

R – APPARATO RESPIRATORIO

R03A – Adrenergici per aerosol

R03AC – Agonisti selettivi dei recettori beta2-adrenergici

I simpaticomimetici con azione sui β -2-recettori, possono avere un'azione inibitrice sulla muscolatura uterina, questa proprietà viene utilizzata nel trattamento del parto prematuro.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Schatz et al (1997): Coorte in studio 824 nati di madri affette da asma, coorte di controllo 678 nati da madri non asmatiche; intervista per esposizione a farmaci alle due coorti prima della 28ª settimana di gestazione. Dati analizzati per gruppi di farmaci utilizzati nel trattamento dell'asma materno e presentati i confronti tra esposti ad uno specifico farmaco vs non esposti a quel farmaco, ma che potevano essere stati esposti ad un altro anti-asmatico. 488 esposti nel 1° trimestre ad uno o più beta-agonisti (inalatori: metaprotere-nolo 309; terbutalina 316; albuterolo 129; isoetatina 82; altri 69 per via sistemica: terbutalina 76; efedrina 60; epinefrina 31; susfirina 20; altri 10); controlli non esposti 1000. 21 nati esposti con difetti congeniti vs 56 tra i controlli. RR=0.8 (IC95%: 0.5-1.3).*

Salbutamolo (Albuterolo)

– R03AC02 – R03AK04 – R03CC02 – R03CK

Brevettato nel 1967.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 1090 esposti nel 1° trimestre, 48 nati con difetti maggiori, 43 attesi: RR=1.1 (IC 95%:0.8-1.5).*

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

- ➔ *Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: Casi = 5.015 nati con difetti cardiovascolari, esposti a salbutamolo 29; controlli = 577 730, esposti 3475. OR di cardiopatia per esposizione nel 1° trimestre = 0.9 (IC 95%: 0.6-1.4).*

Effetti feto-neonatali: Il trattamento per via sistemica può determinare ipotensione materna (Korda et al 1974, Ng e Sen 1974, Hastwell et al 1978, Wager et al 1982), iperglicemia transitoria materna e fetale (Lunell et al 1977, Thomas et al 1977, Hastwell et al 1978, Wager et al 1981, Procianoy e Pinheiro 1982), tachicardia fetale e materna (Liggins e Vaughan 1973, Korda et al 1974, Hastwell 1975, Eggers et al 1979, Wager et al 1982, Baker e Flanagan 1997), scompenso cardiaco acuto, edema

polmonare (Witehead et al 1980, Pode-Wilson 1980, Fogarty 1980, Davies 1980, Crowley 1980, Robertson e Davies 1980), morte materna (Milliez et al 1980). Nessun effetto negativo in nati esposti per via sistemica dopo il 1° trimestre (Lind et al 1980, Addis 1981, Edmonds e Letchworth 1982, Gummerus e Halonen 1987, Rayburn et al 1994).

Scheda tecnica: Anche se tra le pazienti che hanno assunto il salbutamolo in gravidanza è stata segnalata una percentuale di anomalie congenite sovrapponibile a quella riportata nella popolazione non esposta al farmaco se ne sconsiglia l'uso in gravidanza tranne che nei casi in cui il beneficio per la madre sia superiore al possibile rischio per il feto.

Terbutalina – R03AC03

Brevettato nel 1967.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ Rosa (1993), Michigan MSS: 149 esposti nel 1° trimestre, 7 nati con difetti maggiori, 6 attesi: RR = 1.2 (IC 95%:0.5-2.4).

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, esposti a terbutalina 104; controlli = 577 730, esposti 10 717. OR di cardiopatia per esposizione nel 1° trimestre = 1.1 (IC 95%: 0.9-1.4).

Effetti feto-neonatali: L'esposizione per via sistemica può determinare ipotensione, ipoglicemia materna e neonatale, tachicardia materna e fetale, distress respiratorio, ileo paralitico (Briggs et al 2002).

Scheda tecnica: "Gli studi tossicologici condotti con terbutalina solfato non hanno evidenziato effetti teratogeni del farmaco negli animali. Il prodotto quando somministrato a pazienti in gravidanza non ha causato effetti teratogeni, tuttavia si raccomanda cautela nell'utilizzare il farmaco durante il I° trimestre di gravidanza. Nei neonati prematuri, le cui madri sono state trattate con β 2-agonisti, sono stati riportati casi di ipoglicemia transitoria".

Salmeterolo – R03AC12 – R03AK06

Disponibile in Italia dal 1997.

Studi di coorte prospettici senza controlli

→ Wilton et al (1998): 47 nati esposti nel 1° trimestre, 1 con difetto congenito (sindrome di Aarskog).

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, esposti a salmeterolo 15; controlli = 577 730, esposti 1152. OR di cardiopatia per esposizione nel 1° trimestre = 1.5 (IC 95%:0.9-2.5).*

Scheda tecnica: “Al momento si hanno pochi dati sull’uso del salmeterolo durante la gravidanza, pertanto, come per altri farmaci, l’uso in gravidanza va riservato ai casi in cui i benefici previsti per la madre superino i possibili rischi per il feto. Negli studi su animali, alcuni effetti sul feto, tipici dei β_2 -agonisti, si manifestano a dosaggi sostanzialmente più alti di quelli necessari per raggiungere l’effetto terapeutico. L’esperienza clinica con altri farmaci β_2 -agonisti non ha fornito prove che questi effetti siano rilevanti se le madri ricevono gli usuali dosaggi terapeutici”.

Formoterolo – R03AC13

Brevettato nel 1973.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Stato et al (1984): non teratogeno nel ratto (60 mg per os) e nel coniglio (600 mg per os).*

Scheda tecnica: “La sicurezza sull’uso del prodotto in corso di gravidanza non è stata ancora stabilita: pertanto il suo uso in gravidanza dovrebbe essere evitato per quanto possibile. Al termine della gravidanza, il travaglio può essere inibito dall’assunzione di β_2 -stimolanti, a causa del loro effetto rilassante sulla muscolatura liscia uterina. ... I test condotti nell’animale non mostrano alcun effetto teratogeno”.

Clenbuterolo – R03AC14 – R03CC13

Brevettato nel 1967.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Matsuzawa et al (1984): non teratogeno nel ratto e coniglio (fino a 50 mg/kg).*

Scheda tecnica: “Benché la sperimentazione del farmaco negli animali non abbia mostrato effetti teratogeni, se ne sconsiglia l’uso nei primi 3 mesi di gravidanza; nell’ulteriore periodo l’opportunità di somministrarlo a donne in stato di gravidanza sarà valutata dal medico in funzione del rapporto beneficio/rischio. ... Teratogenesi: clenbuterolo somministrato per os alla dose di 40 mg/kg/die per tutto il periodo gestazionale in ratte e coniglie non ha indotto malformazioni nè ha influito sul numero totale o sul peso medio dei nati”.

Effetti fetoneonatali: Segnalato aumento del 7% della frequenza cardiaca fetale (Wladimiroff e Roodenburg 1982).

Reproterolo – R03AC15

Disponibile in Italia dal 1987.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Habersang et al (1977): non teratogeno nel ratto (320 mg/kg per os e 120 mg/kg e.v.) e nel coniglio (180 mg/kg per os e 30 mg/kg e.v.).*

Scheda tecnica: non disponibile.

Procaterolo – R03AC16 – R03CC08

Disponibile in Italia dal 1984.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Minami et al (1979): non teratogeno nel ratto (fino a 250 mg/kg per os dal 7° al 17° giorno), ma ritardo di ossificazione e dilatazione delle pelvi renali ai dosaggi massimi.*
- *Tamagawa et al (1979): non teratogeno nel coniglio (500 mg/kg per os dal 6° al 18° giorno).*

Scheda tecnica: "Se ne sconsiglia l'uso nei primi tre mesi di gravidanza, nell'ulteriore periodo l'opportunità di somministrare il prodotto sarà valutata dal medico in funzione del rischio/beneficio. ... Teratogenesi: nessuna anomalia fino a 5 mg/kg/die. Per aerosol: tollerato fino a dosi 100 volte superiori a quelle terapeutiche".

Fenoterolo – R03AK03 – R03CC04

Brevettato nel 1967.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Nishimura et al (1981): non teratogeno nel ratto (fino a 25 mg/kg/die) e coniglio (100 mg/kg/die).*

Effetti fetoneonatali: Utilizzato nella minaccia di parto prematuro non ha provocato effetti negativi materni o fetoneonatali (Onnis et al 1983).

Scheda tecnica: “Non sono mai stati segnalati effetti tossici durante la gravidanza, tuttavia devono essere osservate le normali precauzioni riguardo l’uso dei farmaci in gravidanza, specialmente durante il 1° trimestre. Inoltre deve essere tenuto in considerazione l’effetto inibitorio del prodotto sulle contrazioni uterine. ... Gli studi sulla riproduzione sono stati condotti nel topo, nel ratto e nel coniglio. In seguito a somministrazione orale di dosi fino a 40 mg/kg die non è stata osservata una riduzione della fertilità nel ratto. Negli studi di teratogenesi, dosi orali fino a 25 mg/kg die nel topo e 15 mg/kg die nel ratto non hanno evidenziato effetti teratogeni o embriotossici. Una dose di 46 mg/kg die ha causato un aumento nella frequenza di riassorbimento dell’embrione nel ratto, mentre dosi tossiche per la madre di 300 mg/kg/die, nel coniglio hanno determinato un aumento nella mortalità e nelle malformazioni del feto. La somministrazione per aerosol di dosi fino a 1,32 mg/kg die nel ratto e a 4.85 mg/kg die nel coniglio non ha causato effetti teratogeni o embriotossicità. Negli studi di tossicità pre- e post-natale, dosi fino a 3,5 mg/kg/die e oltre nel ratto hanno comportato un allungamento di un giorno del periodo di gestazione, causato dall’attività tocolitica del fenoterolo, mentre dosi superiori ai 25 mg/kg die hanno influenzato il grado di vitalità e di sopravvivenza dei piccoli. Dal punto di vista epidemiologico non c’è alcuna indicazione evidente di un aumento di rischio per la gravidanza umana a dosi terapeutiche adeguate. Tuttavia, si sconsiglia l’assunzione di fenoterolo in gravidanza a meno che il beneficio atteso sia ritenuto molto più importante del possibile rischio per il feto”.

Conclusioni classe R03AC: Alcune sostanze appartenenti a questa classe sono state ampiamente studiate in modo specifico, per altre i dati disponibili sull’impiego nella gravidanza umana sono limitati. Nel loro complesso non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base, considerati gli studi disponibili per alcune sostanze della classe, la via di somministrazione, 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). Salbutamolo, terbutalina, fenoterolo sono considerati farmaci di scelta in gravidanza dall’ADEC.

R03BA – Glicocorticoidi

Steroidi sintetizzati dal surrene. Soltanto il 10-20% della dose inalata raggiunge i polmoni (Glaxo 1980). I dosaggi utilizzati nelle formulazioni inalatorie sono inferiori a 1/6 dei dosaggi utilizzati per via orale (Brompton Hospital 1974). Utilizzati principalmente per le loro capacità antinfiammatorie e immunosoppressive.

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, esposti a corticosteroidi per via inalatoria 66; controlli = 577 730, esposti 7404. OR di cardiopatia per esposizione nel 1° trimestre = 1.0 (IC 95%: 0.8-1.3). Esposti a corticosteroidi per via nasale nel 1° trimestre 31; controlli = 577 730, esposti 2872, OR=1.2 (IC 95%: 0.9-1.8).*

Beclometasone – R03BA01

Brevettato nel 1967.

Studi di coorte senza controlli

- *Greenberger e Patterson (1983): 43 nati esposizioni per via inalatoria nel 1° trimestre di gravidanza: 42 nati sani, 1 con cardiopatia congenita (madre diabetica).*
- *Fitzsimons et al (1986): 56 nati sani esposti nel 1° trimestre di gravidanza.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 395 esposti nel 1° trimestre, 16 nati con difetti maggiori, 16 attesi: RR=1.0 (IC 95%: 0.6-1.6).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Schatz et al (1997): coorte in studio 824 nati di madri affette da asma, coorte di controllo 678 nati da madri non asmatiche; intervista per esposizione a farmaci alle due coorti prima della 28ª settimana di gestazione. Dati analizzati per gruppi di farmaci utilizzati nel trattamento dell'asma materno e presentati i confronti tra esposti ad uno specifico farmaco vs non esposti a quel farmaco, ma che potevano essere stati esposti ad un altro antiasmatico. 204 esposti nel 1° trimestre a corticosteroidi per lo più beclometasone per via inalatoria, nasale, o orale. Controlli non esposti 1295. 14 nati esposti con difetti congeniti vs 63 tra i controlli. RR=1.4 (IC 95%: 0.8-2.5).*

Scheda tecnica: “Va sconsigliato l'uso del prodotto nel 1° trimestre di gravidanza; successivamente esso va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il controllo del medico. ... Tossicità genetica. La somministrazione per nebulizzazione a ratte e coniglie gravide non ha provocato segni di tossicità né sulla madre, né sui feti, né aborti, né diminuzione del numero dei nati”.

Budesonide – A07EA06 – D07AC09 – R01AD05 – R03BA02

Brevettato nel 1973.

Studi di coorte senza controlli

- *Astra (1999), casa produttrice: 15 nati esposti in periodi non specificati, 13 nati sani e 2 con difetti congeniti.*

Studi di coorte prospettici con controlli esterni

→ *Kallen et al (1999), Swedish MBR: 2104 esposti a budesonide per via inalatoria con incidenza di difetti congeniti del 3.8% (41 maggiori e 35 minori) non dissimile dall'incidenza osservata nella popolazione generale (3.5%). L'analisi specifica per schisi orali (4 casi vs 3.3 attesi) non suggerisce associazione con questi difetti.*

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

→ *Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: casi: 5015 nati con difetti cardiovascolari, tra cui 62 esposti a budesonide; controlli 577 730, tra cui 6557 esposti. AOR per cardiopatie = 1.1 (IC 95%: 0.9-1.4). L'analisi per sottogruppi di esposizioni per via nasale suggeriva un'associazione con difetti cardiaci lievi (ulteriore sottocategoria di scarso significato biologico): OR=1.6 (IC 95%: 1.0-2.5). Tale risultato può essere dovuto al bias di confronti multipli ed analisi a posteriori di specifici sottogruppi.*

Effetti feto-neonatali: Non differenze in età gestazionale, peso neonatale, natimortalità, gemellarità, aumento di parto cesarei vs non esposti (Norjavaara e de Verdier 2003).

Scheda tecnica: "Negli animali gravidi la somministrazione di corticosteroidi ha dimostrato causare anomalie nello sviluppo fetale. Non è stata ancora stabilita l'importanza di questo dato per l'uomo. La somministrazione del farmaco durante la gravidanza deve essere evitata a meno che non sussistano impellenti ragioni mediche. Qualora durante la gravidanza il trattamento con corticosteroidi fosse inevitabile, si dovranno preferire i corticosteroidi per via inalatoria in quanto a dosi antiasmatiche equipotenti manifestano un effetto sistemico inferiore a quello esercitato dai corticosteroidi orali".

Flunisolide – R03BA03

Disponibile in Italia dal 1984.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Itabashi et al (1982): nel ratto non teratogeno a 50 µg/kg per os; a 100 µg/kg aumento di ernia ombelicale, anasarca, palatoschisi. Non teratogeno nel topo a 0.04 mg/kg; a 0.2 mg/kg aumento di palatoschisi.*

Scheda tecnica: "Il prodotto non è raccomandato nei primi tre mesi di gravidanza; nell'ulteriore periodo e durante l'allattamento il prodotto va somministrato solo nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico".

Fluticasone – R03BA05

Ha un elevato catabolismo di primo passaggio epatico, quindi è presumibile che la biodisponibilità sistemica sia bassa (Holliday al 1994). Disponibile in Italia dal 1996.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Shimpo et al (1992 a, b): aumento di onfalocele e alterazioni scheletriche nel ratto (100 mg/kg sottocute).*
- *Rawlings et al (1992): alterazioni polmonari e della lobulazione del fegato nel coniglio (4 mg/kg).*

Scheda tecnica: "La somministrazione topica di corticosteroidi ad animali gravidi può causare anomalie nello sviluppo fetale. La rilevanza di questo dato sperimentale non è stata constatata nell'uomo: tuttavia la somministrazione di fluticasone propionato durante la gravidanza deve essere presa in considerazione solo se il beneficio previsto per la madre supera ogni possibile rischio per il feto".

Conclusioni classe R03BA: Gli studi disponibili, ampi per alcune sostanze appartenenti a questa classe, non suggeriscono un incremento del rischio di difetti congeniti. L'ipotesi sollevata dallo studio svedese di un lieve aumento del rischio di cardiopatie per la budesonide per via nasale, seppure interpretabile come effetto del bias di confronti multipli, merita un approfondimento. La budesonide per via inalatoria è considerato farmaco di scelta in gravidanza dall'ADEC.

R03BB – Anticolinergici

Ipratropio bromuro – R01AX03 – R03BB01

Composto ammonico quaternario. Brevettato nel 1972.

Segnalazioni di casi

- *Gilchrist et al (1991): 1 nato sano esposto in 12^a-13^a settimana.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 37 esposti nel 1° trimestre, 1 nato con ostruzione renale.*

Scheda tecnica: "In gravidanza accertata o presunta il farmaco deve essere utilizzato con prudenza e sotto il continuo controllo del medico. Sono stati utilizzati topi, ratti e conigli. In nessuna delle tre specie è stato riscontrato un aumento delle malformazioni o comunque di alterazioni che potessero essere collegate al trattamento con ipratropio bromuro. ... La prole non ha presentato alterazioni organiche. Non sono state osservate lesioni nel processo evolutivo prenatale e postnatale. L'ipratropio bromuro non ha danneggiato la capacità genetica maschile e femminile".

Ossitropio bromuro – R03BB02

Brevettato nel 1966.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Savary e Glomot (1989): non teratogeno nel ratto (600 mg/kg/die) e nel coniglio (200 mg/kg/die).*

Scheda tecnica: non disponibile.

Conclusioni classe R03BB: Gli scarsi studi disponibili contrastano con l'uso probabilmente molto ampio anche in gravidanza di queste sostanze, in particolare del capostipite ipratropio bromuro. In caso di avvenuta esposizione gli argomenti utilizzabili nella consulenza sono: la mancata segnalazione di un incremento 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). L'ipratropio bromuro è considerato farmaco di scelta in gravidanza dall'ADEC.

R03BC – Sostanze antiallergiche

Nedocromil – R03BC03

Sostanza farmacologicamente del tutto simile al cromolin (Wasserman 1993, Brogden e Sorkin 1995). Assorbimento sistemico del 5% della dose somministrata per aerosol e meno del 4% per collirio. Disponibile in Italia dal 1989.

Segnalazioni di casi

- *Carrasc e Sepulveda (1988): 3 esposizioni nelle prime 8 settimane: 1 aborto spontaneo, 2 nati sani.*

Studi di coorte prospettici senza controlli

- ➔ *Wilton et al (1998): 32 esposizioni nel 1° trimestre: 22 nati sani, 1 aborto spontaneo, 8 IVG, 1 nato con cardiopatia congenita esposto anche a aminofillina, salbutamolo, corticosteroidi.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Schatz et al (1997): coorte in studio di 824 nati di madri affette da asma, coorte di con-*

trollo 678 nati da madri non asmatiche; intervista per esposizione a farmaci alle due coorti prima della 28ª settimana di gestazione. Dati analizzati per gruppi di farmaci utilizzati nel trattamento dell'asma materno e presentati i confronti tra esposti ad uno specifico farmaco vs non esposti a quel farmaco, ma che potevano essere stati esposti ad un altro antiasmatico. 151 esposti nel 1° trimestre a cromolin per via inalatoria, nasale, o oftalmica. Controlli non esposti 1348. 9 nati esposti con difetti congeniti vs 67 tra i controlli. $RR=1.2$ (IC 95%: 0.6-2.4).

Scheda tecnica: "Studi negli animali non hanno messo in evidenza effetti embriotossici e teratogeni del farmaco, tuttavia la sua somministrazione durante la gravidanza (specialmente nel 1° trimestre) va limitata ai casi di effettiva necessità e sotto il controllo del medico. Il sodio nedocromile inoltre non ha effetti sulla fertilità o sulla riproduzione ed è privo di effetti teratogeni".

Conclusioni: Un ampio studio condotto sul cromolin non suggerisce incremento del rischio di difetti congeniti.

R03C – Adrenergici per uso sistemico

Svolgono un ruolo di primo piano come broncodilatatori nel trattamento dell'asma, stimolando a livello polmonare i recettori in grado di rilassare la muscolatura liscia bronchiale. La somministrazione per via inalatoria determina una ridotta concentrazione sistemica, ma soltanto il 10% della dose inalata raggiunge i polmoni, il resto viene deglutito ed in teoria assorbito (Newhouse e Dolovich 1986).

R03CA – Agonisti dei recettori alfa e beta-adrenergici

Efedrina – R01AB05 – R03CA02

Brevettato nel 1962.

Segnalazioni di casi

- *Matsuoka et al (1985):* 1 feto con cardiopatia congenita esposto nel primo periodo della gravidanza un prodotto a base di efedrina, teofillina, fenobarbital.
- *Gilbert-Barness e Drut (2000):* 1 nato esposti ad un prodotto a base di efedrina, teofillina e fenobarbital, con difetto in riduzione degli arti.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP:* 373 esposti nelle prime 16 settimane, 17 nati con difetti congeniti: $ARR=1.0$ (IC 95%: 0.6-1.6).

Scheda tecnica: "L'uso del prodotto in donne in stato di gravidanza accertata o presunta".

Conclusioni: Gli studi disponibili in letteratura sull'impiego dell'efedrina nella gravidanza umana sono limitati ma non suggeriscono un aumento del rischio di difetti congeniti. È considerato farmaco di scelta in gravidanza dall'ADEC. Due recenti studi sulla gastroschisi (Werler et al 1992, Torfs 1996) hanno suggerito un aumento di rischio per questo raro difetto di modeste dimensioni associato alla pseudo-efedrina (stereoisomero dell'efedrina). Si tratta di ipotesi ancora da valutare in modo più approfondito.

R03CB – Agonisti non selettivi dei recettori beta-adrenergici

Orciprenalina (Metaproterenolo) – R03CB03

Derivato del resorcinolo. Brevettato nel 1960.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ Rosa (1993), Michigan MSS: 361 esposti nel 1° trimestre, 17 nati con difetti maggiori, 15 attesi: RR=1.1 (IC 95%: 0.7-1.8).

Scheda tecnica: "Da non usare in gravidanza accertata o presunta. ... La teratogenesi è stata studiata nei conigli, topi e ratti per diverse vie di somministrazione e a dosaggi vari (molte volte superiori a quelli usati in terapia umana). I risultati ottenuti permettono di affermare che il prodotto, somministrato in gravidanza, non determina effetti teratogeni".

Effetti feto-neonatali: Utilizzata nella terapia della minaccia di parto prematuro e nell'ipertonia uterina in travaglio di parto, senza effetti nocivi sul feto eccetto possibile tachicardia sinusale (Working Group on Asthma and Pregnancy 1993).

Conclusioni: Un unico studio disponibile in letteratura non suggerisce incremento di rischio di difetti congeniti. Da considerare anche: mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio. È considerato farmaco di scelta in gravidanza dall'ADEC.

R03D – Altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per uso sistemico

R03DA – Derivati xantini

Le metilxantine (teofillina, caffeina, teobromina) sono alcaloidi naturali contenuti nel tè, cacao, cioccolata, caffè e nella noce di Cola acuminata utilizzata per bevande. Agiscono rilasciando la muscolatura liscia dei bronchi.

Diprofillina – R03DA01

Sinonimo: Difillina, del tutto simile alla teofillina. Brevettato nel 1951.

Teofillina – R03DA04

Brevettato nel 1949.

Segnalazioni di casi

- *Halbrecht et al (1973): 1 nato morto con triploidia esposto per tutta la gravidanza ad alti dosaggi di un prodotto a base di teofillina, efedrina, fenobarbital e difenidramina.*
- *Matsuoka et al (1985): 1 feto con cardiopatia congenita esposto nel primo periodo della gravidanza ad un prodotto a base di teofillina, efedrina e fenobarbital.*
- *Park et al (1990): 3 nati con cardiopatia congenita esposti per tutta la gravidanza.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 1240 esposti nel 1° trimestre, 68 nati con difetti maggiori, 53 attesi: RR=1.3 (IC 95%: 0.9-1.6).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 117 esposti nelle prime 16 settimane, 5 nati con difetti congeniti; ARR=0.9 (IC 95%: 0.4-2.2).*
- *Stenius-Aarniala et al (1995): 121 esposti nel 1° trimestre, 3 difetti congeniti vs 4 tra 91 esposti solo nel 2° e 3° trimestre (RR=0.6; IC 95%: 0.1-2.5) o vs 3 tra 237 nati da madri non asmatiche (RR=2.0; IC 95%: 0.4-9.6).*
- *Schatz et al (1997): coorte in studio 824 nati di madri affette da asma, coorte di controllo 678 nati da madri non asmatiche; intervista per esposizione a farmaci alle due coorti prima della 28ª settimana di gestazione. Dati analizzati per gruppi di farmaci utilizzati nel trattamento dell'asma materno e presentati i confronti tra esposti ad uno specifico farmaco vs non esposti a quel farmaco, ma che potevano essere stati esposti ad un altro antiasmatico. 292 esposti nel 1° trimestre a teofillina; controlli non esposti 1.208. 13 nati esposti con difetti congeniti vs 64 tra i controlli. RR=0.8 (IC 95%: 0.5-1.5).*

Effetti feto-neonatali: dosaggi elevati e prolungati nell'ultimo periodo della gravidanza: tachicardia transitoria, irritabilità e vomito (Yeh e Pildes 1977, Arwood et al 1979), sintomi riferibili a sindrome da astinenza (Horowitz et al 1982).

Scheda tecnica: "Per quanto non siano stati rilevati effetti negativi della teofillina sullo sviluppo fetale, l'impiego in gravidanza va limitato solo ai casi nei quali l'asma costituisca un serio pericolo per la madre".

Aminofillina – R03DA05

Brevettato nel 1949.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

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

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ Heinonen et al (1977), CPP: 76 esposti nelle prime 16 settimane, 4 nati con difetti congeniti: ARR=1.2 (IC 95%: 0.5-3.0).

Studi caso controllo specifici

→ Medveczky et al (2004), Hungarian CCSCA: 1202 nati con DTN tra cui 21 esposti durante il 2° mese di gestazione (periodo critico per i DTN), controlli sani 38 151 tra cui 1318 esposti con OR=0.5 (IC 95%: 0.1-2.1), controlli con altri difetti congeniti 22 475 tra cui 185 esposti con OR=0.4 (IC 95%: 0.1-1.7).

Effetti feto-neonatali: dosaggi elevati e prolungati nell'ultimo periodo della gravidanza: tachicardia transitoria, irritabilità e vomito (Yeh e Pildes 1977, Arwood et al 1979).

Scheda tecnica: "Quantunque non siano stati rilevati effetti negativi della teofillina sullo sviluppo fetale, il suo impiego in gravidanza deve essere limitato solamente ai casi in cui il medico ritenga che il mancato controllo dell'asma costituisca un reale rischio per la madre".

Bamifillina – R03DA08

Brevettato nel 1961.

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

Studi su animali di laboratorio

■ Georges e Denef (1968): non teratogeno nel ratto (1000 mg/kg per os dal 10° al 12° giorno).

Scheda tecnica: "Le ricerche sul ciclo riproduttivo hanno evidenziato che la bamifillina non influenza la fertilità, la gestazione e lo sviluppo embrionofetale. Si consiglia comunque, per norma precauzionale, di evitare la somministrazione nei primi mesi di gravidanza. Con l'impiego di bamifillina durante la gravidanza non si sono mai osservati casi di tossicità neonatale. Per precauzione comunque se ne sconsiglia l'uso negli ultimi giorni di gravidanza".

Doxofillina – R03DA11

Disponibile in Italia dal 1984.

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

Scheda tecnica: "Le indagini eseguite su animali hanno indicato che il principio attivo del preparato non interferisce con lo sviluppo pre- e post-natale. Tuttavia, poichè non esiste sufficiente sperimentazione clinica in gravidanza, l'uso del farmaco in corso di gestazione deve essere attentamente valutato caso per caso secondo il criterio rischio-beneficio. ... Il preparato è risultato ininfluente sulla fertilità, sullo sviluppo pre e post-natale e sprovvisto di azione teratogena nel ratto".

Conclusioni classe R03DA: In letteratura sono disponibili vari studi su teofilina e aminofillina che non suggeriscono un incremento di rischio di difetti congeniti. L'esperienza clinica accumulata nel lungo periodo di commercializzazione dei farmaci capostipite, sembra essere ben più ampia di quanto non indicato dagli studi disponibili, vari autori (Greenberger e Patterson 1978, Weinstein et al 1979, Hernandez et al 1980, Turner et al 1980, Berkowitz et al 1986) e l'ADEC considerano l'aminofillina e la teofilina tra i farmaci di scelta per il trattamento dell'asma in gravidanza.

R03DC – Antagonisti dei recettori leucotrienici

I leucotrieni determinano, tra gli altri loro effetti, la contrazione della muscolatura liscia, l'edema delle vie aeree e alterando le attività cellulari, favoriscono l'ingresso di granulociti eosinofili nei polmoni. Gli anti-leucotrienici antagonizzano in modo competitivo e selettivo i recettori dei leucotrieni LTC₄, LTD₄ e LTE₄.

Zafirlukast – R03CC01

Disponibile in Italia dal 1998.

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

Scheda tecnica: "Negli studi su animali, zafirlukast non ha determinato alcun effetto apparente sulla fer-

tilità e non ha mostrato alcun effetto teratogeno o di tossicità specifica nei confronti del feto. Tuttavia la sicurezza d'impiego nella donna in gravidanza non è stata determinata. Nel corso della gravidanza i rischi potenziali della terapia devono essere attentamente valutati rispetto ai possibili benefici. Il prodotto deve essere utilizzato in gravidanza solo se ritenuto essenziale”.

Montelukast – R03DC03

Disponibile in Italia dal 1998.

Studi di coorte senza controlli

■ *Merck (2000): 18 esposizioni prospettiche: 14 nel 1° trimestre, 1 nel 2°, 1 nel 3° e 2 in periodo sconosciuto. Nessun nato con difetti congeniti. 6 casi retrospettivi: 2 aborti spontanei, 3 nati sani, 1 morte materna per asma grave. In vari trial clinici 38 esposizioni nel 1° trimestre: 3 esiti sconosciuti, 9 aborti spontanei, 9 IVG, 1 morte fetale per preeclampsia, 16 nati sani.*

Scheda tecnica: “In femmine gravide di coniglio e ratto, montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva, né è stato teratogeno in seguito ad esposizioni sistemiche rispettivamente di 24 e 69 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico previsto. Nell'animale, montelukast attraversa la barriera placentare. Dato che non ci sono studi controllati su donne in gravidanza, il prodotto non deve essere usato in tale circostanza, a meno che sia ritenuto chiaramente essenziale. In studi su animali montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica 24 volte superiore a quella osservata con il dosaggio clinico. Nello studio sulla fertilità su femmine di ratto, a dosaggi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico) è stata osservata una lieve riduzione del peso ponderale dei neonati. In studi sul coniglio è stata osservata un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto al gruppo di controllo ad un'esposizione sistemica 24 volte superiore a quella osservata con il dosaggio clinico. Nel ratto non sono state osservate anomalie”.

Conclusioni classe R03DC: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso degli antagonisti dei recettori leucotrienici nella gravidanza umana, immessi sul mercato solo recentemente, 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).

R03DX – Altri

Fenspiride – R03DX03

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: "Anche se gli studi sugli animali non dimostrano effetti teratogeni del Fenspiride cloridato, si sconsiglia l'uso in gravidanza ... Negative sono state le prove di tossicità fetale e teratogenesi nel ratto e nel coniglio (G. Segre - sperimentazione)".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana. Unico argomento utilizzabile in caso di avvenuta esposizione: l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

R05CA – Espettoranti

Guaifenesina – R05CA03

Brevettato nel 1948.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Aselton et al (1985), Seattle GHC: 241 esposti nel 1° trimestre. 5 nati con difetti congeniti (2.1%) non specificati. 85 esposti ad associazione guaifenesina+codeina nel 1° trimestre: 2 nati con difetti congeniti non specificati. RR per esposizioni a guaifenesina = 1.3 (IC 95%: 0.6-2.8).*
- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 141 esposti nel 1° trimestre, 9 nati con difetti maggiori, 8 attesi: RR=1.5 (IC 95%: 0.7-2.8).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 197 esposti nelle prime 16 settimane, 6 nati con difetti congeniti: ARR=0.7 (IC 95%: 0.3-1.5).*

Studi caso-controllo specifici

- ➔ *Shaw et al (1998), California BDMP: casi: 538 nati con difetto del tubo neurale; controlli: 539 nati sani. 12 casi esposti vs 6 controlli: OR=2.0 (IC 95%: 0.8-5.3).*

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

Conclusioni: Non esiste alcuna evidenza di una associazione tra guaifenesina e aumento del rischio riproduttivo di base e non è neppure ipotizzabile considerato 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). Considerata farmaco di scelta in gravidanza dall' ADEC.

Guaicolsulfonato – R05CA09

Disponibile in Italia dal 1981.

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

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

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

R05CB – Mucolitici

Si tratta di una serie di sostanze che svolgono azione mucolitico-fluidificante sulle secrezioni mucose attraverso la rottura dei legami disolfurici delle mucoglicoproteine, depolimerizzazione del muco e conseguente riduzione della viscosità.

Acetilcisteina – R05CB01 – S01X08 – V03AB23

Brevettato nel 1963.

Studi di coorte senza controlli

- *Riggs et al (1989), Rocky Mountain Poison and Drug Center: 24 donne trattate con N-acetilcisteina come antidoto da overdose di paracetamolo in vari periodi della gravidanza: 14 nati sani, 5 IVG, 4 aborti spontanei, 1 nato morto, 1 morte materna. Più precoce è il trattamento con N-acetilcisteina (entro 10 ore), migliore è l'esito.*

Scheda tecnica: "Anche se gli studi teratologici condotti sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, tuttavia come per gli altri farmaci, la somministrazione nel corso della gravidanza va effettuata solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico ... Il trattamento a dosi

elevate in ratte e coniglie gravide durante il periodo della organogenesi, non ha determinato la nascita di soggetti con malformazioni”.

Bromexina – R05CB02

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: “Usare il prodotto nei casi di effettiva necessità sotto diretto controllo medico ... La somministrazione di bromexina cloridrato negli animali di laboratorio non ha modificato in alcun modo il decorso e la durata della gravidanza né ha determinato l'insorgenza di malformazioni embriofetale”.

Carbocisteina – R05CB03

Brevettato nel 1976.

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

Studi su animali di laboratorio

- Ito et al (1977 a, b): non teratogeno nel ratto (500 mg/kg/die) e nel coniglio (250 mg/kg/die).
- Kawabata e Sugimoto (1979): non teratogeno nel ratto.

Scheda tecnica: “Sulla base degli studi preclinici non sono emersi dati che possano controindicare l'impiego della carbocisteina in gravidanza. A titolo precauzionale, tuttavia, se ne sconsiglia l'impiego nel 1° trimestre di gravidanza mentre, nel prosieguo della stessa il farmaco deve essere assunto sotto il controllo del medico. ... Gli studi di tossicità peri e post-natali, nel ratto, hanno dimostrato che la carbocisteina non interferisce né sullo sviluppo embriofetale né su quello post-natale”.

Mesna – R05CB05

Brevettato nel 1971.

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

Studi su animali di laboratorio

- Komai et al (1990): non teratogeno nel ratto a 400 mg/kg e.v. in 7^a-17^a giornata, a 800 mg/kg erano presenti costole lombari; nel coniglio a 600 mg/kg erano presenti costole lombari.

Scheda tecnica: “Nessuna particolare precauzione è da prendere in gravidanza”.

Ambroxolo – R05CB06

Brevettato nel 1967.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Iida et al (1981): non teratogeno nel ratto (fino a 3000 mg/kg) e nel coniglio (fino a 200 mg/kg).*
- *Matsuzawa et al (1981): non teratogeno nel ratto (500 mg/kg per os, nel 7° e dal 17°-20° giorno).*

Scheda tecnica: "Gli studi di teratogenesi e di tossicità fetale su animali non hanno messo in evidenza alcun effetto nocivo anche a dosi elevate. Non è comunque consigliabile, come per tutti i farmaci di recente istituzione, l'impiego durante i primi tre mesi di gravidanza e, nell'ulteriore periodo, il farmaco andrà somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. Attività teratogena: I dati raccolti nelle sperimentazioni (ratte gravide e coniglie gravide) evidenziano la totale mancanza di attività teratogena".

Effetti fetoneonatali: accelera la maturazione dei pneumociti granulosi nel feto ed ha effetto preventivo sulla malattia della membrana ialina se utilizzato per almeno 5 giorni prima del parto e dopo la 32ª settimana di gestazione (Wauer et al 1982, Kimya et al 1995, Laoag-Fernandez et al 2000); pari al betametasona (Vytiska-Binstorfer et al 1986, Salzer et al 1986, Heytmanek et al 1990), superiore al betametasona (Lucerti et al 1987, Wolff et al 1987), non efficace (Bomba-Opon et al 2000).

Sobrerolo – R05CB07

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: "In gravidanza la sicurezza del prodotto non è sufficientemente dimostrata; pertanto va somministrato solo quando, a giudizio del medico, i potenziali benefici superano i rischi possibili ... Studi sulla gestazione, sullo sviluppo embriofetale e sulla tossicità peri e post-natale non hanno evidenziato modificazioni sostanziali rispetto ai controlli".

Tiopronina – R05CB12

Brevettato nel 1962.

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

Studi su animali di laboratorio.

■ *Fujimoto et al (1979): non teratogeno nel topo.*

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. ... Non sono stati rilevati effetti negativi sulla riproduzione né effetti teratogeni (ratto, coniglio)".

Neltenexina – R05CB14

Disponibile in Italia dal 1993.

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

Scheda tecnica: "il prodotto non è né teratogeno né embriotossico negli animali. Tuttavia, come per ogni nuovo farmaco, se ne sconsiglia l'uso nel 1° trimestre di gravidanza. Nell'ulteriore periodo di gravidanza andrà somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico".

Erdosteina – R05CB15

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 disponibile.

Carbolidina – R05CB49

Disponibile in Italia dal 1990.

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

Scheda tecnica: non disponibile.

Mediacisteina (N, S-diacetil-cisteinato di metile) – R05CB49

Disponibile in Italia dal 1997.

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.

Taurosteina – R05CB49

Disponibile in Italia dal 1998.

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

Scheda tecnica: "Sebbene il prodotto non risulti teratogeno, la sua somministrazione nel corso della gravidanza e durante il periodo di allattamento, va effettuata solo in casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico".

Telmesteina – R05CB49

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: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto deve essere somministrato solo nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico ... il farmaco è inoltre privo di effetti teratogeni (ratto e coniglio per os), non determina interferenze negative sulla fertilità, riproduzione e sviluppo post-natale (ratto per os)".

Conclusioni classe R05CB: 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 nella consulenza sono: la natura delle sostanze, la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione (almeno per alcuni di essi, e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio. La bromexina è considerato farmaco di scelta in gravidanza dall'ADEC.

R05D – Sedativi della tosse

R05DA – Alcaloidi dell'oppio e suoi derivati

Destrometorfano – R05DA09

Isomero della codeina, derivato del levorfanolo. Brevettato nel 1957.

Segnalazioni di casi

- *Robinson e Tross (1984): 4 nati esposti con difetti da agenesia della membrana cloacale (assenza genitali esterni, orifizio anale, urinario, genitale, persistenza della cloaca).*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ *Asehton et al (1985), Seattle GHC: 59 esposti nel 1° trimestre, 1 nato con difetto congenito non specificato, RR=1.1 (IC 95%: 0.2-7.4).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ *Heinonen et al (1977), CPP: 300 esposti nelle prime 16 settimane, 17 nati con difetti congeniti: ARR=1.2 (IC 95%: 0.7-1.9).*

→ *Einarson et al (2001), TIS Motherisk: 184 esposizioni (128 nel 1° trimestre), altrettanti controlli. Esposti: 172 nati vivi, 10 aborti spontanei (5.4%), 1 IVG, 1 nato morto. Controlli: 174 nati vivi, 8 aborti spontanei (4.3%), 2 IVG. 3 nati esposti nel 1° trimestre con difetti congeniti maggiori di cui 1 anomalia cromosomica e 7 con difetti minori vs 5 nati con difetti maggiori di cui 1 anomalia cromosomica e 8 con difetti minori nei controlli. RR per qualsiasi tipo di difetto congenito = 1.0 (IC 95%:0.5-2.3), per difetti congeniti maggiori = 0.8 (IC 95%: 0.2-3.3).*

Studi caso-controllo

→ *Martinez-Frias e Rodriguez-Pinilla (2001), ECEMC: 27.864 casi con difetti congeniti. 70 casi esposti vs 48 controlli, OR=1.4 (IC95%: 0.97-2.1). Analisi per specifici difetti: per DTN AOR=0.7 (IC 95%: 0.1-4.9); per idrocefalia AOR=3.4 (IC 95%: 0.4-30.4); per cardiopatie congenite AOR=0.9 (IC 95%: 0.1-6.6); per schisi facciali AOR=4.7 (IC 95%: 0.6-40.2).*

Scheda tecnica: "Non esistono dati circa la sicurezza d'uso del prodotto in gravidanza, pertanto durante tale periodo se ne sconsiglia l'uso. Nelle donne in stato di gravidanza il preparato deve essere usato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico. ... Il destrometorfano fino alla dose 50 mg/kg (50 volte la dose terapeutica giornaliera sull'uomo), è risultato sprovvisto di attività tossica sulla fertilità degli animali sia di sesso maschile che femminile. Inoltre, il destrometorfano risulta sprovvisto di attività teratogena, embriotossica e di tossicità peri e post-natale".

Conclusioni: Gli studi disponibili non suggeriscono un aumento di rischio per difetti congeniti. È considerato farmaco di scelta in gravidanza da ADEC, Working Group on Asthma and Pregnancy (1994) e Motherisk Program (Koren 2001).

Dimemorfanone – R05DA11

Disponibile in Italia dal 1987.

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

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto il controllo del medico ... Il farmaco inoltre non è risultato né teratogeno né mutageno".

Codeina – R05DA20 – R05FA02 – N02BE51

Brevettato nel 1912.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Asehton et al (1985), Seattle GHC: 347 esposti nel 1° trimestre ad associazione paracetamolo+codeina: 3 nati con difetti congeniti (0.9%) non specificati. 85 esposti nel 1° trimestre ad associazione guaifenesina+codeina: 2 nati con difetti congeniti non specificati. 144 esposti nel 1° trimestre ad associazione terpinina+codeina: 1 nati con difetti congeniti non specificati; RR per esposizioni a codeina = 0.7 (IC 95%: 0.3-1.5).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 563 esposti nelle prime 16 settimane, 32 nati con difetti congeniti: ARR = 1.2 (IC 95%: 0.8-1.6).*

Studi caso-controllo aspecifici

- ➔ *Nelson e Forfar (1971): casi: 458 nati con difetti congeniti (175 maggiori e 283 minori); controlli: 911 nati sani. 10 casi esposti vs 16 tra i controlli. OR=1.3 (IC 95%: 0.5-2.9).*
- ➔ *Bracken e Holford (1981): casi: 1370 nati con difetti congeniti di varia natura; controlli: 2968 nati sani. 12 nati con difetti negli esposti nel 1° trimestre vs 7 tra i controlli (OR=3.7 (IC 95%: 1.4-10.5). Risultato attribuibile al bias di memoria e intervista come dimostrato in uno studio successivo sulle cardiopatie (vedi Bracken 1986).*

Studi caso-controllo specifici

- ➔ *Bracken (1986): casi: 330 nati con difetti cardiovascolari; controlli: 3002 nati sani. OR per esposizione nel 1° trimestre = 2.4 (IC 95%: 1.1-5.2). Utilizzando i controlli con altri difetti congeniti: OR=1.3 (IC 95%: 0.7-3.9). Tale risultato mostra chiaramente l'esistenza di un bias di accertamento dell'esposizione.*
- ➔ *Rothman et al (1979): casi: 390 nati con difetti cardiovascolari; controlli: 1254 nati sani. 5 nati con difetti congeniti tra gli esposti nel 1° trimestre vs 4 tra i controlli (OR=4.1; IC 90%: 1.3-13).*
- ➔ *Zierler e Rothman (1985): casi: 298 nati con difetti cardiaci; controlli: 738 nati sani. 14 nati con difetti congeniti tra gli esposti nel 1° trimestre vs 18 tra i controlli (OR=2.0; IC 90%: 1.1-3.6). Nell'analisi per specifici difetti tale associazione sembra essere attribuibile a ventricolo destro a doppia uscita (2 casi) AOR=5 (IC 90%: 1.2-21.7).*
- ➔ *Shaw et al (1992): casi: 141 nati con difetti cardiaci isolati di vario tipo; controlli: 176 nati sani. OR per esposizione a codeina = 0.7 (IC 95%: 0.2-2.4).*
- ➔ *Shaw et al (1998): casi: 538 nati con difetto del tubo neurale; controlli: 539 nati sani. 8 casi esposti vs 9 controlli: OR=0.9 (IC 95%: 0.4-2.2).*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ Rosa (1993), Michigan MSS: 7640 esposti nel 1° trimestre, 375 nati con difetti maggiori, 325 attesi: $RR=1.1$ (IC 95%: 0.8-1.4).

Effetti fetoneonatali: sindrome di astinenza e depressione respiratoria in esposti nell'ultimo periodo della gravidanza (Van Leeuwen et al 1965, Mangurten e Benawra 1980, Khan e Chang 1997).

Scheda tecnica: "Durante la gravidanza il prodotto va usato solo in caso di effettiva necessità e sotto diretto controllo del medico. Poiché gli oppiacei superano la barriera placentare è possibile la comparsa di depressione respiratoria neonatale".

Conclusioni: Gli studi disponibili sull'esposizione nel 1° trimestre a codeina non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base. È considerato farmaco di scelta in gravidanza da ADEC e Motherisk Program (Koren 2001). Il sospetto di un'associazione con cardiopatie congenite, in particolare alcune specifiche cardiopatie non è stato del tutto fugato né dall'analisi critica degli studi che suggeriscono ma non provano un bias di accertamento né dall'ottimo studio di Kallen e Otterblad Olausson sulle cardiopatie poichè sono stati analizzati "farmaci contro la tosse" in generale (peraltro negativo con $AOR=1.1$ (IC95%: 0.8-1.7)). Merita un approfondimento nel futuro, e suggerisce un atteggiamento prudentiale nella prescrizione. In caso di avvenuta esposizione non modifica i comportamenti, si tratterebbe di rischi assoluti minimi.

Diidrocodeina – R05DA49

Brevettato nel 1955.

Vedi codeina.

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

Scheda tecnica: "Poiché gli oppiacei superano la barriera placentare è possibile la comparsa di depressione respiratoria neonatale. Durante la gravidanza e nell'infanzia il prodotto va usato solo in caso di effettiva necessità e sotto diretto controllo medico".

R05DB – Altri sedativi della tosse

Clobutinolo – R05DB03

Brevettato nel 1964.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Kataoka et al (1970) non effetti negativi fetali o post-natali nel ratto e nel topo trattati con 75 mg/kg/die per os.*

Scheda tecnica: "Il prodotto non deve essere somministrato nei primi 3 mesi di gravidanza".

Pentoxiverina – R05DB05

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.

Oxolamina – R05DB07

Brevettato nel 1959.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Nilsson (1967): non teratogeno nel topo (2 mg/die i.m.) aumento nel numero di costole.*

Scheda tecnica: non disponibile.

Pipazetato – R05DB11

Brevettato nel 1961.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, eccetto l'osservazione di Heinonen et al (1977), non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

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

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico ... Le prove di teratogenesi sul ratto Wistar non hanno evidenziato alterazioni dello sviluppo fetale".

Butamirato – R05DB13

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: "controindicato in gravidanza. Tutti gli studi effettuati hanno dimostrato che il butamirato citrato non possiede potenziale mutageno. Le ricerche negli animali hanno dimostrato l'assenza sia di potenziale teratogeno che di altri effetti indesiderati a carico dell'embrione o del feto importanti ai fini della valutazione della sicurezza del prodotto".

Dropropizina – R05DB19

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: "A titolo cautelativo il prodotto non deve essere usato durante il 1° trimestre di gravidanza. Studi condotti su animali da laboratorio non hanno evidenziato effetti teratogeni o embrio-fetotossici del farmaco".

Cloperastina – R05DB21

Brevettato nel 1948.

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

Scheda tecnica: "Sebbene gli studi di tossicità effettuati durante la gravidanza negli animali non abbiano evidenziato attività teratogena e tossicità fetale, è buona norma prudenziale non assumere il farmaco nei primi tre mesi di gravidanza e nell'ulteriore periodo solo in caso di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. ... Nulla di patologico è emerso dallo studio della tossicità fetale (ratto) della teratogenesi".

Morclofone – R05DB25

Brevettato nel 1970.

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

Scheda tecnica: “Anche se le prove di teratogenesi nell’animale hanno dato esito negativo, è comunque consigliabile non somministrare il farmaco nel 1° trimestre di gravidanza, e nell’ulteriore periodo solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico”.

Nepinalone – R05DB26

Disponibile in Italia dal 1994.

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

Scheda tecnica: “Nonostante gli studi di teratologia e di tossicità fetale peri e post-natale non abbiano evidenziato nessuna azione negativa del farmaco, è buona norma prudenziale non assumere il farmaco nei primi mesi di gravidanza e nell’ulteriore periodo di gravidanza solo in caso di effettiva necessità, sotto diretto controllo medico. Gli studi nel ratto sulla tossicità fetale e quella relativa agli effetti sulla fertilità e nel periodo peri e post-natale non hanno messo in evidenza alterazioni che possono far ritenere il prodotto nocivo durante la gravidanza. Tuttavia non si può escludere il passaggio del farmaco attraverso la barriera ematoplacentare”.

Levodropropizina – R05DB27

Disponibile in Italia dal 1987.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Bestetti et al (1988): non teratogeno nel ratto. Effetti tossici fetali a 150 mg/kg/die.*

Scheda tecnica: “Gli studi di teratogenesi, riproduzione e fertilità, così come quelli peri e post natali non hanno rilevato effetti tossici specifici. Tuttavia, poiché negli studi tossicologici nell’animale alla dose di 24 mg/kg si è osservato un lieve ritardo nell’aumento di peso corporeo e nella crescita e poiché levodropropizina è in grado di superare la barriera placentare nel ratto, l’uso del farmaco dovrebbe essere evitato nelle donne che intendono diventare o sono già gravide poiché la sua sicurezza d’impiego in tali casi non è documentata”.

Levocloperastina – R05DB49

Disponibile in Italia dal 1997.

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

Scheda tecnica: “Sebbene gli studi di tossicità effettuati durante la gravidanza negli animali non abbia-

no evidenziato attività teratogena e tossicità fetale, è buona norma prudenziale non assumere il farmaco nei primi mesi di gravidanza e, nell'ulteriore periodo solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico”.

Conclusioni classe R05DB: 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: la natura delle sostanze, la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio.

R06A – Antistaminici per uso sistemico

Si tratta di sostanze che antagonizzano in modo competitivo l'istamina, bloccandone i recettori. Si distinguono in H1 e H2 bloccanti. Questi ultimi hanno impiego in gastroenterologia.

Revisioni sistematiche

- *Seto et al (1997): Identificazione attraverso Medline ed altre fonti pertinenti di tutti gli studi che avessero analizzato in studi controllati l'effetto dell'esposizione nel 1° trimestre ad antistaminici sulla frequenza dei difetti congeniti nel periodo 1960-1991. Identificati 24 studi con circa 200 000 esposti (Bunde e Bowler 1963, General Practitioner 1963, Mellin et al 1963, Nora et al 1967, Nelson e Forfar 1971, Ayd 1972, Milkovich e Van den Berg 1976, Kullander e Kallen 1976, Greenberg et al 1977, Heinonen et al 1977, Newman et al 1977, Smithells e Shepard 1978, Rothman et al 1979, Fleming et al 1981, Gibson et al 1981, Jick et al 1981, Eskenazi e Bracken 1982, Morelock et al 1982, Aselton e Jick 1983, Golding et al 1983, Michaelis et al 1983, Zierler e Rothman 1985, Seto et al 1993). L'insieme di questi studi, con risultati sufficientemente omogenei, forniva una OR cumulativa per malformazioni maggiori per gli esposti ad antistaminici nel 1° trimestre = 0.8 (IC 95%: 0.6-0.9). Questa metanalisi fornisce una robusta prova di assenza di aumento di difetti congeniti nel loro insieme. Purtroppo non fornisce indicazioni specifiche su alcuni tipi di malformazioni. Gli studi che seguono in generale o per specifiche sostanze non comprendono gli studi meta-analizzati da nella revisione sistematica indicata sopra.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Schatz et al (1997): Coorte in studio 824 nati di madri affette da asma, coorte di controllo 678 nati da madri non asmatiche; intervista per esposizione a farmaci alle due coorti prima della 28ª settimana di gestazione. Dati analizzati per gruppi di farmaci utilizzati nel trattamento dell'asma materno e presentati i confronti tra esposti ad uno specifico farmaco vs non esposti a quel farmaco, ma che potevano essere stati esposti ad*

un altro antiasmatico. 321 esposti nel 1° trimestre ad antistaminici; controlli non esposti 1175. 12 nati esposti con difetti congeniti vs 65 tra i controlli. $RR=0.7$ (IC 95%: 0.4-1.2).

- Purohit et al (1985): studio di identificazione di possibili fattori di rischio della fibroplasia retrolentale non legati alla ossigeno-terapia su 3025 nati prematuri senza difetti congeniti. Identificato il diabete materno e l'uso di antistaminici nelle ultime 2 settimane prima del parto (19 casi su 86 esposti ad antistaminici vs 324 su 2940 non esposti) $RR = 2.0$ (IC 95%: 1.3-3.1).
- ➔ Diav-Citrin et al (2003), TIS Israele: esposti: 272 ad antistaminici nel 1° trimestre; controlli: 844. 8 nati con difetti congeniti su 272 esposti ad antistaminici vs 25 tra 844 non esposti: $RR = 1.0$ (IC 95%: 0.5-2.2).

Studi caso-controllo specifici

- ➔ Shaw et al (1998), California BDMP: casi: 538 nati con difetto del tubo neurale; controlli: 539 nati sani. 21 casi esposti vs 31 controlli. $OR = 0.7$ (IC 95%: 0.4-1.2).
- ➔ Werler et al (1992): casi: 76 nati con gastroschisi; controlli 2142 nati con altri difetti "maggiori". AOR per gastroschisi per esposizione ad antistaminici nel 1° trimestre = 1.3 (IC 95%: 0.5-3.1).

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

- ➔ Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: casi = 5015 nati con difetti cardiovascolari tra cui 189 esposti ad antistaminici nel 1° trimestre, 577 730 controlli tra cui 29 171 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 0.8 (IC 95%: 0.7-0.9).
- ➔ Kallen (2003), Swedish MBR: casi = 1044 nati con LPS non sindromiche tra cui 48 esposti ad antistaminici nel 1° trimestre; Controlli (nati in totale) 576 873, tra cui 29 155 esposti. $OR = 0.9$ (IC 95%: 0.7-1.2).

Difenidramina – D04AA13 – R06AA02

Etere aminoalchilico. Brevettato nel 1947.

Segnalazione di casi

- Kargas et al (1985): 1 morte intrauterina da sospetta interazione farmacologia tra difenidramina e temazepam.

Studi di coorte senza controlli

- Nageotte et al (1996): 80 esposizioni per iperemesi. 3 nati esposti, tutti nel 2° trimestre con difetti congeniti (sindrome di Poland, sindrome fetoalcolica, idrocefalo con ipoplasia emisfero cerebrale dx).

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 1461 esposti nel 1° trimestre, 80 nati con difetti maggiori, 62 attesi: $RR=1.3$ (IC 95%: 1.0-1.6).

Studi caso-controllo specifici

→ *Saxen (1975), Finnish RCM: casi: 599 nati con schisi facciali; controlli: 590 nati sani. 20 casi esposti vs 6 controlli. OR=3.4 (IC 95%: 1.3-9.4).*

Effetti feto-neonatali: è possibile sindrome da astinenza (tremori e diarrea) in nati esposti (Parkin 1974).

Scheda tecnica: non disponibile.

Clemastina – R06AA04

Etere aminoalchilico. Disponibile in Italia dal 1987.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ *Rosa (1993), Michigan MSS: 1617 esposti nel 1° trimestre, 71 nati con difetti maggiori, 68 attesi: RR=0.7 (IC 95%: 0.6-0.9). 5 nati con difetti in ipoplasia degli arti vs 1.9 attesi: RR=2.6 (IC 95%: 0.9-6.1).*

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 esposti a clemastina 18; controlli = 577 730, esposti 1997. OR di cardiopatia per esposizione nel 1° trimestre = 1.0 (IC 95%: 0.7-1.7).*

Scheda tecnica: non disponibile.

Desclorfeniramina – D04AA49 – R06AB02

Alchilamina sostituita. Isomero destrogiro della clorfeniramina. Brevettato nel 1962.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ *Rosa (1993): Michigan MSS. 1080 esposti nel 1° trimestre, 50 nati con difetti maggiori, 43 attesi: RR = 1.2 (IC 95%: 0.8-1.5).*

Scheda tecnica: non disponibile.

Conclusioni: È considerato farmaco di scelta in gravidanza dall'ADEC.

Dimetindene – D04AA13 – R06AB03

Alchilamina sostituita. Brevettato nel 1960.

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

Scheda tecnica: “La sicurezza d’impiego durante la gravidanza non è stata valutata nell’uomo. Il prodotto è controindicato in gravidanza. Le ricerche effettuate sugli animali volte a valutare la sicurezza del preparato non hanno evidenziato né un potenziale potere teratogeno né altri effetti indesiderati a carico dell’embrione e/o del feto”.

Clorfenamina (Clorfeniramina) – R01BA99 – R06AB04

Alchilamina sostituita. Brevettato nel 1950.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ Rosa (1993), Michigan MSS: 61 esposti nel 1° trimestre, 2 nati con difetti maggiori, 3 attesi: $RR=0.7$ (IC 95%: 0.1-2.7).

Scheda tecnica: “In assenza di adeguati studi controllati, la sicurezza dell’uso del farmaco durante la gravidanza non è stata stabilita e pertanto per l’uso del farmaco in donne gravide vanno soppesati i potenziali benefici con i possibili rischi per la madre e per il feto. I prodotti antiemetici in genere devono essere somministrati soltanto nei casi di sintomatologia clinica conclamata per la quale non sia possibile un intervento alternativo e non nei frequenti e semplici casi di emesi gravidica e tanto meno con fini preventivi di essa. L’impiego di antistaminici durante il terzo trimestre di gravidanza può provocare effetti collaterali nei prematuri e nei neonati per la loro particolare sensibilità verso tale gruppo di farmaci. La clorfenamina non è risultata teratogena”.

Feniramina – R06AB05

Alchilamina sostituita. Brevettato nel 1951.

Scheda tecnica: non disponibile.

Tonzilamina – D04AA01 – R06AC06

Etilendiamino sostituita. Disponibile in Italia dal 1990.

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

Scheda tecnica: non disponibile.

Prometazina – D04AA10 – R06AD02

Derivato fenotiazinico. Brevettato nel 1945.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ Rosa (1993), Michigan MSS: 1197 esposti nel 1° trimestre, 61 nati con difetti maggiori, 51 attesi: $RR=1.5$ (IC 95%: 1.1-1.9).

Studi caso controllo specifici

➔ *Medveczky et al (2004), Hungarian CCSCA: 1202 nati con DTN tra cui 34 esposti durante il 2° mese di gestazione (periodo critico per i DTN), controlli sani 38 151 tra cui 916 esposti con OR=1.2 (IC 95%: 0.8-1.6), controlli con altri difetti congeniti 22 475 tra cui 600 esposti con OR=1.0 (IC 95%: 0.7-1.5).*

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, esposti a prometazina 41; controlli = 577 730, esposti 4759. OR di cardiopatia per esposizione nel 1° trimestre = 1.0 (IC 95%: 0.8-1.4).*

Effetti feto-neonatali: tachicardia neonatale (Riffel et al 1973); depressione respiratoria in esposizione in prossimità del parto (Crawford 1963), non riscontrata in tre più ampi studi (Potts e Ullery 1961, Carroll e Moir 1958, Powe et al 1962), trombocitosi e sindrome da astinenza (contemporanea esposizione ad altri farmaci, Nako et al 2001).

Scheda tecnica: “Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va usato solo in caso di effettiva necessità e sotto il controllo medico. Dosi di 6,25 a 12,5 mg/kg di prometazina somministrate nel cibo non hanno evidenziato effetti teratogeni nel ratto”.

Mequitazina – R06AD07

Derivato fenotiazinico. Disponibile in Italia dal 1985.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Maeda et al (1982): non teratogeno nel ratto (1.25, 5 e 20 mg/kg per os) e nel coniglio (125 mg/kg per os).*

Scheda tecnica: non disponibile.

Oxatomide – R06AE06

Derivato piperazinico. Disponibile in Italia dal 1984.

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

Scheda tecnica: “Tests su animali di laboratorio non hanno rivelato effetti embriotossici o teratogeni; sarà tuttavia opportuno che nelle donne in stato di gravidanza, vengano valutati con prudenza i possibili rischi rispetto ai benefici previsti.

Cetirizina – R01BA52 – R06AE07

Derivato piperazinico. Metabolita dell'idrossizina. Disponibile in Italia dal 1989.

Studi di coorte prospettici senza controlli

→ *Wilton et al (1998): 16 nati sani esposti nel 1° trimestre.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ *Einarson et al (1997), TIS Motehrisk: 39 esposizioni a cetirizina, 81 a idrossizina, 110 controlli. Non differenze tra i gruppi per peso neonatali, età gestazionale e difetti congeniti. 2 difetti minori nei 37 nati esposti a cetirizina nel 1° trimestre.*

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, esposti a cetirizina 19; controlli = 577 730, esposti 1744. OR per esposizione nel 1° trimestre = 1.3 (IC 95%: 0.8-2.0).*

Scheda tecnica: “Anche se gli studi sperimentali sugli animali non hanno fatto rilevare alcun effetto dannoso sul feto, in via precauzionale il prodotto non dovrebbe essere somministrato alla donna in stato di gravidanza accertata o presunta, a meno che, secondo giudizio del medico, i benefici ottenibili siano superiori ai rischi potenziali”.

Ciproeptadina – R06AX02

È stata utilizzata come antagonista della serotonina nella prevenzione dell'aborto ricorrente da iperserotoninemia (Sadovsky et al 1970 e 1972). Brevettato nel 1959.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ *Rosa (1993), Michigan MSS: 285 esposti nel 1° trimestre, 12 nati con difetti maggiori, 12 attesi: RR = 1.0 (IC 95%: 0.5-1.7). RR per schisi orali = 3.3 (IC 95%: 0.4-12.0); RR per ipospadia = 2.8 (IC 95%: 0.3-10.3).*

Scheda tecnica: “Durante la gravidanza, in ogni caso, il prodotto deve essere usato solo in caso di effettiva necessità e sotto diretto controllo del medico. In particolare si tenga presente che l'impiego di antiistaminici durante il terzo trimestre di gravidanza può provocare effetti collaterali negli infanti prematuri e nei neonati, essendo questi particolarmente e sensibili verso tale gruppo di farmaci”.

Terfenadina – R06AX12

Ha un'emivita lunga: 20-25 ore. Brevettato nel 1975.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ *Rosa (1993), Michigan MSS: 1034 esposti nel 1° trimestre, 51 nati con difetti maggiori, 44 attesi: RR=1.1 (IC 95%:0.8-1.5).*

→ *Loebstein et al (1999), TIS Motherisk: 118 esposizioni in gravidanza, su 65 esposti nel 1° trimestre, nessun nato con difetti congeniti maggiori vs 2 tra i controlli appaiati (RR=0.6; IC 95%: 0.1-5.4). Diminuzione del peso neonatale negli esposti.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

■ *Schick et al (1994): 125 esposizioni nel 1° e all'inizio del 2° trimestre; 134 controlli. 16 aborti spontanei (12.8%), 4 interruzioni volontarie, 98 nati sani, 1 nato morto (0.8%). 6 nati con difetti congeniti (4.8%) (2 anomalie cromosomiche; persistenza dotto arterioso; emangioma; malformazione lobo orecchio, displasia anca).*

Scheda tecnica: "Nessuna evidenza di teratogenicità è stata osservata negli studi sulla riproduzione animale. Non è stata osservata tossicità fetale in assenza di tossicità materna. Studi condotti con terfenadina nei ratti non hanno dimostrato alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile in assenza di tossicità materna. La terfenadina non dovrebbe essere normalmente utilizzata in gravidanza, a meno che a giudizio del medico i potenziali benefici siano superiori ad ogni possibile rischio. Studi nel ratto e nel coniglio non hanno evidenziato alcun potenziale teratogeno".

Loratadina – R06AX13

Disponibile in Italia dal 1989.

Studi di coorte prospettici senza controlli

→ *Wilton et al (1998): 16 nati esposti nel 1° trimestre, tutti sani.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ *Diav-Citrin et al (2003), TIS Israele: 210 esposizioni a loratadina (126 nel 1° trimestre), 267 ad altri antistaminici (146 nel 1° trimestre), 929 controlli non esposti (844 nel 1° trimestre). 1 nato con difetto congenito su 126 esposti a loratadina vs 7 su 146 esposti ad altri antistaminici: RR = 0.2 (IC 95%: 0.0-1.3) e vs 25 nati con difetti congeniti su 844 non esposti: RR = 0.3 (IC 95%: 0.0-1.9).*

→ *Moretti et al (2003), 4 TIS: 161 esposizioni nel 1° trimestre, 161 controlli. 5 nati esposti con difetti congeniti vs 6 tra i controlli. RR = 0.8 (IC 95%: 0.3-2.7)*

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

→ *Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: casi: 5015 nati con difetti cardiovascolari, esposti a loratadina 18; controlli = 577 730, esposti 3036. OR di cardiopatia per esposizione nel 1° trimestre = 0.7 (IC 95%: 0.4-1.1).*

Scheda tecnica: "Negli studi sugli animali loratadina si è dimostrata priva di effetti sulla gestazione. La sua tossicità durante la gravidanza non è ancora stata stabilita. Durante i primi tre mesi di gravidanza l'uso di loratadina non è raccomandata. Conseguentemente il prodotto va usato solo se il beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto od il neonato".

Ketotifene – R06AX17

Brevettato nel 1972.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Nakajima et al (1979): non teratogeno nel ratto (30 mg/kg per os in 7^a-17^a e in 17^a-21^a giornata).*

Scheda tecnica: “Sebbene negli animali il chetotifene sia risultato privo di effetti sulla gravidanza e sullo sviluppo peri- e post-natale ai dosaggi risultati ben tollerati dalle madri, nell'uomo la sua sicurezza d'uso in gravidanza non è stata stabilita. Perciò il prodotto deve essere usato in gravidanza solo in caso di effettiva necessità. Nessun potenziale embriotossico o teratogeno dovuto a chetotifene si è manifestato nel ratto o nel coniglio. Nel ratto maschio trattato per 10 settimane (durata maggiore di un ciclo spermatogenico completo) prima dell'accoppiamento, la dose tollerata di 10 mg/kg/die non ha influenzato la fertilità. Nel ratto femmina la fertilità, lo sviluppo prenatale, la gravidanza, l'allattamento della nidata non sono stati influenzati dal trattamento con chetotifene a dosi orali fino a 50 mg/kg/die, sebbene una tossicità non specifica per le femmine gravide sia stata osservata a dosi >10 mg/kg. Solo a queste dosi si sono riscontrate diminuzioni nella sopravvivenza di nati e nell'incremento del peso corporeo durante i primi giorni dello sviluppo post-natale alla dose più alta di 50 mg/kg/die”.

Acrivastina – R06AX18

Disponibile in Italia dal 1995.

Studi di coorte prospettici senza controlli

➔ *Wilton et al (1998): 22 nati sani esposti nel 1° trimestre.*

Scheda tecnica: “il prodotto è controindicato in gravidanza. La somministrazione sistemica di acrivastina negli studi sulla riproduzione in animali non ha prodotto effetti teratogeni o embriotossici e non ha alterato la fertilità”.

Mizolastina – R06AX25

Disponibile in Italia dal 1998.

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

Scheda tecnica: “Non è stata stabilita la sicurezza della mizolastina per l'impiego in gravidanza. Gli studi sperimentali nell'animale non hanno messo in evidenza effetti dannosi diretti o indiretti sullo svi-

luppo dell'embrione o del feto, sul decorso della gestazione e sullo sviluppo peri e post-natale. Tuttavia, così come ogni farmaco, l'impiego della Mizolastina dovrà essere evitato in gravidanza, soprattutto durante il 1° trimestre”.

Fexofenadina – R06AX26

Disponibile in Italia dal 1998.

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

Scheda tecnica: “non sono state osservate evidenze sulla teratogenicità nè effetti sulla fertilità maschile. Gli effetti sulla fertilità femminile e sullo sviluppo peri e post-natale sono stati osservati solo alle dosi tossiche materne. Non vi è alcuna esperienza con la fexofenadina cloridrato in donne in stato di gravidanza. Come con altri farmaci, la fexofenadina cloridrato non deve essere somministrata in gravidanza a meno che il beneficio atteso per la paziente sia maggiore di qualsiasi possibile rischio per il feto”.

Conclusioni classe R06A: Gli studi condotti sulla classe degli antistaminici o su specifiche sostanze nel 1° trimestre di gravidanza sono molto ampi (solo la revisione sistematica di Seto et al comprende circa 200.000 esposti) e non indicano un aumento del rischio di difetti congeniti. In questa chiave vanno interpretati i risultati positivi osservati da Rosa per la difenidramina e la prometazina. Se inclusi nella revisione sistematica non altererebbero il risultato finale. Ciclizina, clemastina, ciproeptadina, clorfenamina, cetirizina, difenidramina, feniramina, meclizina, orciprenalina, prometazina sono considerati farmaci di scelta in gravidanza da ADEC e/o altre organizzazioni (American College of Obstetricians and Gynecologists 2000, American College of Allergology, Asthma and Immunology 2000), FASS, WGZ. Rimane un minimo dubbio, meritevole di ulteriori studi, su una specifica associazione tra le schisi orali e la difenidramina, suggerita dallo studio di Saxen. Infine, meriterebbe di essere ripetuto uno studio sulla fibrodisplasia retrolentale nei prematuri ed uso di antistaminici nelle ultime settimane di gravidanza, l'ipotesi di Purohit per il momento dovrebbe essere utilizzata come indicazione di cautela nella prescrizione prospettiva.

R07AB – Stimolanti respiratori

Pretcamide (Crotetamide + Cropropamide) R07AB06

Disponibile in Italia dal 1948.

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.

Dimeflina – R07AB08

Disponibile in Italia dal 1974.

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

Scheda tecnica: "L'uso del prodotto è preferibilmente da evitare durante la gravidanza. Le prove di teratogenesi non hanno mostrato effetti tossici sulla gravidanza, sui feti e sulla funzione riproduttiva".

Conclusioni classe R07AB: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questo gruppo terapeutico nella gravidanza umana.

