia, problemi respiratori, difficoltà alla suzione (Scanlon 1975, Gillberg 1977, Haram 1977, Rementeria e Bhatt 1977, Speight 1977, Woods e Malan 1978, Perault et al 2000), sindrome da astinenza (Flowers et al 1969, Mazzi 1977, Backers e Cordero 1980).

**Scheda tecnica:** "Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, ella deve mettersi in contatto con il proprio medico, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale; se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del farmaco. Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio per sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale. Non somministrare nel 1° trimestre di gravidanza. Nell'ulteriore periodo il farmaco deve essere somministrato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico ... Il diazepam non è teratogeno nel ratto e nel coniglio".

### **Clordiazepossido – N05BA02**

Può determinare accumulo, perché dotato di metaboliti attivi a lunga emivita, anche con un'unica somministrazione giornaliera. Brevettato nel 1959.

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Farkas (1974): 184 nati esposti, 84 controlli. 2.17% nati esposti con difetti congeniti vs 2.38% nei controlli.*
- *Hartz et al (1975), CPP: 501 bambini esposti a clordiazepossido in gravidanza, 33 073 con-*

trolli, seguiti in follow-up a 8 mesi e a 4 anni. I test motori e mentali e il QI non presentavano differenze tra esposti e controlli.

- ➔ Heinonen et al (1977), CPP: 257 esposizioni nelle prime 16 settimane, 11 nati con difetti congeniti. ARR per ogni tipo di malformazione = 0.8 (IC 95%: 0.4-1.6), per malformazioni maggiori = 0.6 (IC 95%: 0.3-1.4), per malformazioni minori = 1.2 (IC 95%: 0.4-2.7).

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 788 esposti nel 1° trimestre, 44 nati con difetti maggiori, 34 attesi: RR=1.3 (IC 95%: 0.9-1.7). RR per cardiopatia = 1.4 (IC 95%: 0.7-2.6).

**Effetti feto-neonatali:** per esposizione in prossimità del parto: “floppy syndrome” caratterizzata da ipotermia, letargia, problemi respiratori, difficoltà alla suzione (Bitnun 1969, Stirrat et al 1974, Athinarayanan et al 1976, Perault et al 2000).

**Scheda tecnica:** come per diazepam.

### **Oxazepam – N05BA04**

Metabolita del diazepam (vedi N05BA01), del prazepam e del temazepam. Non determina fenomeni di accumulo. Brevettato nel 1962.

Vedi diazepam.

**Scheda tecnica:** come per diazepam ed in aggiunta: “... L’assunzione di benzodiazepine durante la gravidanza può causare danni al feto. Un aumentato rischio di malformazioni congenite associato con l’uso di agenti ansiolitici, quali il clordiazepossido, il diazepam ed il meprobamato, è stato suggerito in diversi studi. Nell’uomo i livelli ematici, ottenuti dal cordone ombelicale, indicano che le benzodiazepine e i loro glucuronidi passano attraverso la placenta. ... Teratogenesi: numerose prove condotte su diverse specie animali escluderebbero effetti teratogenetici dell’oxazepam”.

### **Clorazepato dipotassico – N05BA05**

Brevettato nel 1965.

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.

### Segnalazioni di casi

- Patel e Patel (1980): 1 nato con difetti multipli esposto in gravidanza.

**Scheda tecnica:** come per diazepam ed in aggiunta: “... La possibile attività teratogena è stata studiata nel topo, nel ratto e nel coniglio. Il farmaco è stato somministrato alle dosi di 12,5 mg/kg e 50 mg/kg

per via orale nel topo e nel ratto (tra il VII ed il XVIII giorno di gravidanza), per via sottocutanea nel coniglio (tra il VII ed il XX giorno). In nessun caso sono state riscontrate malformazioni fetali, nè alterazioni istologiche dei diversi organi”.

**Effetti fetoneonatali:** per esposizione in prossimità del parto: “floppy syndrome” caratterizzata da ipertermia, letargia, problemi respiratori, difficoltà alla suzione (Perault et al 2000).

### **Lorazepam – N05BA06**

Non determina fenomeni di accumulo. Chimicamente correlabile al diazepam. Brevettato nel 1967.

#### **Segnalazioni di casi**

■ *Di Michele et al (1996): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza a lorazepam e clotiapina.*

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

■ *Bonnot et al (2003): studio caso controllo rotatorio su 13 703 nati con malformazioni per valutare eventuali associazioni con BZD. Casi: 10 specifici difetti (tra cui schisi orali), controlli: tutti gli altri nati con malformazioni non inclusi tra i casi. Analisi caso-controllo multivariata controllata per età e parità materna. L'unica associazione emersa è stata tra lorazepam e atresia anale con AOR=6.2 (IC 95%: 2.4–15.7). Si tratta di un'ipotesi tutta da rivalutare su materiale indipendente.*

**Scheda tecnica:** come per diazepam e in aggiunta “... Il lorazepam non interferisce sullo sviluppo embrionale né sui processi riproduttivi. Numerose prove condotte su conigli, ratti e topi escludono effetti teratogeni di lorazepam”.

**Effetti fetoneonatali:** per esposizione in prossimità del parto: “floppy syndrome” caratterizzata da ipotermia, letargia, problemi respiratori, difficoltà alla suzione (Witelaw et al 1981, McAuley et al 1982, Sanchis et al 1991).

### **Bromazepam – N05BA08**

Brevettato nel 1963.

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

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

■ *Oketani et al (1983): non teratogeno nel ratto a 30-40 mg/kg.*

**Scheda tecnica:** “Non somministrare nel 1° trimestre di gravidanza; nel periodo successivo il prodotto

deve essere usato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, la paziente deve essere avvertita dell'opportunità di contattare il suo medico per interrompere l'assunzione del prodotto nel caso intenda iniziare una gravidanza o sospetti di essere incinta. Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio a dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria, dovuti all'azione del farmaco. Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza, possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio di sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale. Teratogenesi: Il prodotto somministrato a ratte gravide dal 2° al 19° giorno di gravidanza ed a coniglie gravide dal 4° al 29° giorno di gestazione, alle dosi di 5 e 15 mg/kg/die per os, non ha determinato effetti teratogeni o embriotossici”.

### **Clobazam – N05BA09**

Può determinare accumulo anche con un'unica somministrazione giornaliera. Utilizzato anche come anti-convulsivante (vedi N03). Brevettato nel 1974.

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

■ *Sono riportati diversi studi in letteratura che riferiscono complessivamente 30 nati sani esposti a clobazam per epilessia materna (Buchan 1993, Lindhout e Omtzigt 1994, Sabers et al 1998, Samren et al 1999), sono anche presenti segnalazioni di nati con difetti congeniti di vario tipo esposti anche ad altri FAE (Omtzigt et al 1993, Buchan 1993, Lindhout e Omtzigt 1994, McElhatton et al 1996, Samren et al 1999, Moore 2000).*

**Scheda tecnica:** “Il prodotto, come tutte le benzodiazepine, non deve essere somministrato durante il 1° trimestre di gravidanza; nel periodo successivo può essere somministrato soltanto in caso di effettiva necessità, sotto diretto controllo medico e per brevi periodi. Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, ella deve mettersi in contatto con il proprio medico, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale. Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del farmaco. Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio per sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale ... Gli studi specifici, effettuati nel topo e nel ratto per valutare l'attività teratogena, danno risultati negativi”.

### **Ketazolam – N05BA10**

Brevettato nel 1971.

*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:** “Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, la paziente deve mettersi in contatto con il proprio medico, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale. Il prodotto non deve essere usato nel 1° trimestre di gravidanza; successivamente deve essere somministrato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico. Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l’ultimo periodo di gravidanza o durante il travaglio a dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all’azione farmacologica del farmaco. Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio per sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale ... Studi condotti su topi, ratti e conigli hanno indicato che il ketazolam non è teratogeno”.

### **Prazepam – N05BA11**

Può determinare accumulo anche con un’unica somministrazione giornaliera. Brevettato nel 1965.

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

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

- *Kuriyama et al (1978): idrope fetale e difetti della coda nel ratto a dosi tossiche materne (2 g/kg), pari a 1700-3300 volte la dose terapeutica umana. Non teratogeno (250 mg/kg) a dosi pari a 40-400 volte la dose terapeutica umana.*
- *Ota et al (1979): non teratogeno nel coniglio a dosi 8-80 volte la dose terapeutica umana.*

**Scheda tecnica:** “Non somministrare nel 1° trimestre di gravidanza. Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, ella deve essere avvertita di mettersi in contatto con il proprio medico, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale. Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l’ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all’azione farmacologica del farmaco. Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio di sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postatale ... Ricerche di teratogenesi condotte su due specie animali (ratto e coniglio) hanno escluso la comparsa di malformazioni fetali”.

### **Alprazolam – N05BA12**

Triazolobenzodiazepina ad azione lenta, non dà accumulo anche per trattamenti prolungati. Proprietà ed attività simili al diazepam. Brevettato nel 1972.

#### **Segnalazioni di casi**

- *Ayd (1987): 1 nato esposto nei primi 2 mesi con sindrome di Pierre Robin.*

- *BIF Ministero Salute Italiano (1988): 1 nato esposto nelle prime 4 settimane con gastro-schisi e sindattilia. L'iniziale associazione al farmaco è stata esclusa con l'esecuzione del cariotipo del neonato: trisomia 13 (sindrome di Patau).*
- *Vendittelli et al (1995): 1 nato esposto da prima del concepimento fino al 2° mese di gravidanza ad alprazolam, fluoxetina, eptaminolo e vit. B1 e B6, con lipomeningocele.*

### Studi di coorte senza controlli

- *St. Clair e Schirmer (1992): Dati segnalati alla ditta produttrice. 411 esposizioni nel 1° trimestre su segnalazioni volontarie: 263 nati vivi sani, 13 nati (3.2%) con difetti congeniti (idrocefalo; difetto interatriale; soffio cardiaco; displasia anca; metatarso varo; palatoschisi; stenosi pilorica; ascite con idrocele bilaterale; ipospadia; trisomia 18; lipoma), 42 aborti spontanei, 5 nati morti, 88 IVG. Non pattern malformativo, né aumento di difetti congeniti, né di abortività spontanea.*
- ➔ *Schick-Boschetto e Zuber (1992), TIS Pregnancy Healthline Pensilvania e Pregnancy Risk Information Service New Jersey: 161 esposizioni nel 1° trimestre: 15 (8.15%) aborti spontanei, 18 IVG, 123 nati sani, 5 (2.9%) nati con difetti congeniti compresi lievi o minori.*

**Effetti fetoneonatali:** per esposizione per via in prossimità del parto: sindrome da astinenza (Barry e StClair 1987).

**Scheda tecnica:** "Non può essere valutata la possibilità di effetti dannosi, poiché sono disponibili dati insufficienti concernenti l'impiego delle benzodiazepine durante la gravidanza umana. Le osservazioni in soggetti umani indicano che la sostanza può esporre le gravidanze a rischio (il feto e il parto). Di conseguenza, l'uso in gravidanza è permesso solo se esiste un'indicazione molto importante. I medici che prescrivono alprazolam alle donne di età feconda devono avvisare le loro pazienti di consultarli in merito alla possibile sospensione del trattamento se credono di essere gravide oppure se stanno programmando una gravidanza. In base alla sua azione farmacologica, si può prevedere che questa sostanza abbia un effetto (ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria) sul neonato. Di conseguenza, il suo impiego durante il parto, è permesso solo se vi è un'indicazione fondamentale. Inoltre i figli di madri che hanno usato regolarmente benzodiazepine al termine della loro gravidanza possono presentare sintomi di astinenza durante il periodo postatale".

### **Pinazepam – N05BA14**

Può determinare accumulo anche con un'unica somministrazione giornaliera. Brevettato nel 1973.

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

### Studi su animali di laboratorio

- *Scrollino et al (1975): non teratogeno nel coniglio (25 mg/kg per os) e nel ratto (200 mg/kg per os).*

## **Etizolam – N05BA19**

Brevettato nel 1975.

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

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

- *Hamada et al (1979 a, b, c): non teratogeno nel ratto (100 mg/kg per os) e nel coniglio (25 mg/kg per os). Aumento di esencefalia nel topo alla dose massima di 500 mg/kg per os.*

**Scheda tecnica:** “Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, ella deve mettersi in contatto con il proprio medico, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale. Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza o durante il travaglio, alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del farmaco. Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza, possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio per sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo post-natale. L'etizolam, inoltre, è risultato privo di effetti sfavorevoli sulla fertilità e sulla gestazione, non è embrio né fetotossico ed è sprovvisto di azione mutagena e teratogena”.

## **Clotiazepam – N05BA21**

Brevettato nel 1974.

*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:** “Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, ella deve mettersi in contatto con il proprio medico, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione medicinale. Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del farmaco. Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio per sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postatale ... Inoltre clotiazepam non si è dimostrato teratogeno”.

## **Delorazepam – N05BA49**

Disponibile in Italia dal 1978.

*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:** "Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, ella deve mettersi in contatto con il proprio medico, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale. Il farmaco non deve essere somministrato nel 1° trimestre di gravidanza, mentre nell'ulteriore periodo, soltanto in caso di effettiva necessità e sotto diretto controllo medico. Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del farmaco. Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio di sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale".

**Conclusioni classe N05BA:** Dall'insieme degli studi disponibili, più che sufficienti a trarre alcune conclusioni, non emerge che l'uso di BZD nel 1° trimestre, soprattutto se non prolungato e a dosi comunemente utilizzate, sia associato ad un incremento del rischio di malformazioni congenite. L'ipotesi di un incremento di schisi orali suggerita da alcuni studi presenta molti punti deboli di carattere metodologico (vedi anche revisione sistematica) e non è confermata in un ampio e recente studio di buona qualità.

L'esistenza di una embriofetopatia da BZD (ritardo accrescimento intrauterino, dismorfismi peculiari, ritardo psicomotorio, difetti del SNC e altre malformazioni) ipotizzata soltanto dal gruppo Svedese di Laegreid può essere presa in considerazione solo se il feto è stato esposto per periodi prolungati e costantemente a dosaggi elevati.

In seguito ad esposizioni nell'ultima parte della gravidanza sono stati osservati sintomi da astinenza nei neonati (floppy infant sindrome). Se l'uso di BZD in gravidanza è essenziale, è importante utilizzare il più basso dosaggio efficace. È preferibile utilizzare sostanze ad azione breve ed interrompere il trattamento prima del parto. Per quanto riguarda possibili alterazioni di tipo comportamentale, osservate negli animali di laboratorio, e ipotizzate da alcuni studi di piccole dimensioni meritano attenzione per indirizzare la ricerca verso questi esiti.

## **N05BB – Derivati del difenilmetano**

### **Idroxizina – N05BB01**

Antagonista dei recettori H1 dell'istamina, appartenente al gruppo delle piperazine. Brevettato nel 1954.

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

➔ Rosa (1993) e (Schatz e Petitti), Michigan MSS: 828 esposti nel 1° trimestre, 48 nati con difetti maggiori, 42 attesi: RR=1.1 (IC 95%: 0.8-1.5).

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Erez et al (1971): studio randomizzato in doppio cieco con 50 mg di idroxina per valutarne l'efficacia dell'idroxizina come anti-nausea. Su 50 nati, esposti nel 1° trimestre, un solo caso di malformazioni (non specificato).
- ➔ Kullander e Kallen (1976): 16 nati esposti in gravidanza (periodo e dosaggio non specificati): 2 nati con difetti congeniti minori.
- ➔ Heinonen et al (1977), CPP: 50 esposti nelle prime 16 settimane, 1 nato con difetti congeniti: ARR = 0.44 (IC 95%: 0.1-3.1).
- ➔ Einarson et al (1993), TIS Motherisk Program: 81 esposizioni, di cui 53 nel 1° trimestre; 110 controlli. Nel gruppo degli esposti: 6 IVG, 3 aborti spontanei, 66 nati sani, 2 nati con difetti maggiori (DIV; cardiopatia complessa esposta anche a carbamazepina) e 4 con difetti minori (idrocele; ernia inguinale; ipotiroidismo esposta anche a propiltiouracile; strabismo), vs 5 aborti spontanei e 5 nati con difetti minori (displasia anca, deficit di GH, frenulo linguale corto, 2 non specificati) tra i controlli.

**Effetti feto-neonatali:** sindrome d'astinenza in nato sano esposto per tutta la gravidanza (Prenner 1977), nessun effetto negativo in esposto nel 3° trimestre (Romero et al 1983).

**Scheda tecnica:** "il prodotto è controindicato in gravidanza accertata o presunta".

**Conclusioni:** Gli studi disponibili sull'idrossizina non forniscono alcuna prova di incremento del riproduttivo di base.

## N05BC – Carbamati

### Meprobamato – N05BC01

Brevettato nel 1955.

#### Segnalazioni di casi

- Gauthier et al (1965): 1 nato esposto nel 1° trimestre a meprobamato e altri farmaci, con agenesia pariziale arto superiore.
- Daube e Chou (1966): 1 nato esposto nel 1° trimestre a meprobamato e altri farmaci, con lissencefalia.
- Ringrose (1972): 1 nato esposto nel 1° trimestre a meprobamato e propofisfene, con difetti multipli (onfalocele, difetto di chiusura della parete addominale, del diaframma, cardiopatia, displasia delle anche).
- Bogdanoff et al (1972): 1 nato esposto nel 1° trimestre a meprobamato e altri farmaci e LSD, con difetti degli occhi e del sistema nervoso centrale.

### Studi di coorte senza controlli

- *Crombie et al (1975): 67 nati esposti nelle prime 13 settimane: 4 con difetti congeniti non specificati (5.9%).*
- ➔ *Czeizel e Mosonyi (1997), Hungarian CCSA: 5 casi esposti nel 1° trimestre a dosi elevate di meprobamato a scopo suicida, un nato con criptorchidismo bilaterale.*

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- *Milkovich e Van den Berg (1974), Kaiser PMCP: esposti = 158 nati vivi esposti nei primi 4 mesi lunari a meprobamato, controlli = 377 esposti ad altri farmaci, 229 non esposti. 10 nati con difetti congeniti tra gli esposti (6.3%), vs 13 tra i controlli esposti ad altri farmaci (3.4%) (RR=1.6; IC 95%: 0.7-3.7) e vs 10 tra i non esposti (4.4%) (RR=1.5; IC 95%: 0.6-3.4). Analizzando le esposizioni entro i primi 42 giorni: 8 nati con difetti congeniti su 66 esposti a meprobamato vs 7 nati con difetti su 153 esposti ad altri farmaci (RR=2.7; IC 95%: 1.0-7.0) e 2 nati con difetti su 77 controlli non esposti (RR=4.7; IC 95%: 1.0-21.2). Si tratta di un'analisi a posteriori con scelta non esplicitata del periodo di esposizione, i difetti non sono specificati.*
- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 75 esposti nel 1° trimestre, 3 nati con difetti maggiori, 3 attesi: RR=1.0 (IC 95%: 0.2-2.9).*

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Kullander e Kallen (1976): 263 nati esposti in gravidanza (periodo di assunzione, dosaggio non specificati): 18 malformazioni "minori" (6.8%), 6 "maggiori insignificanti" (2.3%), 6 "maggiori" e 5 nati morti.*
- ➔ *Heinonen et al (1977) e Hartz et al (1975), CPP: 356 esposti nelle prime 16 settimane, 20 nati con difetti congeniti. ARR per ogni tipo di malformazione = 1.2 (IC 95%: 0.7-1.8), per malformazioni "maggiori" = 0.7 (IC 95%: 0.3-1.4), per malformazioni "minori" = 1.8 (IC 95%: 0.9-3.2). Tra 186 maschi esposti nelle prime 16 settimane: ARR=3.4 (IC 95%: 1.1-7.7). Si tratta di un risultato ottenuto in un solo sottogruppo di esposti, peraltro senza una giustificazione biologica chiara.*

### Studi caso controllo specifici

- ➔ *Saxen (1975), Finnish RCM: 599 casi di schisi orali tra cui 37 esposti nel 1° trimestre a meprobamato, diazepam ed altri farmaci sedativi (non specificato il numero di ognuno) vs 590 controlli sani appaiati (per luogo di nascita, di residenza materna e intervistatore a conoscenza tuttavia dello stato di caso o controllo), OR per schisi orali = 2.2 (IC 95%: 1.2-4.2). Non è noto quanto attribuibile al meprobamato o ad altri farmaci, non escluso che siano stati usati in madri con epilessia.*

**Conclusioni:** Gli studi disponibili, non pochi, sembrerebbero suggerire un leggero aumento di rischio. In realtà l'interpretazione più comune è che si tratti di risultato distorto da bias di varia natura: analisi a posteriori in sottogruppi di pazienti, bias di accertamento, con analisi a posteriori, mancata valutazione di fattori confondenti rilevanti.

## N05BE – Derivati dell'azaspirodecandione

### **Buspirone – N05BE01**

Molecola ad azione ansiolitica non correlabile con le BZD. Emivita di 2-14 ore. Brevettato nel 1970.

#### **Segnalazioni di casi**

■ *Brent e Wisner (1998): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza a buspirone, fluoxetina, carbamazepina.*

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

➔ *Wilton et al (1998): 13 nati esposti nel 1° trimestre, di cui 1 con difetto congenito (fibrosi cistica!).*

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

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 42 esposti nel 1° trimestre, 1 nato con difetti maggiori, 2 attesi: RR=0.5 (IC 95%: 0.0-2.8).*

**Scheda tecnica:** “il buspirone non va somministrato nelle donne in gravidanza, specialmente durante il 1° trimestre, se non in caso di assoluta necessità e sotto diretto controllo del medico. ... (nell'animale non influenza la fertilità e non induce danno fetale”.

**Conclusioni:** Gli scarsissimi studi disponibili non suggeriscono evidenza di una associazione tra buspirone e aumento del rischio di difetti congeniti, peraltro non è neppure ipotizzabile considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

## N05C – Ipnotici e Sedativi

### N05CD – Derivati benzodiazepinici

*Per la parte generale vedi N05BA.*

**Scheda tecnica:** valida per tutta la classe: “Non somministrare il farmaco nel 1° trimestre di gravidanza. Nel periodo successivo il farmaco deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, ella deve mettersi in contatto con il proprio medico, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale; se, per gravi motivi medici, il prodotto è sommini-

strato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del farmaco. Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio per sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale”.

### **Flurazepam – N05CD01**

Composto pro-nordiazepam simile. Può determinare accumulo anche con un'unica somministrazione giornaliera, per la presenza di metaboliti attivi dotati di lunga emivita. Brevettato nel 1971.

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

→ Rosa (1993), Michigan MSS: 73 esposti nel 1° trimestre, 4 nati con difetti maggiori, attesi 3, RR=1.3 (IC 95%: 0.3-3.7).

**Scheda tecnica:** come per la classe e in più: “Studi di fertilità condotti su ratte e coniglie gravide non hanno evidenziato alcuna modificazione dei parametri riproduttivi osservati”.

### **Nitrazepam – N05CD02**

Può determinare accumulo in caso di trattamenti prolungati. Brevettato nel 1963.

#### **Segnalazioni di casi**

- Rane e Bjarke (1978): 1 nato con cardiopatia congenita esposto a nitrazepam e litio.
- Speight (1977), Nako et al (2001): 2 nati sani esposti per tutta la gravidanza.
- Uchida et al (2001): 1 nato esposto nelle prime settimane di gravidanza a nitrazepam e etizolam, con labiopalatoschisi.

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

- Czeizel et al (1997), Czeizel e Mosonyi (1997): 25 esposizioni ad overdose di nitrazepam: 6 nati con difetti congeniti (3 dei quali ernie inguinali).

**Effetti feto-neonatali:** sindrome d'astinenza (Speight 1977, Nako et al 2001).

**Scheda tecnica:** come per la classe e in più: “Esperienze realizzate su più generazioni di topi, ratti, conigli e cani non hanno fornito alcun elemento che dimostri un'azione dannosa del prodotto sullo sviluppo embrionale”.

### **Flunitrazepam – N05CD03**

Può determinare accumulo in caso di trattamenti prolungati. Brevettato nel 1963.

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

### Studi su animali di laboratorio

- McClain e Hoar (1980): non teratogeno nel ratto (25 mg/kg).
- Suzuki et al (1983): dilatazione dei ventricoli cerebrali, malformazioni viscerali e difetto del setto interventricolare nel topo e nel coniglio (100 mg/kg).
- Marquez-Orozco et al (2001 a, b): anomalie retiniche e della corteccia cerebrale nel topo (2.5 mg/kg).

**Scheda tecnica:** come per la classe

### **Estazolam – N05CD04**

Brevettato nel 1968.

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

**Scheda tecnica:** come per la classe e in più: "Il farmaco non ha evidenziato effetti teratogeni e non ha influenzato la fertilità degli animali trattati".

### **Triazolam – N05CD05**

Triazolobenzodiazepina. Non dà accumulo anche per trattamenti prolungati. 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

- Matsuo et al (1979): non teratogeno nel ratto (300 mg/kg) e nel coniglio (50 mg/kg).

**Effetti feto-neonatali:** lieve sofferenza respiratoria in 2 nati esposti per tutta la gravidanza (Attallah et al 1989). Distress respiratorio in neonato di 33 settimane esposto 7 ore prima del parto ad overdose, sviluppo normale a 4 mesi di vita (Sakai et al 1996).

**Scheda tecnica:** come per la classe e in più: "Gli studi di teratogenesi condotti su femmine di ratto e coniglio gravide dal 6° al 18° giorno di gravidanza, trattate alle dosi di 0-10 e 30 mg/kg/die per somministrazione orale, non hanno evidenziato alcuna modificazione dei parametri riproduttivi osservati".

### **Lormetazepam – N05CD06**

Composto ossazepam-simili. Non determina fenomeni di accumulo. Brevettato nel 1967.

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

### Studi su animali di laboratorio

- *Komada et al (1985): non teratogeno nel ratto (100 mg/kg) esposto in 7<sup>a</sup>-17<sup>a</sup> giornata e in 17<sup>a</sup>-21<sup>a</sup>.*

**Scheda tecnica:** come per la classe e in più: "non sono emersi dati indicativi per un'eventuale azione mutagena, embriotossica o teratogena".

### Temazepam – N05CD07

Composto ossazepam-simili. Non determina fenomeni di accumulo. Chimicamente correlabile al diazepam. 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.*

**Scheda tecnica:** come per la classe e in più: "Analogamente non sono stati evidenziati effetti teratogeni del farmaco (ratto-coniglio 5-10 mg/kg/die) così come non sono emersi effetti o azioni di tipo cancerogeno o mutageno (ratto-topo test di Ames). Anche la capacità riproduttiva non è stata influenzata dalla somministrazione di temazepam in animali da esperimento".

### Midazolam – N05CD08

Brevettato nel 1975.

*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 la classe.

### Brotizolam – N05CD09

Derivato tienotriazolodiazepinico. Brevettato nel 1974.

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

### Studi su animali di laboratorio

- *Matsuo et al (1985): non teratogeno nel ratto e nel coniglio (2.5 mg/kg).*
- *Hewett et al (1986): non teratogeno nel ratto e nel coniglio (30 mg/kg).*

**Scheda tecnica:** come per la classe e in più: "Il brotizolam non è embriotossico né teratogeno, come evidenziato dagli studi del segmento II in dosi fino a 30 mg/kg (ratto) e 3 mg/kg (coniglio) per via orale. La fertilità non viene compromessa, come risulta dagli studi del segmento I a dosi fino a 10 mg/kg. Il livello a cui non sono stati osservati eventi avversi durante lo sviluppo peri- e post-natale, negli studi di segmento III, è di 0,05 mg/kg".

### **Quazepam – N05CD10**

Disponibile in Italia dal 1987.

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

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

■ *Black et al (1987): non teratogeno nel ratto (120 mg/kg) e nel coniglio (40 mg/kg).*

**Scheda tecnica:** come per la classe

### **Nordazepam – N05CD49**

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:** come per la classe e in più: "Studi eseguiti nel ratto e nel coniglio durante il periodo di gravidanza, hanno dimostrato che il farmaco non possiede proprietà teratogene".

**Conclusioni classe N05CD:** vedi Benzodiazepine N05BA.

## **N05CF – Benzodiazepine analoghi**

### **Zopiclone – N05CF01**

Capostipite dei ciclopirroloni, nuova classe di farmaci ad attività ipnotica selettiva. Emivita di 5 ore. Disponibile in Italia dal 1993.

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

➔ *Diav-Citrin et al (1999), TIS Motherisk Program: 31 nati esposti nel 1° trimestre a zopiclone, 37 nati esposti ad altri farmaci notoriamente non teratogeni. Nessun nato con difetti congeniti tra gli esposti vs 1 tra i controlli.*

**Scheda tecnica:** "Non sono disponibili dati sullo zopiclone sufficienti ad accertarne la sicurezza d'impiego durante la gravidanza. Se il farmaco viene prescritto a una donna in età fertile, ella deve mettersi in contatto con il proprio medico per quanto riguarda la sospensione del medicinale, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere gravida. Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all'a-

zione farmacologica del farmaco. Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine e sostanze simil-benzodiazepiniche cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio per sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo post-natale ... non è risultato fetotossico né teratogenico”.

**Conclusioni:** Non esiste alcuna evidenza di una associazione tra zopiclone e aumento del rischio riproduttivo di base e in caso di avvenuta esposizione, non è neppure 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).

### **Zolpidem – N05CF02**

Agente ipnotico non benzodiazepinico. Disponibile in Italia dal 1999.

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

➔ *Wilton et al (1998): 11 nati sani esposti nel 1° trimestre.*

**Scheda tecnica:** “Sebbene gli studi su animali non abbiano mostrato effetti teratogeni o embriotossici, i dati clinici disponibili sul prodotto sono insufficienti ad accertarne la sicurezza in gravidanza e allattamento. L'uso del prodotto non è raccomandato durante la gravidanza. Se il medicinale viene prescritto ad una donna potenzialmente fertile, questa deve essere avvertita di contattare il suo medico per la sospensione del medicinale nel caso intenda iniziare una gravidanza o sospetti di essere incinta. Se per assolute necessità mediche, il medicinale viene somministrato durante la fase avanzata della gravidanza o durante il parto a dosi elevate, si possono prevedere sul neonato effetti quali ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria moderata, dovuti all'azione farmacologica del composto. I bambini nati da madri che assumevano benzodiazepine e sostanze benzodiazepino-simili in modo cronico durante le ultime fasi della gravidanza possono aver sviluppato dipendenza fisica e possono essere a rischio di sviluppare sintomi da sospensione nel periodo post-natale”.

**Conclusioni:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana per cui l'unica valutazione possibile è basata su studi sugli animali di laboratorio che non hanno mostrato azione teratogena (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

### **Zaleplon – N05CF03**

Agente ipnotico non benzodiazepinico. Disponibile in Italia dal 2001.

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

**Scheda tecnica:** “Sebbene gli studi su animali non abbiano mostrato effetti teratogeni o embriotossici, i dati clinici disponibili sul prodotto sono insufficienti ad accertarne la sicurezza in gravidanza e allattamento. L'uso del prodotto non è raccomandato durante la gravidanza. Se il medicinale viene prescritto ad una donna potenzialmente fertile, questa deve essere avvertita di contattare il suo medico per la sospensione del medicinale nel caso intenda iniziare una gravidanza o sospetti di essere incinta. Se per assolute necessità mediche, il medicinale viene somministrato durante la fase avanzata della gravidanza o durante il parto a dosi elevate, si possono prevedere sul neonato effetti quali ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria moderata, dovuti all'azione farmacologica del composto. I bambini nati da madri che assumevano benzodiazepine e sostanze benzodiazepino-simili in modo cronico durante le ultime fasi della gravidanza possono aver sviluppato dipendenza fisica e possono essere a rischio di sviluppare sintomi da sospensione nel periodo post-natale”.

**Conclusioni:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana per cui l'unica valutazione possibile è basata su studi sugli animali di laboratorio che non hanno mostrato azione teratogena (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

## N05CM – Altri ipnotici e sedativi

### Niaprazina – N05CM16

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:** “Nell'animale da esperimento (topo, ratto, coniglio) il farmaco si è dimostrato privo di attività indesiderate sulla fecondazione e sulla gestazione. Tuttavia, anche se la letteratura non riporta dati conclusivi sull'uso in gravidanza di sostanze ad attività antiistaminica, non essendone stata stabilita la sicurezza d'impiego se ne sconsiglia l'uso in gravidanza”.

**Conclusioni:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana per cui l'unica valutazione possibile è basata su studi sugli animali di laboratorio che non hanno mostrato azione teratogena (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

## N06 – Psicoanaletici

### N06A – Antidepressivi

#### N06AA – Inibitori non selettivi della monoamino-ricaptazione

Si tratta degli antidepressivi più frequentemente usati. Sono strutturalmente simili alle fenotiazine. Agiscono bloccando la ricaptazione della noradrenalina e/o della serotonina e/o della dopamina a livello di neurone presinaptico. Sono assorbiti a livello gastrointestinale, hanno un elevato legame proteico ed una facile distribuzione ad ogni tessuto. Sono metabolizzati a livello epatico con la formazione di metaboliti attivi; vengono escreti inattivati nelle urine. Hanno una lunga emivita plasmatica. Sono altamente liposolubili e quindi attraversano facilmente la placenta.

#### Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- Brunel et al (1994): 114 esposizioni nel 1° trimestre ad antidepressivi, esclusi gli antiMAO: 24 IVG, 11 aborti spontanei, 1 morte fetale, 74 nati sani, di cui 3 con sindrome d'astinenza, 4 nati con difetti congeniti (5.1%) di cui uno maggiore (DIV).

#### Studi di coorte prospettici senza controlli

- ➔ McElhatton et al (1996), ENTIS - 11 TIS europei (2 in Italia): gli autori hanno valutato l'incidenza di difetti congeniti tra 502 nati di 689 gravidanze che avevano contattato i servizi di teratologia clinica per una consulenza al momento dell'esposizione. I risultati (vedi tabella) non indicano alcun incremento di difetti congeniti confrontata con l'incidenza usualmente osservata nelle popolazioni di riferimento. Tra i 14 difetti osservati non difetti simili e nessun caso di ipo-agenesia degli arti.

Gruppi	Esposizioni (n)	Nati esposti	Difetti congeniti	Incidenza (IC 95%)
Triciclici	Amitriptilina 89, Clomipramina 88, Imipramina 27, Doxepina 8, Dotiepina 7, Trimipramina 9, Dosulepina 6, Nortriptilina 4, Desipramina 2.	201	7	3.5% (0.9%-6.0%)
Non triciclici	Maprotilina 77, Fluoxetina 67, Fluvoxamina 50, Mianserina 37, Amineptina 25, Viloxazina 17, Tianeptina 14, Medifoxamina 11, Paroxetina 3.	262	7	2.7% (0.7%-4.6%)
Politerapie antidepressive		39	0	0

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- *Simon et al (2002): studio effettuato per valutare effetti collaterali degli antidepressivi triciclici in gravidanza con particolare interesse agli effetti perinatali, non indicato il numero di esposti nel 1° trimestre. 209 ad antidepressivi triciclici (49 imipramina, 36 doxepina, 33 nortriptilina e 22 desipramina); 209 controlli. 10 nati esposti con difetti congeniti maggiori vs 12 tra i controlli (RR=0.8; IC 95%: 0.4-2.0); 14 nati esposti con difetti congeniti minori vs 18 tra i controlli (RR=0.8; IC 95%: 0.4-1.6).*

### Studi di coorte prospettici con controlli esterni

- *Ericson et al (1999): 980 esposizioni ad antidepressivi: 533 a SSRI, 432 a triciclici (335 clomipramina, 44 amitriptilina, 3 imipramina, 4 nortriptilina, 6 maprotilina, 2 trimipramina, lofepramina 4, moclobemide 5, venlafaxina 1, mianserina 6) e 15 ad entrambi. 39 nati con difetti congeniti esposti ad antidepressivi in generale vs 34.4 attesi (RR=1.1; IC 95%: 0.8-1.5); 21 nati con difetti congeniti esposti a SSRI vs 18.7 attesi (RR=1.1; IC 95%: 0.7-1.7); 18 nati con difetti congeniti esposti a triciclici vs 15.7 attesi: RR=1.1 (IC 95%: 0.7-1.8).*

### Studi caso controllo specifici

- *Idanpaan-Heikkila e Saxen (1973): Casi: 2.784 nati con difetti congeniti; altrettanti controlli sani. 3 casi (2 con schisi facciale e 1 con piede equino e micrognatia) esposti ad antidepressivi triciclici vs 1 tra i controlli. AOR=3.0 (IC 95%: 0.3-74.9).*
- ➔ *Greenberg et al (1977): 836 nati con difetti congeniti di varia natura e altrettanti controlli sani. 10 esposti tra i casi e 6 tra i controlli. OR=1.7 (IC 95%: 0.6-5.2)*

**Effetti fetoneonatali:** l'uso prolungato e/o in prossimità del parto degli antidepressivi triciclici può determinare astinenza neonatale (irritabilità, tachicardia, tachipnea, ipertono, convulsioni) (Webster 1973, Eggermont 1973, Ben Muze et al 1979, Ostergaard et al 1982, Shrand 1982, Cowe et al 1982, Maxwell et al 1989, Singh et al 1990, Boringa et al 1992, Bromiker et al 1994, Bloem et al 1999). Non differenze nel QI tra esposti ad antidepressivi triciclici, SSRI e controlli (Nulman et al 1997 e 2002).

## Desipramina – N06AA01

Metabolita attivo della imipramina (VEDI). Amina secondaria ha scarse proprietà parasimpaticolitiche. Brevettata nel 1959.

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS, 31 esposti nel 1° trimestre a desipramina, 1 nato con difetto maggiore, 1 atteso: RR=1.0 (IC 95%: 0.0-5.6).*

**Scheda tecnica:** "Da non usare in caso di gravidanza accertata o presunta ... ratto per os e i.m. dal 1° al 15° giorno di gravidanza: 5-20 mg/kg. Il confronto effettuato con l'imipramina ha messo in evidenza

una minore azione embriotossica della desipramina e al contrario della stessa imipramina, la desipramina non ha mostrato alcun effetto malformativo”.

## Imipramina – N06AA02

Amina terziaria, è il prototipo degli antidepressivi triciclici. Brevettata nel 1949.

### Segnalazioni di casi

- McBride (1972): 2 nati con ipo-aplasia degli arti esposti ad amitriptilina ed 1 con amelia bilaterale esposto ad imipramina. L'esposizione era stata riferita dalle madri e non fu possibile all'ADEC (la commissione australiana per la farmacovigilanza) che riesaminò la segnalazione acquisire una documentazione specifica circa la prescrizione dei farmaci. Questa segnalazione, pubblicata da uno degli scopritori della teratogenicità della talidomide, sollevò una gran di numero di valutazioni. Morrow (1972) presidente dell'ADEC, dopo aver analizzato i dati forniti dalle ditte produttrici, dall'OMS, dalla Nuova Zelanda, dal Canada, dalla Germania, dalla Danimarca, dalla Svezia, dalla Finlandia, dall'Inghilterra e dall'Irlanda, affermò che i dati disponibili non provavano l'associazione tra difetti degli arti e assunzione in gravidanza di imipramina.
- Barson (1972): 1 nato esposto nel 1° trimestre con palatoschisi, anencefalia, ipoplasia surrenalica ed ernia diaframmatica.
- Kuenssberg e Knox (1972): 2 nati con ernia diaframmatica, 1 con difetti dei muscoli addominali, 1 con un rene policistico, esposti nel 1° trimestre.
- Ware e De Vane (1990): 2 nati sani esposti per tutta la gravidanza.

### Studi di coorte senza controlli

- Jacobson (1972), ditta produttrice: 14 casi di difetti congeniti in esposizioni a imipramina in 14 anni di commercializzazione, non difetti degli, non difetti simili tra loro. Non è specificato il periodo di esposizione.

### Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- Grabowsky et al (1966): 20 nati sani esposti nel 1° trimestre.
- Scanlon (1969): 20 nati sani esposti nel 1° trimestre.
- Sim (1972): 81 esposizioni in periodi non specificati della gravidanza ad imipramina per non meno di 2 mesi. Nessun nato con difetti congeniti.
- Crombie et al (1972): 19 nati sani esposti nel 1° trimestre.

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 75 esposti nel 1° trimestre, 6 nati con difetti maggiori, 3 attesi:  $RR=2.0$  (IC 95%: 0.7-4.4);  $RR$  per difetti cardiovascolari (3 osservati su 0.8 attesi) = 3.8 (IC 95%: 0.8-11.0).

**Studi di coorte prospettici con controlli interni**

- ➔ *Kullander e Kallen (1976): 13 nati sani esposti in gravidanza.*
- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 161 esposti nel 1° trimestre ad imipramina, 6 nati con difetti congeniti. ARR=0.8 (IC 95%: 0.4-1.8).*

**Scheda tecnica:** "Il prodotto è controindicato in gravidanza ... Assenza di effetti tossici a dosi di 20 mg/kg/die protratte per 6 mesi nel cane e di 4 mg/kg/die nel ratto. Nessuna evidenza di teratogenesi nell'animale".

**Conclusioni:** I numerosi dati disponibili, anche se molti non pubblicati, all'epoca dell'ipotesi che sollevò il dubbio di teratogenicità, escludono un aumento di rischio di malformazioni, ed in particolare di difetti degli arti.

**Clomipramina – N06AA04**

Analogo della imipramina. Inibisce la ricaptazione della noradrenalina e della serotonina rilasciate nello spazio sinaptico. Brevettata nel 1959.

**Segnalazioni di casi**

- *Ben Muza e Smith (1979): un nato sano esposto per tutta la gravidanza, che presentava ipotermia e irritabilità da 12 ore dopo la nascita a 3 giorni dopo.*
- *Ostergaard e Pedersen (1982): 2 nati sani esposti per tutta la gravidanza, che presentavano letargia, cianosi, ipotermia e irritabilità per circa una settimana.*
- *Schimmel et al (1991): 4 nati sani esposti nel 1° trimestre.*

**Studi caso controllo specifici annidati nella coorte di tutti i nati**

- ➔ *Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: casi: 5015 nati con difetti cardiovascolari tra cui 15 esposti a clomipramina, 577 730 nati in totale come controlli tra cui 838 esposti. OR di cardiopatia per esposizione nel 1° trimestre = 2.0 (IC 95%: 1.2-3.4). Associazione da testare in altri studi, non spiegabile con i noti bias, se non con quello da confronti multipli.*

**Scheda tecnica:** " In corso di terapia informare il proprio medico nel caso si accerti una gravidanza; occorre consultarlo altresì qualora si desideri pianificare una gravidanza...nessuna evidenza di cancerogenesi e teratogenesi nell'animale".

**Trimipramina – N06AA06**

Chimicamente simile all'imipramina inibisce la ricaptazione della noradrenalina e della serotonina a livello dei neuroni adrenergici. Brevettata nel 1955.

**Scheda tecnica:** "Da non usare in gravidanza accertata o presunta ... Il farmaco è risultato embriotossico e/o teratogeno nei ratti e nei conigli a dosi 20 volte superiori a quelle raccomandate nell'uomo".

## **Amitriptilina – N06AA09**

Inibisce la ricaptazione della noradrenalina e della serotonina a livello presinaptico. Brevettata nel 1958.

### **Segnalazioni di casi**

- *McBride (1972): vedi imipramina.*

### **Studi caso controllo aspecifici**

- ➔ *Bracken e Holford (1981): casi: 1370 nati con difetti congeniti tra cui 3 esposti ad amitriptilina nel 1° trimestre (non indicati quali) vs 2968 controlli tra cui nessun esposto. Associazione formalmente statisticamente significativa (OR non calcolabile,  $p=0.03$ ), basata solo su 3 casi (possibili bias: da confronti multipli, da analisi per sottogruppi).*

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

- *Crombie et al (1972): 19 nati sani esposti nel 1° trimestre.*
- *Kuenssberg e Knox (1972): 31 nati sani esposti alla amitriptilina nel 1° trimestre.*

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

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 467 esposti ad amitriptilina, 25 malformazioni maggiori, 20 attesi;  $RR=1.3$  (IC 95%: 0.8-1.8).*

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

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 86 esposti nelle prime 16 settimane, 3 nati con difetti congeniti:  $ARR=0.8$  (IC 95%: 0.3-2.3).*

**Scheda tecnica:** "Non essendo disponibili, a tutt'oggi, dati sufficienti relativi all'impiego degli antidepressivi triciclici nelle donne in stato di gravidanza, amitriptilina andrà utilizzata solo se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto".

## **Nortriptilina – N06AA10 – N06CA49**

Metabolita attivo della amitriptilina, agisce inibendo la ricaptazione della noradrenalina e della serotonina a livello dei neuroni adrenergici. Essendo una amina secondaria, ha minori effetti anticolinergici rispetto agli altri composti. Brevettata nel 1961.

### **Segnalazioni di casi**

- *Bourke GM (1974): 1 nato con anomalie degli arti esposto a nortriptilina ed altri antidepressivi triciclici ma non esposto nel periodo critico di sviluppo degli arti.*
- *Hendrick (1997): 3 nati sani esposti nel 1° trimestre.*

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

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 61 esposti a nortriptilina nel 1° trimestre, 2 nati con difetti maggiori, 0.5 attesi:  $RR=4.0$  (IC 95%: 0.5-14.4).*

**Effetti fetoneonatali:** ritenzione urinaria neonatale (Shearer et al 1972).

**Scheda tecnica:** "Nortriptilina non deve essere usata in gravidanza accertata o presunta ... Nelle prove di teratogenesi non sono state rilevate anomalie congenite nei neonati".

### **Dosulepina – N06AA16**

Metabolita attivo della imipramina, inibisce la ricaptazione della noradrenalina e della serotonina. Brevettata nel 1961.

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

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

■ *Nakamura et al (1983): non teratogeno nel ratto (40 mg/kg per os) e nel coniglio (80 mg/kg per os).*

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

### **Maprotilina – N06AA21**

Inibisce la ricaptazione della noradrenalina e della serotonina a livello presinaptico. Brevettata nel 1964.

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

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 13 esposti a maprotilina nel 1° trimestre, 2 nati con difetti maggiori.*

**Scheda tecnica:** "L'uso del farmaco è controindicato durante la gravidanza".

**Conclusioni classe N06AA:** Considerati gli ampi studi disponibili, soprattutto per alcuni principi attivi appartenenti a questa classe terapeutica, e l'analogia farmacologica tra di essi, non esiste alcuna evidenza di una associazione tra antidepressivi triciclici e aumento del rischio riproduttivo di base. Utile rivalutare in futuro l'ipotesi di associazione amitriptilina – cardiopatie congenite individuata nello studio svedese. L'uso prolungato e/o in prossimità del parto degli antidepressivi triciclici può determinare crisi di astinenza neonatale (irritabilità, tachicardia, tachipnea, ipertono, convulsioni).

## N06AB – Inibitori selettivi della serotonina-ricaptazione

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- *Simon et al (2002): 185 neonati esposti a SSRI (129 fluoxetina, 32 sertralina, 28 paroxetina) e 185 controlli. 12 nati esposti con difetti congeniti maggiori vs 9 tra i controlli (RR=1.4; IC 95%: 0.6-3.3); 18 nati esposti con difetti congeniti minori vs 16 tra i controlli (RR=1.1; IC 95%: 0.6-2.3. Non è specificata l'epoca di esposizione.*

### Studi di coorte prospettici senza controlli

- *Hendrick et al (2003): 138 esposizioni a SSRI durante tutto l'arco della gravidanza (73 fluoxetina, 36 sertralina, 19 paroxetina, 7 citalopram e 3 fluvoxamina). 2 nati con difetti congeniti (m. Hirschsprung; cavum septi pellucidi) con un'incidenza dell'1.4%. Maggiore percentuale di basso peso alla nascita (2.9%).*

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Kulin et al (1998), 9 TIS USA e Canada: 267 esposizioni a SSRI (147 sertralina, 97 paroxetina, 26 fluvoxamina, 1 sertralina+fluoxetina, 2 paroxetina+sertralina) nel 1° trimestre, 267 controlli. 9 esposti con difetti congeniti di vario tipo e natura su 222 nati vs 9 tra i 235 controlli: RR = 1.0 (IC 95%: 0.5-2.6).*

### Studi di coorte prospettici con controlli esterni

- *Ericson et al (1999): 533 esposizioni a SSRI (15 fluoxetina, 365 citalopram, 119 paroxetina, 34 sertralina). 21 nati con difetti congeniti esposti a SSRI vs 18.7 attesi (RR=1.1; IC 95%: 0.7-1.7).*

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

- ➔ *Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: casi: 5015 nati con difetti cardiovascolari, esposti a SSRI 23, controlli: 577 730 nati in totale, esposti 2820. OR di cardiopatia per esposizione nel 1° trimestre = 1.0 (IC 95%: 0.6-1.4).*

**Effetti fetoneonatali:** sindrome d'astinenza (ittero, irritabilità, tremori, ipertono) (Spencer 1993, Goldstein 1995, Kent et al 1995, Chambers et al 1996, Dahl et al 1997, Nijhuis et al 2001, Nordeng et al 2001, Costei et al 2002, Jaiswal et al 2003, Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 2003); tachipnea transitoria, floppy syndrome (Hendrick et al 2003); aritmia cardiaca (Abebe-Campino et al 2002); aumento di abortività spontanea (Baum e Misri 1996); APGAR più basso alla nascita ed indici di sviluppo psicomotorio minori vs non esposti (Casper et al 2003).

## Fluoxetina – N06AB03

Ha un'emivita di 2-3 giorni, che in caso di trattamento prolungato può arrivare a 7 giorni; il suo metabolita attivo (norfluoxetina) ha un'emivita di 7-9 giorni. Disponibile in Italia dal 1995.

### Revisioni sistematiche

- *Addis e Koren (2000): ricerca su Medline, Embase ed altre fonti pertinenti fino all'Agosto 1996 degli studi, con o senza controlli, che si occupavano di malformazioni ed esposizione nel 1° trimestre a fluoxetina registrata prospettivamente, prima del verificarsi dell'esito. Tra i 31 articoli che trattavano di fluoxetina in gravidanza (compresi editoriali, revisioni, case report e studi retrospettivi) 4 (con controlli: Pastuszak et al 1993, Chambers et al 1996; senza controlli: Brunel et al 1994, McElhatton et al 1996) rispondevano ai criteri di inclusione per un totale di 7 difetti (2 DIV, DIA, ipospadia, stenosi intestinale, sinus dermico nasale, sinus dermico coccigeo) tra 367 esposti e ad una incidenza pesata di malformazioni del 2.6% (IC 95%: 1.0-4.2%). La OR fornita dai due studi controllati era di: 1.3 (IC 95%: 0.5-3.6).*

### Segnalazioni di casi

- *Vendittelli et al (1995): 1 nato esposto nel 1° trimestre, con lipomeningocele. Segnala un caso simile non pubblicato.*

### Studi di coorte prospettici senza controlli (non incluso nella revisione sistematica)

- ➔ *Wilton et al (1998): 26 nati sani esposti, 1 nato con spina bifida e idrocefalo.*

### Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- *Goldstein (1993), Goldstein et al (1997): registrazioni spontanee (compreso un RCT di minime dimensioni) presso la ditta produttrice Eli Lilly di gravidanze esposte nel 1° trimestre a fluoxetina e registrate prima del verificarsi degli esiti. Su 2072 registrate, 768 perse la follow up. Tra i 796 nati 24 nati con difetti congeniti (cardiovascolari 1; craniofacciali 2; gastrointestinali 4; genitourinari 6; difetti tubo neurale 3; altri difetti 4; sindromi cromosomiche 5) con un'incidenza del 3.5%, vs 3.5-5% della popolazione generale. È possibile una qualche sovrapposizione tra questa casistica e quella inclusa nella revisione sistematica citata sopra.*

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 109 esposti a fluoxetina nel 1° trimestre, 2 nati con difetti maggiori, 5 attesi: RR=0.4 (IC 95%: 0.0-1.4).*

**Effetti fetoneonatali:** per esposizione nell'ultima parte della gravidanza: sindrome d'astinenza (vedi classe generale); prematurità: ARR=4.8 (IC 95%: 1.1-20.8) (Chambers et al 1996); difficoltà di adattamento neonatale: ARR=8.7 (IC 95%: 2.9-26.6); non differenze nel QI vs esposti a triciclici e vs controlli non esposti (Nulman et al 1997); assenza di anomalie neuro-comportamentali a 4 e 6 anni (Mattson et al 1999).

**Scheda tecnica:** "Nonostante gli studi negli animali non abbiano dimostrato alcun effetto teratogeno o embriotossico selettivo, la sicurezza della fluoxetina nella donna in gravidanza non è stata stabilita; pertanto il prodotto non dovrebbe essere utilizzato durante la gravidanza se non nei casi in cui il potenziale benefico superi il possibile rischio e comunque sotto il diretto controllo del medico".

### **Citalopram – N06AB04**

Ha un'emivita di circa 1 giorno. Disponibile in Italia dal 1994.

#### **Segnalazioni di casi**

- *Seifritz et al (1993): feto esposto nelle prime 6 settimane di gestazione senza difetti congeniti macroscopici.*
- *Heikkinen et al (2002): 10 nati sani esposti per tutta la gravidanza.*
- *Laine et al (2003): 9 nati sani esposti nel 1° trimestre.*

#### **Studi caso controllo specifici annidati nella coorte di tutti i nati**

➔ *Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: casi: 5015 nati con difetti cardiovascolari, esposti a citalopram 10, controlli: 577 730 nati in totale, esposti 1419. OR di cardiopatia per esposizione nel 1° trimestre = 0.8 (IC 95%:0.5-1.6).*

**Effetti feto-neonatali:** per esposizione nell'ultima parte della gravidanza: sindrome d'astinenza (vedi classe generale). Sviluppo psichico normale (Heikkinen et al 2002).

**Scheda tecnica:** "L'innocuità di citalopram in gravidanza non è stata stabilita. Sebbene gli studi effettuati sugli animali da esperimento non abbiano evidenziato segni di potenziale teratogenicità, né effetti sulla riproduzione o sulle condizioni perinatali, poiché il citalopram con i suoi metabolici passa la barriera placentare se ne sconsiglia l'uso durante la gravidanza".

### **Paroxetina – N06AB05**

Ha un'emivita di circa 1 giorno. Disponibile in Italia dal 1992.

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

- *Inman et al (1993): 63 esposizioni nel 1° trimestre: 9 aborti spontanei, 12 IVG, 9 nati sani.*
- *Rosa (1995): su 52 esposizioni nessun nato con difetti congeniti segnalato alla ditta produttrice.*

**Effetti feto-neonatali:** per esposizione nell'ultima parte della gravidanza: sindrome d'astinenza (vedi classe generale). Emorragia intraventricolare (Canadian Adverse Drug Reaction 1997, Duijvestijn et al 2003), convulsioni ed emorragia subaracnoidea (Salvia Roiges et al 2003); prematurità (Unfred et al 2001).

**Scheda tecnica:** "Nonostante gli studi negli animali non abbiano dimostrato alcun effetto teratogeno o embriotossico selettivo, la sicurezza della paroxetina nella donna in gravidanza non è stata stabilita;

pertanto il prodotto non dovrebbe essere utilizzato durante la gravidanza se non nei casi in cui il potenziale beneficio superi il possibile rischio e comunque sotto il diretto controllo del medico”.

### **Sertralina – N06AB06**

Disponibile in Italia dal 1993.

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

➔ *Chambers et al (1999), California TIS: 112 esposizioni a sertralina, 191 controlli. Incidenza di difetti congeniti maggiori negli esposti 3.8% (4 nati con difetti congeniti: atresia coane bilaterale; stenosi polmonare; aneurisma del setto interatriale; piede torto; IVG sindrome Down) vs 1.9% dei controlli.*

**Effetti feto-neonatali:** per esposizione nell'ultima parte della gravidanza: sindrome d'astinenza (vedi classe generale); nistagmo (Oca et al 1999).

**Scheda tecnica:** “Non esistono studi adeguati sulle donne in gravidanza. Poiché gli studi sulla riproduzione condotti su animali non sono sempre predittivi per la risposta umana, la sertralina dovrebbe essere usata durante la gravidanza solo in caso di assoluta necessità e sotto il diretto controllo del medico”.

### **Fluoxamina – N06AB08**

Ha un'emivita di circa 1 giorno. Disponibile in Italia dal 1998.

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

■ *Edwards et al (1994): 7 nati sani (una coppia di gemelli) esposti nel 1° trimestre.*

➔ *Wilton et al (1998): 11 nati sani esposti nel 1° trimestre.*

**Scheda tecnica:** “Poiché in gravidanza la sicurezza della fluoxamina non è dimostrata, essa va somministrata nei casi di assoluta necessità quando a giudizio del medico i potenziali benefici superino i potenziali rischi”.

**Conclusioni N06AB:** Sono disponibili in letteratura diversi studi sulle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica, in particolare per la fluoxetina, i risultati non suggeriscono un incremento di difetti congeniti. L'ipotesi di un modesto incremento di rischio per DTN non individuato in alcuni studi non controllati, e non individuato negli studi controllati disponibili probabilmente per la scarsa potenza statistica, non può essere del tutto rifiutata e merita studi ulteriori. L'uso prolungato e/o in prossimità del parto può causare sindrome d'astinenza (ittero, irritabilità, tremori, ipertono).

## N06AX – Altri antidepressivi

### Ossitriptano (L-5-idrossitriptofano) – N06AX01

Diretto precursore della serotonina. Attraversa la barriera ematoencefalica e viene convertito totalmente in serotonina. 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:** "Gli studi di teratogenesi hanno escluso nell'animale effetti negativi sul feto. Nonostante ciò l'uso del L-5 idrossitriptofano, durante la gravidanza, va limitato ai casi di assoluta necessità, sotto il diretto controllo del medico".

**Conclusioni:** Non sono disponibili in letteratura studi sull'uso dell'ossitriptano in gravidanza. L'unico argomento utilizzabile in caso di avvenuta esposizione è l'analogia farmacologica con la serotonina e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

### Mianserina – N06AX03

Composto tetraciclico. Antagonista selettivo dei recettori adrenergici alfa-2 con la liberazione di noradrenalina; antagonista della serotonina a livello post-sinaptico; non ha attività anticolinergica. 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:** "Il prodotto non deve essere usato in caso di gravidanza accertata o presunta".

**Conclusioni:** In letteratura non sono disponibili studi specifici sull'uso della mianserina. In caso di avvenuta esposizione gli argomenti utilizzabili sono: analogia farmacologica con antidepressivi a simile meccanismo di azione e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

### Trazodone – N06AX05

Fenilpiperazina. Inibisce la ricaptazione della noradrenalina e della serotonina e blocca i recettori serotoninergici nelle sinapsi. Brevettato nel 1966.

### Segnalazioni di casi

- *Froberg et al (1994): 1 feto con teratoma mediastinico ed idrope, esposto a trazodone nelle prime 16 settimane di gravidanza.*

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 112 esposti nel 1° trimestre, 1 nato con difetti maggiori, 4 attesi: RR=0.2 (IC 95%: 0.0-1.4).*

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Einarson et al (2003), TIS Motherisk Program: 58 esposizioni nel 1° trimestre di gravidanza a trazodone e 89 a nefazodone (2 nati con difetti congeniti); 147 esposizioni ad altri antidepressivi; 147 esposizioni a farmaci non teratogeni. Tra gli esposti 121 nati vivi (82.4%) di cui 2 con difetti congeniti (1.6%), 20 aborti spontanei (13.6%), 6 IVG (4%). Nessuna differenza statisticamente significativa tra i 3 gruppi per incidenza di difetti congeniti, abortività spontanea, IVG, parto pretermine e peso neonatale.*

**Scheda tecnica:** "Sebbene gli studi nell'animale non hanno mostrato alcun effetto teratogeno diretto, la sicurezza del trazodone nella donna gravida non è stata verificata. In linea di principio, pertanto, il suo uso durante il 1° trimestre della gravidanza dovrebbe essere evitato".

**Conclusioni:** In letteratura sono disponibili limitati studi specifici sull'uso del trazodone. In caso di avvenuta esposizione gli argomenti utilizzabili sono: analogia farmacologica con antidepressivi a simile meccanismo di azione, e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

## Mirtazapina – N06AX11

Tetraciclico, antagonista dei recettori alfa-2 a livello presinaptico centrale con aumento della neurotrasmissione noradrenergica. Disponibile in Italia dal 1996.

### Segnalazioni di casi

- *Simhandl et al (1998): 1 nato sano esposto nel 1° trimestre.*
- *Saks (2001): 7 nati sani esposti per iperemesi materna nel 1° trimestre.*
- *Kesim et al (2002): 2 nati sani esposti nel 1° trimestre.*

### Studi di coorte senza controlli

- *Biswas et al (2003): 24 nati sani esposti nel 1° trimestre.*

**Effetti fetoneonatali:** 3 nati sani esposti dopo il 1° trimestre (Kesim et al 2002, Rohde et al 2003).

**Scheda tecnica:** "Benché gli studi condotti negli animali non abbiano dimostrato effetti teratogeni di significato tossicologico, non è stata accertata nella donna gravida la sicurezza della mirtazapina. Durante la gravidanza la mirtazapina deve essere impiegata solo se ciò è strettamente necessario. Durante l'assunzione di mirtazapina, le donne fertili che possono andare incontro ad una gravidanza debbono adottare un adeguato metodo contraccettivo".

**Conclusioni:** In letteratura sono disponibili poche segnalazioni di esposti alla mirtazapina, tutti riferiscono nati sani. In caso di avvenuta esposizione gli argomenti utilizzabili sono: analogia farmacologica con antidepressivi a simile meccanismo di azione e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

## Venlafaxina – N06AX16

Antidepressivo biciclico, potente inibitore della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina e debole inibitore della ricaptazione della dopamina. Disponibile in Italia dal 1998.

### Segnalazioni di casi

■ *Ellingrod et al (1994): 4 nati sani esposti nei primi giorni della gravidanza.*

### Studi di coorte prospettici senza controlli

■ *Okotore et al (1999): 46 esposizioni a venlafaxina nel 1° trimestre: 1 nato con difetto congenito maggiore non specificato e 6 con difetti minori.*

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ *Einarson et al (2001), 7 TIS tra cui due in Italia: 150 esposizioni a venlafaxina, 150 esposizioni a SSRI e 150 controlli esposti a farmaci non teratogeni. Esposti a venlafaxina: 18 aborti spontanei (12%), 7 IVG per motivi non medici, 125 nati sani, 2 nati con difetti congeniti (1.6%) (ipospadia; difetto tubo neurale con piede torto). Esposti a SSRI: 16 aborti spontanei (10.7%), 10 IVG per motivi non medici, 121 nati sani, 3 nati con difetti congeniti (2.4%) (difetto setto interventricolare; stenosi pilorica; assenza corpo calloso). Controlli esposti a farmaci non teratogeni: 11 aborti spontanei (7.3%), 2 IVG per motivi non medici, 136 nati sani, 1 nato con difetti congeniti (0.7%) (cardiopatía). OR di difetti congeniti in esposti a venlafaxina vs esposti a SSRI=0.7 (IC95%: 0.1-4.0), vs esposti a farmaci non teratogeni = 2.2 (IC 95%: 0.2-24.7).*

**Effetti fetoneonatali:** per esposizione nell'ultima parte della gravidanza: sindrome d'astinenza (de Moor et al 2003, Bloem et al 2003).

**Scheda tecnica:** "Il rischio di effetti dannosi a carico del feto a seguito di somministrazione di Venlafaxina non è escluso; pertanto l'uso di Venlafaxina in gravidanza è da riservare, a giudizio del medico, ai casi di assoluta necessità".

**Conclusioni:** In letteratura sono disponibili informazioni su circa 200 nati esposti a venlafaxina che non suggeriscono un aumento del rischio di difetti congeniti. In caso di avvenuta esposizione ulteriori argomenti utilizzabili sono: analogia farmacologica con antidepressivi a simile meccanismo di azione e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

## Reboxetina – N06AX18

Inibitore altamente selettivo e potente del ricaptazione della noradrenalina. Esercita un debole effetto sulla ricaptazione della serotonina. Disponibile in Italia dal 1997.

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

### Studi su animali di laboratorio

■ *Cozens et al (1988): non teratogeno nel ratto e nel coniglio.*

**Scheda tecnica:** "Gli studi condotti nell'animale non hanno dimostrato alcun effetto teratogeno o qualche effetto della reboxetina sulle capacità riproduttive in generale. I dosaggi che consentono concentrazioni plasmatiche entro il range terapeutico nell'uomo, alterano la crescita e lo sviluppo ed inducono cambiamenti comportamentali a lungo termine nella prole del ratto. Nella specie umana l'esperienza è limitata. Pertanto la somministrazione in gravidanza deve essere evitata. Se si dovessero verificare concepimenti durante la terapia interrompere il trattamento non appena la gravidanza venga confermata così da limitare l'esposizione fetale al farmaco".

**Conclusioni:** In letteratura non sono disponibili studi specifici sull'uso della reboxetina. In caso di avvenuta esposizione gli argomenti utilizzabili sono: analogia farmacologica con antidepressivi a simile meccanismo di azione e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita anche dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

### **Ademetionina solfato ( S-Adenosilmetionina) – N06AX49**

Molecola fisiologicamente presente in maniera ubiquitaria nei tessuti dell'organismo dove agisce come donatore di metili. L'ademetionina esogena supera la barriera ematoencefalica, incrementa la concentrazione di ademetionina liquorale ed aumenta nel cervello il turnover di serotonina e noradrenalina. Brevettato nel 1968.

*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 fetoneonatali:** non effetti negativi neonatali in 50 nati esposti nel 3° trimestre (Ribalta et al 1991, Frezza et al 1990).

**Scheda tecnica:** "Per la sua ottima tollerabilità l'ademetionina può essere impiegata con tranquillità nelle donne in stato di gravidanza".

**Conclusioni:** In letteratura non sono disponibili studi specifici sull'uso dell'ademetionina solfato. In caso di avvenuta esposizione gli argomenti utilizzabili sono: la natura fisiologica della sostanza e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita anche dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

### **Iperico (Hypericum perforatum) – N06AX49**

Disponibile in Italia dal 2000.

#### **Segnalazioni di casi**

■ *Grush et al (1988): 2 nati sani esposti all'inizio della gravidanza.*

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

■ *Christensen et al (1999): non effetti dannosi sulla crescita o sullo sviluppo fisico del topo a dosaggi equivalenti a quelli terapeutici umani.*

■ *Rayburn et al (2001): non teratogeno nel topo (180 mg/kg/die).*

**Scheda tecnica:** "Da non utilizzare in gravidanza".

**Conclusioni:** In letteratura non sono disponibili studi specifici sull'uso dell'iperico. In caso di avvenuta esposizione gli argomenti utilizzabili sono: analogia con antidepressivi a simile meccanismo di azione e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita anche dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

## N06B – Psicostimolanti e nootropi

### N06BA – Simpaticomimetici ad azione centrale

#### **Modafinil – N06BA07**

Meccanismo d'azione non ancora chiarito, è stata ipotizzata una sua possibile interazione con il sistema gabaergico. 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:** "Sebbene modafinil ha mostrato di non essere teratogeno negli studi preclinici di tossicologia della riproduzione a dosi approssimativamente fino a 15-30 volte la dose clinica per kg, non sono stati eseguiti studi adeguati e ben controllati in donne gravide. Per questo motivo è controindicato per l'uso in gravidanza".

**Conclusioni:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana per cui l'unica valutazione possibile è basata su studi sugli animali di laboratorio che non hanno mostrato azione teratogena (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

### N06BX – Altri psicostimolanti e nootropi

#### **Piracetam – N06BX03**

Aumenta l'utilizzazione dell'ATP. Brevettato nel 1964.

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

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

■ *Terekhina e Kruglova (1987): non teratogeno nel ratto (100 mg/kg/die).*

**Effetti feto-neonatali:** non effetti negativi neonatali in esposti al termine di gravidanza per la prevenzione del di stress respiratorio (Hofmeyr e Kulier 2000 e 2002; Huaman et al 1983).

**Scheda tecnica:** "Il piracetam non ha effetto teratogeni negli animali. Il prodotto non è controindicato durante la gravidanza".

### **Citicolina – N06BX06**

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:** "Nessun effetto teratogeno è stato evidenziato nel ratto e nel coniglio per somministrazione s.c. del farmaco durante il periodo dell'organogenesi. Non si ritiene di dover implicare precauzioni od avvertenze oltre a quelle raccomandate per l'uso in generale, in corso di gravidanza, anche in considerazione del fatto che il farmaco, in corso di sperimentazione tossico-farmacologica, ha dimostrato di essere ininfluenza sulla gravidanza e sul prodotto del concepimento".

### **Aniracetam – N06BX11**

Derivato pirrolidonico. 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'aniracetam è privo di azione teratogena e non influenza lo sviluppo peri e postnatale. Studi su animali non hanno evidenziato effetti teratogeni; tuttavia si consiglia di attenersi alla norma generale di non somministrare farmaci a donne in stato di gravidanza".

### **Acetilcarnitina (Levocarnitina Acetil) – N06BX12**

Isomero di una sostanza naturale già presente nell'organismo umano, strutturalmente simile all'acetilcolina. Disponibile in Italia dal 1995.

*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:** "Benchè negli studi su animali non si sia mai osservato alcun effetto dannoso sul feto, nella donna nel 1° trimestre di gravidanza sarà opportuno somministrare il farmaco nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico".

### **Idebenone – N06BX13**

Derivato del benzochinone. Disponibile in Italia dal 1993.

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

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

■ *Ihara et (1985): non teratogeno nel ratto (500 mg/die).*

**Scheda tecnica:** "Prove condotte nel ratto e nel coniglio hanno dimostrato che l'idebenone non influenza in alcun modo la fertilità e la funzione riproduttiva, non esercita effetto embrio o fetotossico, in particolare teratogenico, non determina effetti tossici peri e postnatali. Sebbene gli studi su animali non abbiano evidenziato alcun effetto dannoso, l'uso del farmaco durante il 1° trimestre di gravidanza dovrà essere effettuato solo nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico".

### **Pramiracetam – N06BX16**

Disponibile in Italia dal 1992.

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

**Scheda tecnica:** "Il farmaco non deve essere usato in gravidanza ... Pramiracetam è risultato privo di effetti teratogeni, mutageni e carcinogeni".

### **Olamina (alfoscerato) – N06BX49**

Partecipa alla sintesi dei fosfolipidi di membrana e dell'acetilcolina. Disponibile in Italia dal 1993.

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

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

■ *Allgod et al (1991): non teratogeno nel ratto fino a 250 mg/kg/die.*

**Scheda tecnica:** "Gli studi nell'animale non hanno evidenziato effetti teratogeni, né sulla capacità procreativa. Tuttavia, l'olamina va somministrata durante la gravidanza solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico".

**Conclusioni classe N06BX:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica nella gravidanza umana per cui gli unici argomenti utilizzabili in caso di avvenuta esposizione sono: il lungo periodo di commercializzazione per alcuni di essi, la natura fisiologica di alcune sostanze e per tutte l'assenza di teratogenicità sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione del prodotto, non disponibile nelle banche dati).

## N06CA – Antidepressivi in associazione con psicolettici

### Tranilcipromina – N06CA49 – N06AF04

Inibitore irreversibile dell'enzima monoaminoossidasi. Disponibile in Italia dal 1996.

#### Segnalazioni di casi

- *Bergamaschi et al (1968): un nato con teratoma sacro-coccigeo esposto in gravidanza a tranilcipromina.*
- *Kennedy et al (2000): 2 nati esposti a dosaggi elevati di tranilcipromina con ipertelorismo e cardiopatia. In entrambi i casi erano presenti infarti placentari e gli autori attribuiscono i difetti ad una riduzione del flusso utero-placentare causata dal farmaco, effetto riscontrato anche nella pecora (Clark e Harrington 1982).*

#### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 21 esposti nelle prime 16 settimane ad IMAO di cui 13 alla tranilcipromina. 3 nati con difetti congeniti. ARR per l'intera classe considerata = 3.2 (IC 95%: 1.1-9.0).*

**Scheda tecnica:** "L'uso del farmaco durante la gravidanza e nelle donne in età feconda deve essere condizionato dall'attenta considerazione del rapporto fra il beneficio che ci si attende dalla somministrazione del farmaco stesso ed il possibile rischio per la madre e per il bambino".

**Conclusioni:** In letteratura non sono disponibili studi specifici sull'uso della tranilcipromina se non segnalazioni di casi affetti da difetti congeniti (che non forniscono alcuna prova se non l'attenzione che viene posta sugli effetti teratogeni dei farmaci) e uno studio di coorte di minime dimensioni. In caso di avvenuta esposizione sono l'unico argomento utilizzabile è l'assenza di teratogenicità sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

## N07B – Farmaci usati nei disturbi da dissuefazione

### N07BA – Farmaci usati nella dipendenza da nicotina

#### Bupropione – N07BA02

Disponibile in Italia dal 1996.

### Studi di coorte prospettici senza controlli

- *Glaxo Wellcome Bupropion Pregnancy Registry (2003), settembre 1997 - febbraio 2003: 270 esposizioni nel 1° trimestre: 261 nati sani, 9 nati con difetti congeniti (7 cardiopatie; 1 piede torto bilaterale; 1 sindrome di Klinefelter). Sono stati anche riferiti alla ditta 11 nati esposti con vari difetti congeniti senza un pattern specifico.*

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 3 nati sani esposti nel 1° trimestre.*

**Scheda tecnica:** "La sicurezza del prodotto per l'uso in gravidanza non è stata stabilita. La valutazione degli studi sperimentali nell'animale non ha indicato effetti dannosi diretti od indiretti sullo sviluppo embrio-fetale, sull'andamento della gestazione o sullo sviluppo peri- o post-natale. L'esposizione nell'animale, tuttavia, era simile all'esposizione sistemica raggiunta nell'uomo alla massima dose raccomandata. Il rischio potenziale nell'uomo non è noto. Le donne in gravidanza dovrebbero essere incoraggiate a smettere di fumare senza l'impiego di una terapia farmacologica. Il prodotto non deve essere usato in gravidanza".

**Conclusioni:** In letteratura gli studi specifici sull'uso del bupropione nella gravidanza umana sono limitati. 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).

## N07BB – Farmaci usati nella dipendenza da alcool

### Disulfiram – N07BB01

Brevettato nel 1930.

#### Segnalazioni di casi

- *Nora et al (1977): 2 esposizioni nel 1° trimestre: 1 coppia di gemelli di cui uno con sindrome VACTERL (aplasia radiale, fusione vertebrale, fistola tracheoesofagea); 1 nato con difetto in riduzione degli arti inferiori.*
- *Gardner e Clarkson (1981): 1 nato esposto all'inizio della gravidanza, osservato a 10 anni, con anomalie facciali, ritardo d'accrescimento e mentale, anomalie che possono rientrare nella sindrome feto-alcolica.*
- *Dehaene et al (1984): 1 nato esposto nel 1° trimestre con sindrome di Pierre Robin e cardiopatia (difetto coronarico).*

- *Helmbrecht e Hoskins (1993): 2 nati sani esposti nel 1° trimestre.*
- *Reitnauer et al (1997): 2 gemelli monozigoti esposti nel 1° trimestre, uno con palatoschisi e l'altro con difetti degli arti.*

#### Studi di coorte prospettici senza controlli

- *Faure-Tissot e Delatour (1965): 5 esposizioni: 2 nati sani, 1 aborto spontaneo e 2 nati con piede torto.*
- *Jones et al (1991): 13 nati esposti nel 1° trimestre, 7 di madri che non assumevano alcol, normali, dei 6 figli di madri che bevevano 3 con FAS, 3 normali.*

#### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 25 nati esposti nel 1° trimestre, 1 nato con difetto congenito, 1 atteso: RR = 1.0 (IC 95%: 0.0-5.6).*

**Scheda tecnica:** "Il farmaco non deve essere somministrato nel periodo di gravidanza".

**Conclusioni:** In letteratura non sono disponibili studi sufficienti per trarre conclusioni ragionevoli sul disulfiram. In caso di avvenuta esposizione gli argomenti contro una possibile teratogenicità sono: segnalazioni cliniche di difetti del tutto diversi tra loro, assenza di teratogenicità negli animali di laboratorio, lungo periodo di commercializzazione.

### Naltrexone – N07BB04

Antagonista competitivo degli oppiacei. Brevettato nel 1966.

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

#### Studi su animali di laboratorio

- *Nuite et al (1975), Christian (1984): non teratogeno nel ratto e nel coniglio.*

**Scheda tecnica:** "non sono riportati studi adeguati e ben controllati sulle donne in stato di gravidanza, né è stato accertato se il prodotto influisca o meno sulla durata del parto. Pertanto il prodotto dovrebbe essere usato in gravidanza soltanto quando il beneficio atteso giustifica il potenziale rischio per il feto. ... Non sono state inoltre rilevate alterazioni della fertilità e effetti teratogenici nei ratti dopo somministrazione per via orale di 10, 30 e 100 mg/kg/die e nei conigli dopo somministrazione per via orale di 20, 60 e 200 mg/kg/die".

**Conclusioni:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana per cui l'unica valutazione possibile è basata su studi sugli animali di laboratorio che non hanno mostrato azione teratogena (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

### **Metadoxina – N07BB49**

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:** "Usare in gravidanza solo nei casi di effettiva necessità".

**Conclusioni:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana per cui l'unica valutazione possibile è basata su studi sugli animali di laboratorio che non hanno mostrato azione teratogena (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

## **N07BC – Farmaci usati nella dipendenza da oppioidi**

### **Metadone – N07BC02**

Stupefacente.

#### **Segnalazioni di casi**

- *Erhart e Sinatra (1994): 1 nato esposto in gravidanza a metadone con atresia biliare, malrotazione intestinale, anomalie craniofacciali.*

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

- *Chavez et al (1979): 146 nati esposti a metadone, 20 (14%) con anomalie funzionali dell'occhio (nistagmo, torcicollo oculare, strabismo).*
- *Brown et al (1997): 32 nati esposti a metadone per tutta la gravidanza. 3 nati con difetti congeniti non specificati.*

**Effetti feto-neonatali:** L'uso nell'ultima parte della gravidanza determina sindrome da privazione neonatale nel 60-90% dei casi (pianto stridulo, vomito, diarrea, febbre, disidratazione, convulsioni) (Kandal e Gartner 1973, Zelson et al 1973, Blinick et al 1973, Newman et al 1973, Harper et al 1974, Strauss et al 1974, Ostrea et al 1976, Harper et al 1977, Wilson et al 1981, Doberczak et al 1991, Mayes e Carroll 1993, Brown et al 1997; Sinha et al 1999). La sindrome da privazione inizia normalmente entro le 48 ore dalla nascita, in una piccola percentuale di nati può svilupparsi dopo 7-14 giorni (Zelson et al 1973, Challis e Scopes 1977). Altri problemi segnalati negli esposti a metadone sono: diminuito accrescimento intrauterino (Zelson et al 1973, Blinick et al 1973, Newman et al 1973, Kaltenbach e Finnegan 1989), aumento di natimortalità e mortalità neonatale (Rementeria et al 1973), sindrome della morte improvvisa (Pierson et al 1972, Chavez et al 1979), ittero, trombocitosi (Rementeria et al 1973, Burstein et al 1982), alterazioni neurocomportamentali (Rosen e Johnson 1982), iperfagia (Martinez et al 1999).

**Scheda tecnica:** "In presenza di un'evidente incapacità della tossicodipendente gravida di sospendere l'uso di eroina, il medico può decidere l'attuazione di un trattamento di mantenimento con metadone. Tale trattamento deve essere protratto fino al termine della gravidanza a dosaggi tendenzialmente stabili, allo scopo di evitare l'eventuale comparsa di sintomi astinenziali nella madre e nel feto. Qualora necessario, è possibile aumentare le dosi di metadone durante le ultime fasi della gravidanza per mantenere adeguato il livello di farmaco ed evitare così un eventuale abbandono della terapia. Tuttavia, come per ogni altro trattamento farmacologico, dovranno essere attentamente valutati gli aspetti di rischio e di beneficio che esso comporta. La riduzione del farmaco, se indispensabile, dovrà essere molto graduale, dovendosi evitare l'insorgenza di sintomi di astinenza. L'eventuale sospensione del trattamento, per la quale è indispensabile la supervisione di uno specialista ostetrico, deve essere effettuata non prima della 14ª settimana di gestazione e non dopo la 32ª onde evitare, rispettivamente, il rischio di aborto e di parto pretermine. La somministrazione in gravidanza può provocare, nei neonati, effetti a carico del sistema nervoso centrale e dell'accrescimento. In particolare la dose minima alla quale si evidenziano effetti tossici sul neonato è, per via intraperitoneale nel ratto gravido, pari a 135 mg/kg complessivi, somministrati tra il 1° e il 22° giorno della gestazione".

**Conclusioni:** Gli studi sull'uso del metadone sono scarsi, probabilmente l'esperienza d'uso è più ampia di quanto non appaia dalla letteratura. A fronte di vari effetti sfavorevoli sul neonato quelli sullo sviluppo embrionale sembrano assenti.

## N07CA – Preparati antivertigine

### Betaistina – N07CA01

Ha azione istaminosimile. 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:** "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto deve essere somministrato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico".

### **Cinnarizina – N07CA02**

Antistaminico derivato piperazinico, antagonista H1, con azione anticolinergica centrale, calcioantagonista a livello vasale. Disponibile in Italia dal 1970.

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

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

■ *Kovatsis et al (1972): non aumento di difetti congeniti nel porcellino d'India.*

**Scheda tecnica:** "Si sconsiglia di usare il prodotto in gravidanza accertata o presunta. Tuttavia, negli studi sugli animali la cinnarizina non ha mostrato effetti teratogeni".

### **Flunarizina – N07CA03**

Vasodilatatore periferico, antistaminico, meccanismo di tipo calcioantagonista. Disponibile in Italia dal 1981.

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

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

■ *Miyazaki et al (1982): non aumento di malformazioni nel ratto e nel coniglio trattati rispettivamente con 30 e 36 mg/kg/die per os.*

**Scheda tecnica:** "Non essendone stata stabilita la sicurezza d'impiego, si sconsiglia l'uso della flunarizina in gravidanza. Tossicità fetale: Assente (Ratte S.D., Coniglie N.Z.). La flunarizina non presenta analogia chimica con composti riconosciuti come cancerogeni e cocancerogeni; nelle prove di somministrazione prolungata (ratto e cane) non si sono avute manifestazioni istologiche o rilevate attività biochimiche sospette".

**Conclusioni classe N07CA:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica nella gravidanza umana per cui l'unica valutazione possibile è basata su studi sugli animali di laboratorio che non hanno mostrato azione teratogena (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

## N07XX – Altri farmaci del sistema nervoso

### **Fosfatidi diencefalici – N07XX49**

Disponibile in Italia dal 1996.

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

**Scheda tecnica:** "Il prodotto può essere somministrato anche in gravidanza sotto il diretto controllo del medico".

### **Prolitrelina – N07XX49**

*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 disponibile.

**Conclusioni classe N07XX:** Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica nella gravidanza umana per cui l'unica valutazione possibile è basata su studi sugli animali di laboratorio che non hanno mostrato azione teratogena (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).