



FARMACI IN GRAVIDANZA



A livello nazionale e internazionale, l'uso di farmaci in gravidanza risulta molto diffuso (**50%-85% delle donne**)

Le **informazioni** circa il profilo beneficio-sicurezza e i potenziali effetti teratogeni di alcuni farmaci in gravidanza sono tuttora **incerte**

L'aggiornamento delle conoscenze dei professionisti sanitari e **la comunicazione del rischio alle donne** sono aspetti complessi e poco valutati

Gli studi population-based relativi al consumo di farmaci in gravidanza in Italia sono **pochi e non recenti.**

E' generalmente accettato che il 5% di tutti i nati possa avere un difetto congenito ovvero non solo un'alterazione anatomica o strutturale, ma anche un difetto metabolico o funzionale (compreso il ritardo mentale) causato da una anomalia genetica o da un agente chimico, fisico o infettivo che agendo durante la vita prenatale determina un danno permanente alla salute del soggetto tale da necessitare un intervento medico

Nel 25% dei casi la causa è ascrivibile a fattori genetici, mentre nel 10% è riconoscibile un fattore esterno (chimico, fisico, biologico) in grado di agire direttamente sullo sviluppo embrio-fetale.

Tra i fattori esterni, i farmaci determinano all'incirca l'1% di tutti i difetti congeniti ad eziologia nota.

Un corretto uso dei farmaci nelle donne in età fertile o in gravidanza è un importante mezzo di prevenzione.

La valutazione del rischio teratogeno

Tutti i farmaci teratogeni determinano generalmente uno specifico pattern o una singola malformazione in un periodo sensibile della gestazione, con un effetto dose-dipendente.

Riconoscere l'effetto teratogeno di un farmaco è un processo complesso che deve tener conto di dati sperimentali nell'animale e dell'esperienza nell'uomo.

Il potenziale teratogeno viene inizialmente testato nell'animale da esperimento mediante studi di tossicologia riproduttiva che, a dosaggi diversi in varie epoche gestazionali, valutano gli esiti della gravidanza rispetto a controlli non trattati.

La valutazione del rischio teratogeno

Esistono differenze sostanziali tra specie animali e specie umana con suscettibilità diversa ad una stessa sostanza farmacologica.

Alcuni farmaci, vuoi per gli alti dosaggi utilizzati, vuoi per la diversa suscettibilità specie specifica, possono risultare teratogeni in alcune specie animali ma non nell'uomo (ad es: salicilati).

Gli studi animali, pur rappresentando un indispensabile punto di partenza, non risultano mai una garanzia assoluta per un utilizzo sicuro in gravidanza e solo l'esperienza nell'uomo consentirà un giudizio definitivo.

La valutazione del rischio teratogeno

L'evidenza di un rischio teratogeno per l'uomo, molto spesso parte da un singolo case-report o da un piccolo numero di casi di malformati.

Se il farmaco è utilizzato da un numero limitato di donne o determina una rara malformazione, già pochi casi di difetti congeniti possono evidenziare un effetto teratogeno. Se, invece, è utilizzato da un largo numero di pazienti, le poche segnalazioni riportate possono rappresentare quella che è la naturale incidenza di malformazioni propria della popolazione generale.

Un ulteriore fonte sono gli studi di metanalisi, molto importanti nel mettere insieme anche piccole casistiche al fine di evidenziare un qualche effetto teratogeno.



La valutazione del rischio teratogeno

Altri dati sulla sicurezza dell'uso di un farmaco possono venire da registri specifici che molte case farmaceutiche hanno aperto per la raccolta di dati prospettici o retrospettivi riguardo ad alcuni farmaci.

In vari paesi sono operanti Servizi di Informazione sui Teratogeni (Teratogen Information Services) in grado di raccogliere dati prospettici sull'utilizzo dei farmaci in gravidanza

- Pochi farmaci risultano teratogeni certi nell'uomo, e la quota dei difetti congeniti ad essi ascrivibile è certamente molto limitata.
- Il 40% delle gravidanze risulta non programmato, è indispensabile che l'uso dei farmaci sia controllato, su prescrizione specialistica, evitando al massimo la possibilità di automedicazione.
- Indicare chiaramente la durata di eventuali periodi di attesa prima del concepimento.
- La gravidanza non esclude a priori l'impiego di terapie farmacologiche potenzialmente teratogene, purchè siano effettuate nei periodi di non suscettibilità fetale.
- Ogni farmaco va utilizzato in gravidanza solo in caso di provata efficacia e necessità.
- E' prudente l'utilizzo di farmaci per i quali siano disponibili informazioni ed esperienze cliniche precedenti, in quanto ogni nuovo farmaco può essere un teratogeno.
- La donna che ha assunto inavvertitamente farmaci nelle fasi iniziali della gravidanza è opportuno che faccia riferimento ai Servizi di Informazione sui Teratogeni.

- 
- L'assunzione involontaria di farmaci nelle prime fasi di gestazione ha un grosso impatto psicologico sulla donna.
 - E' fondamentale che la donna sia informata in maniera accurata e completa, al massimo delle conoscenze scientifiche disponibili, su eventuali rischi associati ad un farmaco.
 - Un effetto teratogeno, va nei limiti del possibile, qualificato, quantificato e riportato al tipo di esposizione, all'epoca gestazionale ed alla storia clinica della paziente, considerando anche l'incidenza naturale dei difetti congeniti o la presenza di altri eventuali fattori di rischio.

CLASSIFICAZIONE FDA DEI FARMACI A RISCHIO TERATOGENO

Classe A:	studi metodologicamente validi e controllati sull'uomo non hanno dimostrato rischi per il feto nel primo trimestre di gravidanza (e non c'è evidenza di rischio nei trimestri successivi)
Classe B:	gli studi sugli animali non hanno dimostrato rischi per il feto, ma non ci sono studi metodologicamente validi e controllati nelle donne in gravidanza OPPURE gli studi sugli animali hanno rilevato una tossicità, che non è stata confermata da studi metodologicamente validi e controllati in donne al primo e ai trimestri successivi di gravidanza
Classe C:	gli studi sugli animali hanno rilevato una tossicità per il feto e non ci sono studi metodologicamente validi e controllati sull'uomo, tuttavia i potenziali benefici del farmaco potrebbero giustificare l'utilizzo nella donna in gravidanza nonostante i potenziali rischi per il feto
Classe D:	gli studi sull'uomo e i dati di farmacovigilanza hanno evidenziato un rischio per il feto, tuttavia i potenziali benefici del farmaco potrebbero giustificare l'utilizzo nella donna in gravidanza nonostante i potenziali rischi per il feto
Classe X:	gli studi sull'uomo o sugli animali hanno dimostrato l'insorgere di anomalie fetali e/o c'è evidenza di rischio per il feto dai dati di farmacovigilanza e i rischi associati all'utilizzo del farmaco in gravidanza sono chiaramente prevalenti rispetto a qualsiasi possibile beneficio.



**La classificazione ADEC (Australian Drug Evaluation Committee):
permette una valutazione del rapporto rischio/beneficio**

Presenta un'ulteriore suddivisione della classe di rischio B in base alla disponibilità dei dati sull'uomo o, in mancanza di questi, sugli animali favorendo la valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte del medico. Riporta inoltre la frequenza con cui i farmaci sono utilizzati da donne in gravidanza. Tale metodo ha permesso di indicare una gamma relativamente vasta di farmaci considerati relativamente sicuri.

Classe A:	farmaci che sono stati assunti da un ampio campione di donne in gravidanza e in età fertile senza che si sia osservato un aumento della frequenza delle malformazioni o di altri effetti tossici diretti o indiretti sul feto
Classe B1:	farmaci che sono stati assunti solo da un numero limitato di donne in gravidanza e in età fertile senza che si sia osservato un aumento della frequenza delle malformazioni o di altri effetti tossici diretti o indiretti sul feto umano. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato una maggiore incidenza di danni al feto
Classe B2:	farmaci che sono stati assunti solo da un numero limitato di donne in gravidanza e in età fertile senza che si sia osservato un aumento della frequenza delle malformazioni o di altri effetti tossici diretti o indiretti sul feto umano. Gli studi sugli animali potrebbero mancare o essere lacunosi, tuttavia i dati disponibili non mostrano una maggior frequenza di danno fetale
Classe B3:	farmaci che sono stati assunti solo da un numero limitato di donne in gravidanza e in età fertile senza che si sia osservato un aumento della frequenza delle malformazioni o di altri effetti tossici diretti o indiretti sul feto umano. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una maggiore incidenza di danni fetali, il cui significato è considerato incerto nell'uomo
Classe C:	farmaci che per le loro proprietà farmacologiche hanno causato o sono sospettati di causare effetti tossici sul feto umano o sul neonato, senza causare malformazioni. Questi effetti possono essere reversibili.
Classe D:	farmaci che hanno causato, si sospetta che abbiano causato o ci si aspetta che causino un aumento dell'incidenza delle malformazioni fetali o di danni irreversibili. Questi farmaci possono anche causare effetti farmacologici avversi
Classe X:	farmaci che presentano un rischio così elevato di causare danni permanenti al feto che NON devono essere utilizzati in gravidanza o in età fertile.



La classificazione tedesca: di meno diffuso impiego

Prevede un'ulteriore suddivisione delle 5 categorie di rischio identificate dall'FDA. Vengono così rilevate differenze riguardo le tipologie di studi disponibili, il trimestre di gravidanza e le tipologie di effetti avversi sul feto.

Gr 1	Da un ampio impiego del farmaco nell'uomo, non si sono evidenziati effetti embriotossici/teratogeni. Anche dagli studi sugli animali non sono emersi effetti embriotossici/teratogeni.
Gr 2	Da un ampio impiego del farmaco nell'uomo, non si sono evidenziati effetti embriotossici/teratogeni.
Gr 3	Da un ampio impiego del farmaco nell'uomo, non si sono evidenziati effetti embriotossici/teratogeni. Tuttavia dagli studi sugli animali sono emersi effetti embriotossici/teratogeni, che però non sembrerebbero di alcun significato per l'uomo.
Gr 4	Non ci sono dati/studi sufficientemente esaurienti sull'utilizzo del farmaco nell'uomo. Dagli studi sugli animali non sono emersi effetti embriotossici/teratogeni.
Gr 5	Non ci sono dati/studi sufficientemente esaurienti sull'utilizzo del farmaco nell'uomo.
Gr 6	Non ci sono dati/studi sufficientemente esaurienti sull'utilizzo del farmaco nell'uomo. Gli studi sugli animali evidenziano effetti embriotossici/teratogeni.
Gr 7	C'è rischio di embriotossicità/teratogenicità per l'assunzione del farmaco durante il primo trimestre
Gr 8	C'è rischio di tossicità fetale per l'assunzione del farmaco durante il secondo e il terzo trimestre
Gr 9	C'è il rischio che il farmaco causi nell'uomo tossicità o complicazioni perinatali
Gr 10	C'è il rischio che il farmaco abbia effetti ormono-specifici indesiderati per il feto umano
Gr 11	C'è il rischio che il farmaco abbia effetti mutageni/carcinogeni

Prescrizioni classificate a rischio teratogeno per trimestre di gravidanza

	1°	2°	3°
Antagonisti della Vitamina K (B01AA)	X	X	X
Amiodarone (C01BD01)	D	D	D
Sostanza ad azione sul sistema renina angiotensina (C09)		D	D
Inibitori HMG CoA reduttasi (C10AA,C10B)	X	X	X
Retinoidi per il trattamento della psoriasi (D05BB)	X	X	X
Retinoidi per il trattamento dell'acne (D10BA01)	X		
Idrossiprogesterone (G03DA03)	D	D	D
Tiamazolo (H03BB02)	D		
Tetracicline (J01AA)			D
Fluconazolo (J01AC01)	C/D		
Penicillamina e analoghi (M01CC)	D	D	D
Antiepilettici (N03AA,N03AE,N03AG)	D	D	D
Litio (N05AN01)	D	D	D

Farmaci e gravidanza

La valutazione del rischio teratogeno basata su prove di efficacia

AIFA
Agenzia Italiana del Farmaco

Ministero della Salute



Con L. 104 - Link Utili - Portale AIFA

AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco

FARMACI E GRAVIDANZA

Home | Il Progetto | Consultazione | Patologie e farmaci | Da sapere

Nome

CERCA PRINCIPIO ATTIVO

Selezione il principio attivo

[Lista principi attivi](#)

CERCA PATOLOGIA OPERATORE SANITARIO

Selezione la patologia

[Lista patologie operatori sanitari](#)

Ritodrina

Beta-adrenergico somministrato nel trattamento dell'ipercostitilità uterina e nella prevenzione del parto prematuro attraverso la placenta raggiungendo una concentrazione simile a quella placentare materna. Ha una emivita di eliminazione di 60-136 minuti. Può determinare alterazioni metaboliche (glucosio, insulina), della funzione cardiaca (tra cui tachicardia), ipertensione, edema polmonare, alterazioni dermatologiche, leucopenia, agranulocitosi.

Gravidanza:
1° Trimestre
Non vi sono studi esaurienti sugli effetti dell'uso di Ritodrina durante il primo trimestre di gravidanza.
E' consigliata la somministrazione dopo la 20ª settimana di gravidanza in quanto studi su animali hanno evidenziato effetti teratogeni.

2°-3° Trimestre
E' segnalato un caso di alterata funzionalità renale in un neonato esposto a Ritodrina durante la gravidanza (tra la 25ª e 27ªq).

Nel nati esposti a Ritodrina a termine di gravidanza sono segnalate bradicardia, tachicardia sopraventricolare fetale, ipoglicemia neonatale, ipotensione, ipocalcemia e distress respiratorio neonatale, in particolare se il farmaco è associato ad altre sostanze beta-adrenergiche.

Allattamento:
Non vi sono dati sugli effetti sul neonato dell'assunzione materna di Ritodrina in corso di allattamento al seno.

Revisione scientifica: lunedì, 20 Febbraio, 2013

Patologie associate:
Minaccia d'aborto
Parto pre-termine
Rottura prematura delle membrane amnioticali (PROM)

LA CAMPAGNA DI COMUNICAZIONE

RICORDATI NEL TERZO TRIMESTRE
Per TE e per ME, Mamma.

La campagna
Scopri il tuo ruolo

BANCA DATI FARMACI

Segnalazioni reazioni avverse

per gli Operatori Sanitari

per la gravidanza

f t g+ + YouTube

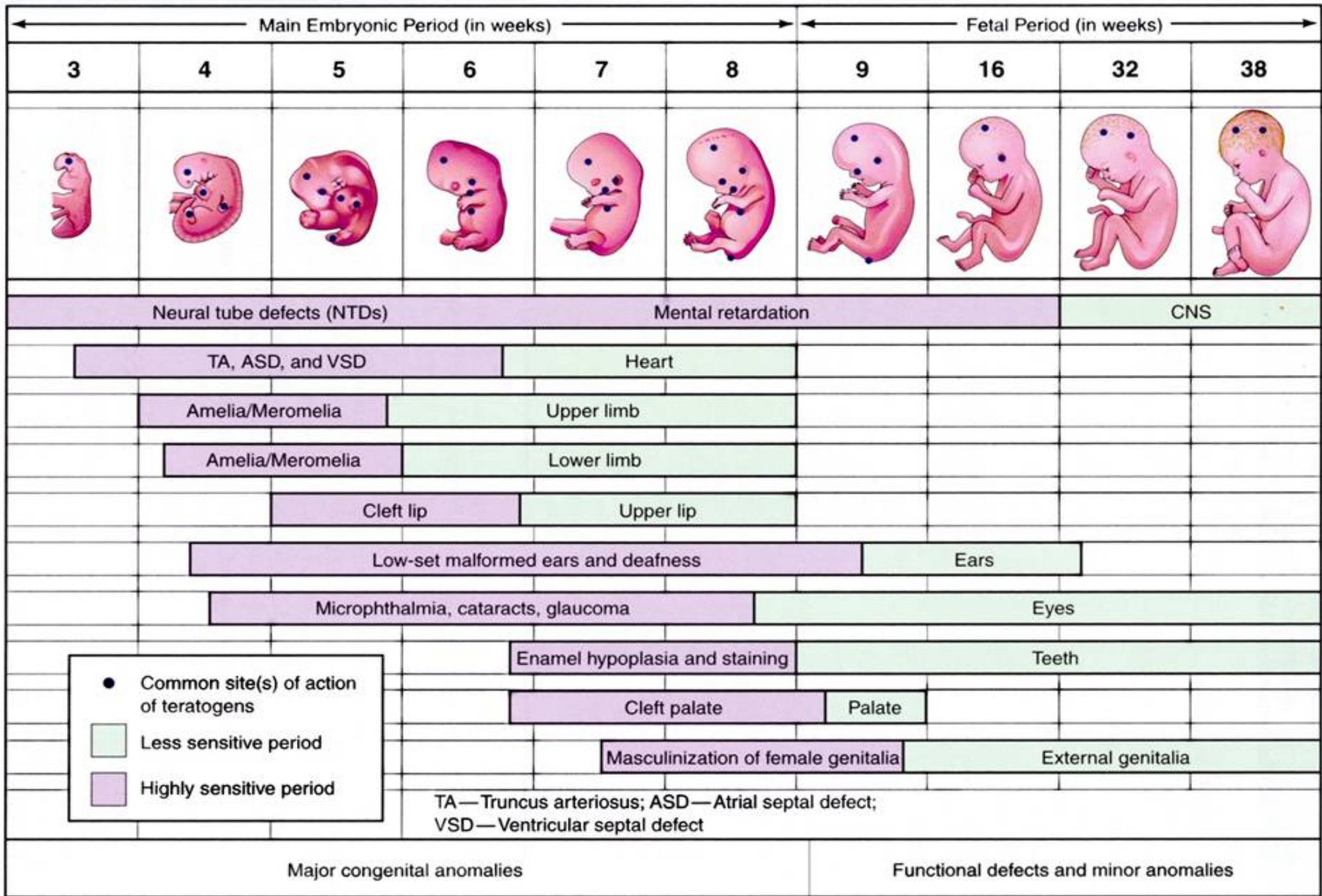
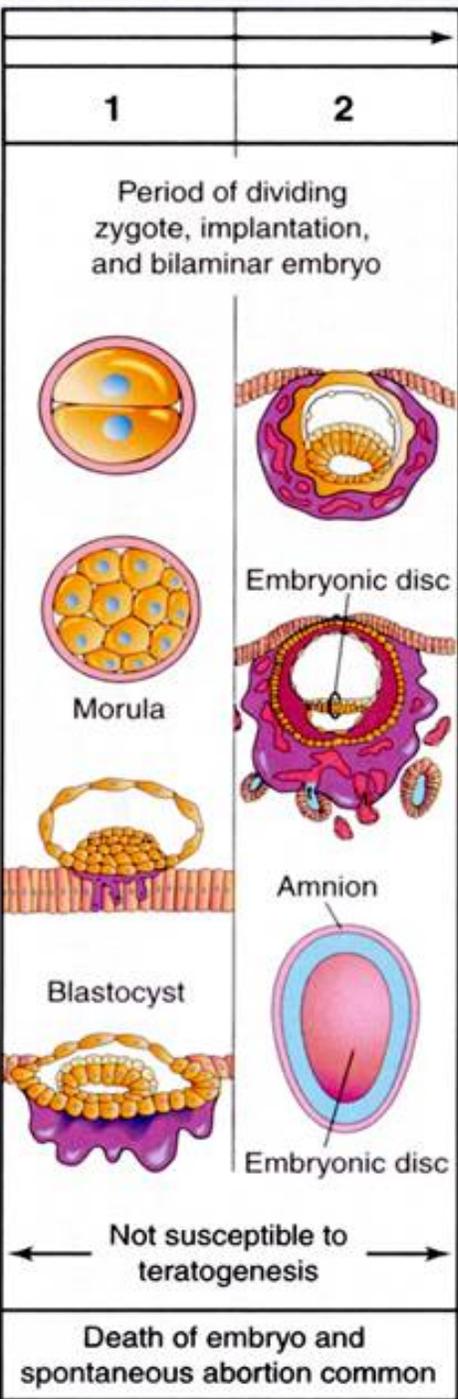


Tabella 9-1 • Farmaci che dovrebbero essere evitati in gravidanza a causa della provata o fortemente sospettata teratogenicità*

Farmaco	Effetto teratogeno
Farmaci antitumorali/immunosoppressivi Ciclofosfamide Metotrexato	Malformazione del SNC, cancro secondario Malformazioni del SNC e degli arti
Farmaci antiepilettici Carbamazepina Acido Valproico Fenitoina	Difetti del tubo neurale Difetti del tubo neurale Ritardo della crescita, difetti del SNC
Ormoni sessuali Androgeni (per es., danazolo) dietilstilbestrolo	Mascolinizzazione di feto femmina Carcinoma vaginale della prole femminile
Altri farmaci Alcool Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina Farmaci anti-tiroidei (propiltiouracile, metimazolo) Farmaci antiinfiammatori non steroidei Litio Sulfonilurea o farmaci ipoglicemizzanti orali (per es., tolbutamide) Derivati della vitamina A (isotretinoina, etretinato, megadosi di vitamina A) Tetracicline Talidomide Warfarin	Sindrome alcolica fetale, mortalità perinatale, aborto spontaneo, basso peso alla nascita, ritardo mentale Insufficienza renale, disgenesia tubulare renale, ipoplasia cranica (da esposizione nel secondo e terzo trimestre) Gozzo ed ipotiroidismo Chiusura prematura del dotto arterioso Anomalia di Ebstein (difetti cardiaci) Ipoglicemia neonatale Difetti multipli (SNC, craniofaciale, cardiovascolare, altri) Anomalie dei denti e delle ossa Arti corti, difetti degli organi interni Difetti scheletrici e del SNC

SNC = sistema nervoso centrale

•L'assenza di un farmaco da questa tabella non significa che il farmaco non è teratogeno; significa solo che la teratogenicità non è stata provata. Per molti teratogeni documentati, il rischio di una anomalia congenita è solo del 10%.

Tabella 2. I farmaci teratogeni noti nell'uomo.

Farmaco (o classe di farmaci)

ACE inibitori

Acido valproico

Aminoglicosidi

Aminopterina e derivati

Benzodiazepine

Busulfan

Carbamazepina

Ciclofosfamide

Cumarinici

Dietilstilbestrolo

Difenilidantoina

Ergotamina (alte dosi)

FANS

Ormoni ad attività androgenica

Iodio e Iodio ¹³¹

Litio

Metimazolo

Misoprostol

Penicillamina

Retinoidi (isotretinoina ed etretinato)

Talidomide

Anomalie associate più frequenti

Danno renale, difetti di ossificazione, oligoidramnios, ritardo di crescita intrauterino (III trimestre)

Difetti del tubo neurale (1-2% di incidenza)

Difetti della funzione uditiva

Difetti cranio-facciali, degli arti e del sistema nervoso centrale

Sindrome da astinenza neonatale, apnea, ipotonia ipotermia (in seguito ad esposizioni pre-partum)

Difetti craniofacciali, cardiaci e degli organi interni, ritardo di crescita intrauterino

Difetti del tubo neurale (incidenza <1%)

Abortività, labiopalatoschisi, difetti oculari

Ipoplasia nasale, condrodiplosia puntata, difetti delle ossa, facciali e del sistema nervoso centrale (fino al 10% di incidenza per esposizioni nel I trimestre)

Carcinoma a cellule chiare della vagina, adenocarcinoma della cervice

Dismorfismi facciali, anomalie scheletriche, microcefalia, labiopalatoschisi (5-10% di incidenza)

Difetti del tubo neurale, atresia intestinale

Oligoidramnios, chiusura precoce del dotto di Botallo, emorragia, enterocolite necrotizzante (III trimestre)

Virilizzazione dei genitali esterni dei feti di sesso femminile

Gozzo, ipotiroidismo. Per la radioterapia rischio abortività, di malformazioni, di ablazione tiroidea fetale, ritardo mentale e leucemie.

Difetti cardiaci (incidenza <1%)

Difetti della cute dello scalpo (1-5% di incidenza), sindrome comprendente: craniosinostosi, ipospadia, difetti cardiaci, atresia coanale, spina bifida ed atresia esofagea.

Agenesia degli arti, difetti del cranio, sindrome di Moebius, abortività

Cutis laxa, lassità delle articolazioni, ernia inguinale (incidenza <1%)

Difetti craniofacciali, cardiaci, degli arti e del sistema nervoso centrale, abortività. Per l'isotretinoina 18% di rischio di malformazioni e 40% di abortività

Difetti cardiaci, oculari, renali, gastrointestinali, degli arti, sordità (rischio del 20% per esposizioni tra il 34° ed il 50° giorno di gestazione)

Tabella 9-3 • Farmaci controindicati durante l'allattamento al seno

Sostanze Controllate

Anfetamina
Cocaina
Eroina
Marijuana
Fenciclidina

Agenti Antitumorali/immunosoppressivi

Ciclofosfamide
Ciclosporina
Doxorubicina
Metotrexato

Altri

Bromocriptina
Ergotamina
Litio
Nicotina

Tabella 9-4 • Farmaci di scelta per donne che allattano*

Categoria di farmaci	Farmaci e gruppi di farmaci di scelta	Commenti
Farmaci analgesici	Paracetamolo, ibuprofene, flurbiprofene, ketorolac, acido mefenamico, sumatriptano, morfina	Il sumatriptano può essere dato per lemicrania. La morfina può essere data nel dolore severo.
Farmaci anticoagulanti	Warfarin, acenocumarolo, eparina (non frazionata ed a basso peso molecolare)	Tra i neonati allattati al seno le cui madri stavano prendendo warfarin, il farmaco non era rilevabile nel plasma ed il tempo di sanguinamento non era influenzato.
Farmaci antidepressivi	Sertralina, antidepressivi triciclici	Altri depressivi, come la fluoxetina, dovrebbero essere dati con cautela
Farmaci antiepilettici	Carbamazepina, fenitoina, acido valproico	Il livello stimato per l'esposizione a questi farmaci dei neonati è meno del 10% della dose terapeutica standardizzata sul peso.
Antistaminici (bloccanti del recettore H1)	Loratadina	Possono essere dati altri antistaminici, ma mancano dati sulla concentrazione di questi farmaci nel latte.
Farmaci antimicrobici	Penicilline, cefalosporine, aminoglicosidi, macrolidi	Evita cloramfenicolo e tetracicline
Antagonisti beta-adrenergici	Labetalolo, propranololo	Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ed i calcio-antagonisti sono considerati sicuri
Farmaci endocrini	Propiltiouracile, insulina, levotiroxina	Il livello stimato di esposizione al propiltiouracile in neonati allattati al seno è meno dell'1% della dose terapeutica standardizzata sul peso; la funzione tiroidea del neonato non è influenzata.
Glucocorticoidi	Prednisolone e prednisone	La quantità di prednisolone che un neonato può ingerire dal latte materno è minore dello 0,1% della dose terapeutica standardizzata sul peso.

*Questo elenco non è esaustivo. Casi di overdose di questi farmaci devono essere valutati su base individuale. Adattata da Shinya I: Drug Therapy for breast-feeding women. N Engl J Med 343:118-126, 2000.