

P – ANTIPARASSITARI, INSETTICIDI, REPELLENTI

P01 – Antiprotozoari

P01AB – Derivati nitroimidazolici

Metronidazolo – P01AB01 – G01AF01 – J01XD01 – D06BX01

Vedi J01XD01.

Tinidazolo – P01AB02 – G01AX99

Brevettato nel 1964.

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

Studi su animali di laboratorio

■ Owaki et al (1974): non teratogeno nel topo e nel ratto (fino a 2 g/kg per os).

Scheda tecnica: "tinidazolo attraversa la barriera placentare. Gli effetti di questa classe di composti sullo sviluppo fetale e sul neonato non sono ben noti, pertanto tinidazolo è controindicato durante la gravidanza. ... Nessun effetto teratogeno è stato riscontrato per dosi sino a 300 mg/kg/die nel topo e sino a 100 mg/kg/die nel coniglio".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso del tinidazolo nella gravidanza umana per cui l'unica valutazione possibile è basata sull'analogia farmacologica con il metronidazolo (vedi) e 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).

P01B – Antimalarici

Agiscono sia sulle forme tissutali iniziali dei plasmodi localizzate nel fegato al fine di impedire l'invasione degli eritrociti e la trasmissione della malattia (proguanil, primachina), che sulle forme tissutali latenti che permangono dopo che le forme epatiche primarie sono state immesse in circolo causando infezioni eritrocitarie ricorrenti (cloroquina). Gli schizonticidi ematici, utilizzati per la terapia clinica della malaria sono ad azione rapida (cloroquina, chinino, chinidina, meflochina) e ad azione più lenta (antifolici e tetracicline).

P01BA – Aminochinoline

Clorochina – P01BA01

Derivato della chinina. Brevettato nel 1946.

Idrossiclorochina – P01BA02

Brevettato nel 1949.

Segnalazioni di casi

- *Smith (1966), caso familiare già descritto da Hart e Naunton (1964): 1 nato con emiipertrofia sn (e tumore di Wilms all'età di 4 anni), 2 nati con danno vestibolare (uno anche con corioretinite tipo clorochino-tossica dell'adulto), figli di una donna che durante 3 delle sue 7 gravidanze aveva assunto in due casi durante tutto il decorso della gravidanza 500 mg/die di clorochina fosfato per LES (vedi tabella). Questa segnalazione ha generato l'ipotesi di associazione tra clorochina ed alterazioni della funzione oto-vestibolare.*

Gravidanza	Esposizione a Clorochina	Esito
1 ^a	no	Maschio sano
2 ^a	0-6 ^a settimana	Emiipertrofia, tumore Wilms
3 ^a	Tutta gravidanza	Convulsioni neonatali, sordità, danno vestibolare, atassia
4 ^a	no	Maschio sano
5 ^a	Tutta gravidanza	Ritardo fisico-mentale, danno vestibolare, atassia
6 ^a	no	Aborto spontaneo al 3° mese
7 ^a	no	Femmina sana

- *Ross e Garatsos (1974): feto (IVG) di 14 settimane esposto dall'inizio della gravidanza che non presentava alcuna alterazione né segni anatomo-isotologici di danno all'apparato oto-vestibolare.*
- *Harpey et al (1983): 1 nato esposto 10 giorni prima del concepimento e nei 45 giorni successivi a clorochina, pirimetamina e dapsona (nel 10°-20°-30° giorno dopo il concepimento), con schisi della parete addominale e toracica.*
- *Suhonen (1983): 1 nato sano esposto a idrossiclorochina per LES materno nelle prime 6 settimane di gravidanza. A 2 anni di età non presentava anomalie mentali o fisiche.*
- *Parke (1988): 9 esposizioni a farmaci antimalarici ad alti dosaggi per LES materno (clorochina e idrossiclorochina) per tutta la gravidanza. 15 gravidanze: 4 aborti spontanei, 4 nati morti e 7 nati sani.*

Studi di coorte senza controlli

- Levy et al (1991): 27 esposizioni nel 1° trimestre a cloroquina o idrossicloroquina per LES (11), artrite reumatoide (3), profilassi antimalarica (4): 6 IVG, 4 aborti spontanei, 3 nati morti e 14 nati sani seguiti per periodi variabili da 9 mesi a 19 anni di età senza difetti degli occhi o dell'udito. Revisione effettuata dagli autori: 215 esposizioni a cloroquina o idrossicloroquina: 7 nati (3.3%) con anomalie congenite.
- Buchanan et al (1995): 17 esposizioni a idrossicloroquina per tutta la gravidanza e 6 nel 1° trimestre per LES materno: 2 aborti spontanei, 2 morti perinatali, 1 blocco cardiaco congenito, 18 nati sani.
- Parke (1996): 16 esposti per tutta la durata della gravidanza a dosaggi elevati di cloroquina per LES materno. Non difetti congeniti, né alterazioni oculari nei nati seguiti in follow-up.
- Phillips-Howard et al (1998): 118 esposizioni nel 1° trimestre a cloroquina e proguanil a scopo profilattico: 9 aborti spontanei (7.6%), 2 nati con difetti congeniti (1.7%).
- Sowunmi et al (1998): 22 nati sani esposti per malaria materna (5 nel 1° trimestre).
- ➔ Klinger et al (2001), TIS Motherisk Program: 21 esposti a dosaggi elevati di cloroquina o idrossicloroquina per periodi prolungati in gravidanza (in media 7 mesi). Nessuna anomalia dell'apparato visivo nei nati.

Studi di coorte prospettici con controlli esterni

- McGready et al (2002): 246 esposizioni a chinina e 130 a cloroquina nel 1° trimestre. Abortività spontanea in seguito ad esposizione a chinina (22.9%), a cloroquina (18.3%). Non aumento di natimortalità, basso peso neonatale o difetti congeniti, rispetto alla popolazione generale.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ Heinonen et al (1977), CPP: 7 nati esposti a cloroquina e 2 a idrossicloroquina nelle prime 16 settimane, tutti sani.
- Wolfe e Cordero (1985): 169 nati esposti a cloroquina per tutta la gravidanza, 454 controlli. 2 nati con difetti congeniti (tetralogia di Fallot; ipotiroidismo congenito) negli esposti vs 4 nei controlli: RR=1.3 (IC 95%: 0.3-7.3).

Conclusioni: La cloroquina e l'idrossicloroquina sono considerati farmaci di scelta per la chemioprolifassi (CDC 1988 e 1990) e il trattamento della malaria (Anonymous 1983, Subramanian et al 1992). Per quanto riguarda il loro uso in gravidanza come antireumatico per il trattamento del LES, ove sono richiesti dosaggi particolarmente elevati e costanti, possono sussistere dubbi sulla loro innocuità. Infatti i difetti rilevati a carico dell'occhio e dell'orecchio da alcune segnalazioni (Hart e Naunton 1964, Martz e Naunton 1968, Paufique e Magnard 1969), sono simili alle manifestazioni tossiche che la sostanza determina nell'adulto (Tanenbaum e Tuffanelli 1980) e in alcune specie di animali di laboratorio (Udalova 1967, Dencker et al 1975).

Primachina – P01BA03

Brevettato nel 1946.

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

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi sull'uso di primachina nella gravidanza umana. Vedi cloroquina per l'analogia farmacologica.

P01BB – Biguanidi

Proguanil – P01BB01

Antagonista dell'acido folico. Brevettato nel 1948.

Segnalazioni di casi

■ *OMS (1995) in Aguilera (2000): 3 notifiche di difetti congeniti in esposti a proguanil a dosi profilattiche nel 1° trimestre.*

Studi di coorte prospettici senza controlli

■ *Phillips-Howard et al (1998): 118 esposizioni nel 1° trimestre a cloroquina e proguanil a scopo profilattico: 9 aborti spontanei (7.6%), 2 nati con difetti congeniti (1.7%).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

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

Scheda tecnica: "La gravidanza accresce il rischio di sviluppare la malaria. La somministrazione di farmaci è generalmente sconsigliata in gravidanza, specie nel 1° trimestre. La sostanza è stato ampiamente utilizzato da oltre quarant'anni senza che sia stato stabilito un legame causale tra la sua somministrazione ed eventuali eventi avversi nella madre o nel feto".

Conclusioni: Uno studio non suggerisce un aumento di rischio per difetti congeniti associato a uso di proguanil in gravidanza. Per la gravità della malaria in gravidanza, la chemioprolifassi è raccomandata per tutte le donne in età feconda che viaggino in aree endemiche per malaria (CDC 1990, WHO 1990). È considerato farmaco di scelta in gravidanza nella profilassi della malaria dal WGZ. È comunque ragionevole l'uso concomitante di 4-5 mg di acido folico.

P01BC – Metanolchinoline

Chinina – P01BC01

Disponibile dagli anni '30.

Revisioni

- *Nishimura e Tanimura (1976): revisione sull'uso della chinina come abortivo (1-4 g/die, dosaggi da 3 a 13 volte superiori alle dosi terapeutiche). 21 nati esposti nel 1° trimestre con difetti a carico di vari organi.*
- *Schardein (2002): riferisce dell'esistenza di 45 casi di malformazioni nella letteratura medica gran parte dei quali fino all'inizio degli anni '60. La metà di questi casi descrivevano difetti uditivi con o senza ipoplasia del nervo acustico, i rimanenti riguardavano malformazioni di vario tipo e natura, senza un pattern specifico. Gran parte dei casi descritti erano stati esposti a dosi elevate (fino a 30 g) utilizzate a scopo abortivo, piuttosto che al dosaggio terapeutico usuale (5-10 mg/kg).*

Studi su casi senza controlli

- *Robinson et al (1963): 200 bambini con sordità congenita, 2 esposti a dosi terapeutiche in gravidanza.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 35 esposti nel 1° trimestre, 2 nati con difetti maggiori, 1 atteso: RR=2.0 (IC 95%: 0.2-7.2).*

Studi di coorte prospettici con controlli esterni

- *McGready et al (2002): 246 esposizioni a chinina e 130 a cloroquina nel 1° trimestre. Abortività spontanea in seguito ad esposizione a chinina (22.9%), a cloroquina (18.3%). Non aumento di natimortalità, basso peso neonatale o difetti congeniti, rispetto alla popolazione generale.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 104 esposti nelle prime 16 settimane, 2 nati con difetti congeniti: ARR=0.4 (IC 95%: 0.1-1.7).*

Effetti fetoneonatali: porpora trombocitopenica materna e neonatale (Mauer et al 1957), ittero da emolisi da deficit di G6PD (Glass et al 1973).

Conclusioni: L'associazione tra chinina ad alte dosi a scopo abortivo e difetti della funzione uditiva è sufficientemente provata da un ampio numero di casi clinici descritti nella vecchia letteratura. A dosaggi terapeutici tale effetto collaterale può verificarsi con un rischio non quantificabile e probabilmente non molto elevato.

Meflochina – P01BC02

Ha una lunga emivita. Brevettato nel 1977.

Studi di coorte senza controlli

- *Balocco e Bonati (1992): 11 nati sani esposti nel 1° trimestre per profilassi antimalarica.*
- *Bricaire et al (1991), Vanhauwere et al (1998), Roche International Spontaneous Reporting System: su 476 nati esposti nel 1° trimestre, 24 presentavano difetti congeniti. Su 181 nati esposti nel periodo periconcezionale, 8 presentavano difetti congeniti.*
- *Phillips-Howard et al (1998): 99 esposizioni nel 1° trimestre a scopo profilattico: 9 aborti spontanei, nessun nato con difetti congeniti. 331 esposizioni dal Database Roche: 30 aborti spontanei, 16 nati con difetti congeniti. Alcuni dati sono comuni con lo studio di Vanhauwere et al (1998).*
- ➔ *Elefant et al (1991), TIS Parigi: 150 esposizione a meflochina: 43 IVG per motivi non medici, 24 aborti spontanei, 86 nati sani, 7 nati con difetti congeniti (nanismo tanatoforo; trisomia 13; trisomia 21; lagocefalia con ipotonia; idrocefalo; DIV con dismorfismo facciale e IUGR; inoltre ipo-agenesie degli arti multiple e agenesia del sacro in aborto spontaneo a 8 settimane).*
- *Smoak et al (1997), US Army: 72 soldatesse esposte in gravidanza durante la spedizione in Somalia. Esito sconosciuto in 19, 17 IVG per motivi non medici, 12 aborti spontanei, 1 mole vescicolare, 23 nati vivi tra cui nessun difetto congenito. Nessuna alterazione dello sviluppo psico-motorio a 1 un anno in 13 di questi bambini.*
- *Steketee et al (1996): 14 nati sani esposti nel 1° trimestre per la profilassi antimalarica.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Nosten et al (1999): studio svolto in Tailandia, 208 esposizioni a meflochina, 656 a chinina, 909 ad altri farmaci per il trattamento della malaria. 2470 controlli non esposti. Aumento di rischio di natimortalità negli esposti a meflochina vs esposti a chinina (OR=3.5; IC 95%: 1.6-7.6), vs esposti ad altri antimalarici (OR=5.1; IC 95%: 2.0-13.1) e vs i controlli (OR=3.5; IC 95%: 1.6-7.6). Non aumento di abortività, basso peso neonatale, ritardo neurologico o difetti congeniti.*

Effetti feto-neonatali: Non complicazioni ostetriche, non tossicità feto/neonatale in esposti nel 3° trimestre (Collignon et al 1989, Nosten et al 1990).

Scheda tecnica: “Un effetto teratogeno è stato osservato dopo somministrazione di dosi elevate di meflochina nel topo e nel ratto ed un effetto embriotossico si è evidenziato nel coniglio durante le prime fasi della gravidanza. Nonostante i dosaggi giornalieri utilizzati in questi studi animali fossero dalle cinque alle venti volte superiori alle dosi raccomandate per l'uomo, il prodotto dovrebbe essere usato nel 1° trimestre di gravidanza solo se sussistono valide ragioni mediche che giustificano il potenziale rischio per il feto. Le donne in età fertile dovrebbero essere avvisate di adottare idonee misure contraccettive per l'intera durata del trattamento e per i tre mesi successivi all'ultima dose”.

Conclusioni: Gli studi disponibili in letteratura non suggeriscono un aumento del rischio di difetti congeniti. Gli effetti teratogeni osservati negli animali di laboratorio sono stati ottenuti con dosaggi di molto superiori alle dosi terapeutiche umane (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati). Per la gravità della malaria in gravidanza, la chemiopprofilassi è raccomandata per tutte le donne in età feconda che viaggiano in aree endemiche per malaria (CDC 1990, WHO 1990).

P01BD – Diaminopirimidine

Pirimetamina – P01BD51

Antagonista dell'acido folico (inibitore della di-idro-folato-reduttasi). Brevettato nel 1950.

Segnalazioni di casi

- *Harpey et al (1983): 1 nato esposto a cloroquina e pirimetamina 10 giorni prima del concepimento e nei 45 giorni successivi, e a dapsone (nel 10°-20°-30° giorno dopo il concepimento), con schisi della parete addominale e toracica.*

Studi di coorte senza controlli

- *Scholer (1983): 67 esposti nel 1° trimestre a pirimetamina+disulfodossina. 66 nati sani, 1 con stenosi pilorica e idrocele. Uno dei nati sani era stato esposto inavvertitamente a overdose del farmaco per 7 giorni nelle prime 4 settimane di gravidanza.*
- *Phillips-Howard et al (1998): 19 nati sani esposti a pirimetamina+sulfadossina a scopo profilattico raccolti tramite questionari. 153 esposizioni raccolte dal Database Roche nel 1° trimestre: 4 aborti spontanei (2.6%), 12 nati con difetti congeniti (7.8%).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Morley et al (1964): 210 esposte e 212 controlli. Somministrazione mensile in gravidanza per prevenzione in zone endemiche. Nessun difetto congenito nei nati, né effetti nocivi sul neonato.*
 - *Hengst (1972): 64 esposizioni nel 1° trimestre per toxoplasmosi ed in periodi successivi ad una associazione sulfamerazina+sulfatolamide. 56 nati sani, 6 nati morti (di cui 5 prematuri), 1 nato con sindrome Down. In 136 precedenti gravidanze le stesse donne senza alcuna esposizione al farmaco ebbero 99 aborti spontanei, 8 nati morti prematuri, 3 morti neonatali, 12 nati sani e 1 nato con difetto congenito.*
- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 2 nati esposti nelle prime 16 settimane, entrambi sani.*

Effetti feto-neonatali: non effetti dannosi in esposti dopo il 1° trimestre (Roberts 1970, Terregna 1983).

Conclusioni: Gli studi disponibili in letteratura non suggeriscono un aumento del rischio di difetti congeniti, pur tuttavia non sono stati studiati possibili rischi associati all'azione antifollica per specifiche malformazioni. Sembra prudente associare 4-5 mg/die di acido folico al trattamento con pirimetamina.

P02 – Antelmintici

P02CA – Derivati benzoaminici

Mebendazolo – P02CA01

Brevettato nel 1969.

Segnalazioni di casi

- *Zutel et al (1977): 1 nato esposto nel 1° mese di gravidanza con malformazioni multiple (a carico del SNC, orecchie, cuore, arti).*

Studi di coorte senza controlli

- *Saigent (1979), ditta produttrice Ortho: 112 nati esposti, 1 con difetto congenito (un dito di una mano più corto).*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 64 esposti nel 1° trimestre, 4 nati con difetti maggiori, 3 attesi: RR=1.3 (IC 95%: 0.4-3.4).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *de Silva et al (1999): 407 esposti nel 1° trimestre, 5275 esposizioni nel 2° trimestre. 1737 controlli. 97 nati con difetti congeniti tra gli esposti vs 26 tra i controlli: OR=1.2 (IC 95%: 0.8-1.9). 10 nati con difetti congeniti tra i 407 esposti nel 1° trimestre: OR=1.7 (IC 95%: 0.8-3.6).*
- ➔ *Diav-Citrin et al (2003), TIS Israele: 150 esposti nel 1° trimestre: 5 nati con difetti congeniti vs 3 tra i 175 controlli: RR=1.9 (IC 95%: 0.5-8.0).*

Scheda tecnica: "Il farmaco non va somministrato in caso di gravidanza accertata o presunta, nè durante l'allattamento. Tossicità fetale: Ratta albina, per os: aumento dei riassorbimenti (30 mg/kg/die); Coniglia, per os: dose max. che non ha provocato alterazioni 30 mg/kg/die". Viene considerato il farmaco di scelta per il trattamento delle infestazioni intestinali ad opera di *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* (D'Alauro et al 1985, Ellis 1986).

Conclusioni: Gli studi disponibili in letteratura non suggeriscono un aumento del rischio di difetti congeniti.

Albendazolo – P02CA03

Soltanto il 5% della dose assunta viene assorbito a livello intestinale. Disponibile in Italia dal 1990.

Studi di coorte senza controlli

■ *Horton (1993): 10 nati sani esposti nel 1° trimestre accidentalmente ad alte dosi.*

Effetti feto-neonatali: Non effetti negativi feto/neonatali in esposti dopo il 1° trimestre (Torcesse e Hodges 2000).

Scheda tecnica: “il prodotto non deve essere somministrato a donne in gravidanza accertata o presunta ... Albendazolo è risultato teratogeno ed embriotossico nel ratto e nel coniglio. Non è risultato né mutageno né cancerogeno”.

Conclusioni: La scarsità di informazioni sull'albendazolo non consente di trarre alcuna conclusione. In caso di avvenuta esposizione gli argomenti utili nella consulenza sono lo scarso assorbimento intestinale e l'analogia farmacologica con il più studiato mebendazolo.

P02CC – Derivati della tetraidopirimidina

Pirantel – P02CC01

Assorbimento intestinale inferiore del 15%. Brevettato nel 1964.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Conway et al (1970) Owaki et al (1971 a e b), Clark et al (1992): non teratogeno nel cavallo, cane, ratto, coniglio.*

Scheda tecnica: “Benché gli studi sulla riproduzione non abbiano dimostrato alcun effetto teratogeno il prodotto non è stato studiato in donne gravide. Conseguentemente, va sconsigliato l'uso in gravidanza a meno che, nel giudizio del medico, non sia essenziale per lo stato di salute della paziente”.

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

Pirvinio – P02CX01

Minimo assorbimento intestinale (Smith et al 1976). Brevettato nel 1950.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ *Heinonen et al (1977), CPP: 7 nati esposti nelle prime 16 settimane, tutti sani.*

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso del pirvinio nella gravidanza umana per cui l'unica valutazione possibile è basata sul minimo assorbimento sistemico e 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). È considerato farmaco di scelta in gravidanza dal FASS.

P02DA – Derivati dell'acido salicilico

Niclosamide – P02DA01

Scarso assorbimento intestinale. Brevettato nel 1956.

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 dovrebbe essere usato in gravidanza, specie nel 1° trimestre, salvo nel caso di effettiva necessità e sotto diretto controllo medico".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della niclosamide nella gravidanza umana per cui l'unica valutazione possibile è basata sullo scarso assorbimento intestinale e 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).