

SICUREZZA DEI FARMACI PER USO DERMATOLOGICO IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

A cura della Dott.ssa Antonia Manti

Ad oggi, abbiamo dati limitati sulla sicurezza dell'uso dei farmaci usati per problemi dermatologici in gravidanza. I farmaci topici sono poco assorbiti a livello sistemico, pertanto, sono considerati più sicuri degli agenti orali o parenterali e sembrano avere meno probabilità di danneggiare il feto. Tuttavia, il loro profilo di sicurezza deve essere valutato con cautela, poiché i dati disponibili sono limitati. A tal proposito l'American Academy of Dermatology ha stilato una guida dove sono elencate le varie opzioni di trattamento e il rischio relativo ai farmaci dermatologici assunti in gravidanza e allattamento (1,2).

FARMACI TOPICI

Numerosi studi su vasta scala e una revisione Cochrane non hanno mostrato un aumento del rischio di malformazioni, tra cui palatoschisi orale o parto prematuro con l'uso di corticosteroidi topici (3-9). D'altra parte con l'uso di potenti corticosteroidi topici durante il terzo trimestre è stata riportata deficit di crescita fetale, un caso di ipertensione iatrogena in un bambino allattato al seno dopo applicazione di questi farmaci al capezzolo (4, 6, 10, 11). I corticosteroidi sono un componente del latte materno, con una concentrazione media di 7 µg/L (12) e possono essere utilizzati in modo sicuro durante l'allattamento e l'esposizione attraverso il latte è minima (13). È consigliato l'uso, per brevi periodi, di cortisonici da lievi a moderati mentre gli steroidi ad alta potenza non dovrebbero essere usati direttamente sul capezzolo (5). Il tacrolimus è associato a nascita prematura e a basso peso alla nascita, però può essere usato per via topica su piccole superfici visto che è scarsamente assorbito a livello sistemico (14). Invece durante l'allattamento, il tacrolimus dovrebbe essere usato con parsimonia e non direttamente sul capezzolo, perché l'assorbimento potrebbe essere significativo, mentre per via orale è controindicato (15). Negli studi su animali, il calcipotriolo un analogo della vitamina D, ha provocato un'aumentata incidenza di anomalie scheletriche, tra cui l'ossificazione incompleta delle ossa pubiche e delle falangi anteriori. Generalmente, la ipervitaminosi da vitamina D deve essere evitata in gravidanza (16). La vitamina D è un componente normale del latte materno, una esposizione eccessiva potrebbe causare una D-ipervitaminosi, ma è compatibile con l'allattamento (17).

FARMACI PER LA PSORIASI

Il metotressato è teratogeno ed è associato ad aborto e numerose malformazioni congenite, quali ritardo dello sviluppo e anomalie craniofacciali, degli arti, cardiopolmonari e gastrointestinali (18). È inoltre controindicato in allattamento (19). Per quanto riguarda la ciclosporina, la maggior parte dei dati disponibili proviene da pazienti sottoposti a trapianto, a cui vengono generalmente somministrate dosi più elevate (8-10 mg/kg/die) rispetto ai pazienti dermatologici. La ciclosporina non è teratogena, ma c'è il rischio di parto prematuro e basso peso alla nascita (20). Inoltre non sono stati riportati effetti a lungo termine sullo sviluppo neurologico in bambini nati da madri in terapia con ciclosporina e, (21,22,23). Inoltre, in 7 bambini che allattavano da madri che assumevano ciclosporina, non è stato osservato alcun effetto nefrotossico dopo monitoraggio della creatinina (24). Nonostante queste evidenze, l'American Academy of Pediatrics (AAP) raccomanda di evitare l'assunzione del farmaco durante l'allattamento (25-29). Nei casi in cui la madre che assume ciclosporina scelga di allattare, il bambino deve essere monitorato per i sintomi di tossicità da ciclosporina, come edema, tremore, irsutismo, ipertensione e convulsioni.

Per quanto riguarda gli inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), come infliximab, etanercept e adalimumab, i dati indicano che il loro uso è sicuro durante la gravidanza e non sono stati riportati casi di malformazioni, anche se vi è un aumento del tasso di aborto spontaneo se etanercept viene utilizzato durante il primo trimestre di gravidanza (30). I dati sono estremamente limitati per adalimumab e per ustekinumab, inibitore dell'interleuchina-12/23. Negli studi condotti su animali non sono stati riportati casi di tossicità fetali o infantili, ma ci sono state segnalazioni di aborti spontanei con entrambi (31,32, 33). I farmaci biologici sono probabilmente compatibili durante l'allattamento (35,36).

FARMACI SISTEMICI

Tra gli antinfiammatori, il prednisone è la scelta preferita in gravidanza perché gli enzimi placentari limitano il passaggio all'embrione (37). Il prednisone può causare parto prematuro, ritardo della crescita intrauterina, diabete gestazionale, ipertensione, preeclampsia ed eclampsia, quindi molti medici raccomandano l'uso prolungato limitato a dosi a 7.5 mg/die e comunque non superiori a 20 mg/die (38). La letteratura pubblicata non riporta effetti avversi nei bambini che allattano al seno, sebbene questi studi includano dosi materne modeste (tra 5-10 mg al giorno) (39,40). Nel tentativo di ridurre al minimo l'esposizione ed evitare livelli di picco che si verificano 1 ora dopo l'ingestione, si consiglia alle madri di aspettare 4 ore dopo l'assunzione del farmaco per allattare al seno (41).

L'idrossiclorochina (HCQ) è considerata una terapia di prima linea per le donne incinte con lupus attivo e gli studi pubblicati non hanno riscontrato aumento del rischio di anomalie congenite, neurologiche o uditive

(42-45). Sebbene gli adulti debbano essere monitorati per tossicità retinica con uso a lungo termine di HCQ, la letteratura non ha suggerito un rischio simile nei feti (46-48). Inoltre con l'utilizzo di HCQ durante la gravidanza sono stati riportati anche altri effetti benefici come la riduzione del rischio di lupus neonatale e la protezione contro l'osteoporosi materna (42). Le recensioni pubblicate continuano a supportare la sicurezza dell'HCQ durante la gravidanza (42,45). Mentre la HCQ è considerata una terapia di prima linea per le donne incinte con lupus attivo, non è chiaro il suo utilizzo durante l'allattamento, infatti mentre le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 1988 specificano che le donne che usano il farmaco per le malattie del tessuto connettivo dovrebbero evitare l'allattamento al seno, le più recenti linee guida AAP del 1992 lo considerano sicuro durante l'allattamento (49).

Il Micofenolato Mofetile (MMF) aumenta il rischio di aborto spontaneo nel primo trimestre di gravidanza, labio/palatoschisi, anomalie cardiache, renali, oculari e del sistema nervoso centrale (51,52,53). MMF quindi non deve essere assunto durante la gravidanza e le donne devono usare un contraccettivo fino a 6 settimane dopo l'interruzione della terapia (54).

I principali rischi associati all'uso di azatioprina durante la gravidanza sono il parto prematuro e basso peso alla nascita, e raramente tossicità ematologiche, inoltre rischio di difetti del setto atriale o ventricolare (55). Mentre le raccomandazioni più vecchie, come ad esempio il rapporto del 1988 dell'OMS Group intitolato *Drugs and Human Lactation* consigliano di evitare l'allattamento al seno per le pazienti che assumono azatioprina, i dati degli ultimi 25 anni suggeriscono che l'azatioprina possa essere compatibile con l'allattamento al seno. Si consiglia di attendere 4 ore dopo aver assunto il farmaco poiché la maggior parte dell'esposizione avviene entro questo termine (56).

Rituximab è stato associato ad un aumentato rischio di anomalie ematologiche neonatali, soprattutto durante il terzo trimestre di gravidanza. Alle donne dovrebbe essere consigliato di evitare la gravidanza per almeno 12 mesi dopo l'esposizione al rituximab (57). Rituximab, viene regolarmente escreto nel latte. Sebbene la biodisponibilità orale sia probabilmente trascurabile, potrebbe avere un effetto negativo sul tratto gastrointestinale in via di sviluppo del bambino. Deve essere evitato durante l'allattamento (57).

ANTISTAMINICI

Dagli studi condotti su donne in gravidanza che assumevano antistaminici di prima generazione non è emerso un aumento del rischio teratogeno. La difenidramina è stata associata ad un aumentato rischio di palatoschisi in 1 studio, ma ciò non è stato confermato in studi successivi (58). Sia la clorfeniramina che la difenidramina sono considerate sicure durante il primo trimestre di gravidanza, invece l'esposizione a idrossizina durante il primo trimestre è stata collegata a un rischio leggermente aumentato (5.8%) di anomalie congenite (59).

Il sovradosaggio e l'uso endovenoso di antistaminici possono stimolare le contrazioni uterine e aumentare il rischio di ipossia fetale (60). I sintomi da astinenza da antistaminici (tremori, irritabilità, scarsa alimentazione, e diarrea) sono stati riportati nei neonati fino a 4 settimane dopo la nascita (61). Per quanto riguarda gli antistaminici di prima generazione essi presentano effetti sedativi a causa della loro capacità di attraversare facilmente la barriera emato-encefalica. Esiste il rischio teorico che gli effetti sedativi possano aumentare il rischio di sindrome della morte improvvisa del lattante, ma la letteratura pubblicata in merito non è esaustiva (39). Un ampio studio condotto sui bambini allattati al seno da madri che assumevano clorfeniramina e difenidramina ha riportato irritabilità e sonnolenza, ma senza altri importanti effetti avversi (41). Un altro studio ha esaminato donne che assumevano antistaminici per allergie stagionali durante l'allattamento e ha rilevato che il 22.6% delle madri ha riferito irritabilità percepita, sonnolenza o diminuzione del sonno nei loro neonati, ma nessuno ha richiesto cure mediche (62). Gli antistaminici di seconda generazione non attraversano facilmente la barriera emato-encefalica e quindi non inducono effetti sedativi centrali. Tuttavia, per le gestanti che assumono alte dosi di questi farmaci e che presentano eccessiva irritabilità, nervosismo, sonnolenza dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento (27).

ANTIBIOTICI

Le penicilline e tutte le cefalosporine possono essere utilizzate in gravidanza. Uno studio ha rivelato 317 (3.7%) malformazioni in 8538 neonati esposti a amoxicillina (363 attesi), 27 (3.7%) in 722 esposti a cefadrossile (30 attesi) e 176 (4.9%) in 3613 esposti a cefalexina (154 attesi) (17). Per quanto riguarda l'uso di amoxicillina per acne grave e rosaceae, cefadrossile per acne vulgaris grave potrebbe essere necessario aggiustare la dose poiché l'eliminazione è più rapida in gravidanza (63). Sia le penicilline che le cefalosporine possono essere tranquillamente utilizzate durante l'allattamento (17), e si è visto che le loro concentrazioni nel latte materno sono <1% (64, 65).

I macrolidi, come l'eritromicina, l'azitromicina e la claritromicina sono considerati compatibili con la gravidanza. Uno studio ha riportato un aumento dei difetti del setto atriale e ventricolare (1.8%) e della stenosi pilorica (0.2%), ma questi rischi non sono ancora ben documentati (66). Eritromicina, azitromicina e claritromicina si ritrovano nel latte materno a concentrazioni minime, tutti e 3 i farmaci sono considerati compatibili con l'allattamento (67, 68). Due studi hanno indicato una possibile associazione tra l'uso di eritromicina durante l'allattamento e un aumento del rischio di stenosi ipertrofica del piloro (69, 70), tuttavia, uno studio di follow-up non è riuscito a trovare alcuna conferma di questo rischio (71). In seguito a queste evidenze l'AAP e l'OMS raccomandano l'uso dell'eritromicina per brevi periodi (17). Questa classe di antibiotici non ha mostrato alcun effetto avverso nei bambini esposti attraverso l'allattamento al seno (71).

La clindamicina è compatibile con la gravidanza e non è stato dimostrato che aumenti il rischio di malformazione, tuttavia può causare colite pseudomembranosa perché favorisce l'infezione da parte di Clostridium Difficile dopo uso orale e intravaginale (72), la clindamicina si ritrova nel latte materno in piccole concentrazioni ed è considerata sicura per l'allattamento dall'AAP (73). E' stato riportato un case report che descrive feci sanguinolente in un bambino esposto a clindamicina attraverso il latte materno, tuttavia la madre stava assumendo diversi antibiotici contemporaneamente, quindi l'associazione non è stata considerata certa (74).

La rifampicina non è associata ad un aumentato rischio di malformazioni ed è il trattamento di scelta per la tubercolosi in gravidanza. Ai bambini nati da madri che hanno assunto rifampicina nell'ultimo trimestre di gravidanza va somministrata la vitamina K per profilassi la fine di evitare emorragie (75). I bambini allattati al seno da madri che assumono rifampicina ingeriscono lo 0.05% della dose giornaliera materna (77) pertanto può essere considerata sicura durante l'allattamento (78).

Sulfamidici e trimetoprim aumentano entrambi il rischio di palatoschisi nei ratti a dosi molto alte, un effetto non riportato dagli studi sull'uomo, ma la combinazione tra questi due farmaci aumenta il rischio di aborto spontaneo, difetti cardiovascolari, parto prematuro e basso peso alla nascita (79, 80). L'AAP classifica i sulfamidici come sicuri durante l'allattamento, ma dovrebbero essere evitati nei neonati prematuri o nei neonati con iperbilirubinemia o carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (81).

I chinoloni dovrebbero essere riservati solo a infezioni complicate. Esperimenti su animali indicano che i chinoloni possono danneggiare la cartilagine fetale, ma non sono associati ad un aumentato rischio di malformazioni o di difetti muscolo-scheletrici negli esseri umani (82). Ofloxacina, levofloxacina e norfloxacina, mostrano concentrazioni più basse nel latte materno rispetto alla ciprofloxacina (84).

Le tetracicline sono controindicate dopo la quindicesima settimana di gestazione a causa del rischio della colorazione marrone dei denti decidui e dell'inibizione della crescita ossea. L'esposizione involontaria del primo trimestre è comune e non è stata associata a malformazioni congenite. Esistono possibili associazioni con l'ernia inguinale, l'ipospadia e l'ipoplasia degli arti, ma non sono stati identificati modelli definitivi di malformazioni (85). La letteratura pubblicata non mostra un'associazione tra esposizione attraverso l'allattamento al seno e un impatto negativo sulla crescita dei denti o delle ossa. Gli studi mostrano che la concentrazione nel latte è bassa e la biodisponibilità nel latte è limitata a causa della chelazione del calcio (86, 87). Gli studi non mostrano alcuna reazione avversa per i bambini esposti durante l'allattamento a breve termine (88). L'AAP e l'OMS considerano le tetracicline compatibili con l'allattamento, ma il farmaco non deve essere usato per > 3 settimane perché se assunto per un periodo prolungato, l'assorbimento anche di piccole quantità per un periodo prolungato potrebbe causare colorazione dentale (38).

ANTIFUNGINI

L'esposizione al primo trimestre di fluconazolo, ketoconazolo e itraconazolo aumenta il rischio di difetti cardiovascolari, scheletrici, craniofacciali e dello sviluppo neurologico (89-92). I pediatri usano frequentemente il fluconazolo nelle popolazioni neonatali dove si è dimostrato sicuro (93). Alte concentrazioni di fluconazolo si trovano nel latte materno, circa il 16% della dose materna, ma l'esposizione rimane molto al di sotto delle dosi endovenose standard somministrate ai neonati (94). Nessuna reazione avversa è stata osservata quando somministrato a neonati prematuri per 6 settimane; l'esposizione nel latte è quindi considerata sicura (95). Il ketoconazolo e l'itraconazolo richiedono ambienti acidi per l'assorbimento e poiché il latte è alcalino, vengono entrambi poco assorbiti nel latte (96).

Nella tabella sottostante sono riportate le reazioni avverse riportate con i farmaci dermatologici utilizzati durante la gravidanza e l'allattamento che vanno utilizzati solo sotto monitoraggio e in condizioni di necessità. **In conclusione**, sono necessari ulteriori studi che testino la sicurezza dei farmaci dermatologici sia topici che sistemici in gravidanza e allattamento.

Tabella. Reazioni avverse dei farmaci dermatologici in gravidanza e allattamento

PRINCIPIO ATTIVO	REAZIONI AVVERSE OSSERVATE	
	GRAVIDANZA	ALLATTAMENTO
FARMACI TOPICI		
Corticosteroidi	Malformazioni, palatoschisi, parto prematuro	Nessuna
Tacrolimus	Parto prematuro e basso peso alla nascita	Controindicato
Calcipotriolo	Anomalie scheletriche	Nessuna
FARMACI PER LA PSORIASI		
Metotressato	Teratogeno	Controindicato
Ciclosporina	Parto prematuro e basso peso alla nascita	Controindicato
Inibitori TNF- α	Aumento aborto spontaneo con uso di etanercept nel primo trimestre	Nessuna
FARMACI SISTEMICI		
Prednisone	Parto prematuro, diabete gestazionale, ritardo crescita intrauterina	Nessuna
Idrossiclorochina	Nessuna	Nessuna
Micofenolato Mofetile	Aumento rischio di aborto spontaneo nel primo trimestre, anomalie cardiache, renali, oculari	Controindicato
Azatioprina	Parto prematuro e basso peso alla nascita	Nessuna

Farmaci per uso dermatologico in gravidanza

Rituximab	Anomalie ematologiche	Controindicato
ANTISTAMINICI		
Prima generazione	Aumentato rischio di anomalie congenite e di ipossia fetale	Irritabilità e sonnolenza
Seconda generazione	Irritabilità, nervosismo e sonnolenza	Nessuna
ANTIBIOTICI		
Penicilline e Cefalosporine	Nessuna	Nessuna
Macrolidi	Nessuna	Nessuna
Clindamicina	Colite pseudomembranosa	Nessuna
Rifampicina	Nessuna	Nessuna
Sulfamidici e trimetopim	Aumento rischio di aborto spontaneo, difetti cardiovascolari, parto prematuro e basso peso alla nascita	Nessuna, da evitare nei neonati prematuri e in quelli con carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi
Chinoloni	Rischio di malformazioni della cartilagine	Da usare con cautela
Tetracicline	Controindicate dopo la 15° settimana di gestazione per rischio della colorazione marrone dei denti decidui e dell'inibizione della crescita ossea	Controindicate per periodi prolungati per il rischio della colorazione marrone dei denti in seguito ad assorbimento del farmaco
ANTIFUNGINI		
Fluconazolo, Ketoconazolo e Itraconazolo	Difetti cardiovascolari, scheletrici, craniofacciali e dello sviluppo neurologico	Nessuna

BIBLIOGRAFIA

- 1) Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2014Mar;
- 2) Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation. *J Am Acad Dermatol.* 2014Mar;
- 3) Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007;
- 4) Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ* 2011;
- 5) Chi CC, Mayon-White RT, Wojnarowska FT. Safety of topical corticosteroids in pregnancy: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol* 2011;
- 6) Chi CC, Lee CW, Wojnarowska F, Kirtschig G. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007346;
- 7) Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology* 1997;
- 8) Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P, et al. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;
- 9) Mygind H, Thulstrup AM, Pedersen L, Larsen H. Risk of intrauterine growth retardation, malformations and other birth outcomes in children after topical use of corticosteroid in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;
- 10) Mahe A, Perret JL, Ly F, Fall F, Rault JP, Dumont A. The cosmetic use of skin-lightening products during pregnancy in Dakar, Senegal: a common and potentially hazardous practice. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;
- 11) De Stefano P, Bongo IG, Borgna-Pignatti C, Severi F. Factitious hypertension with mineralocorticoid excess in infant. *Helv Paediatr Acta* 1983;
- 12) Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007;
- 13) Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ* 2011;
- 14) Schaefer C, Peters PWJ, Miller RK. *Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment.* 2nd ed. Boston: Elsevier Academic Press; 2007;
- 15) Gouraud A, Bernard N, Millaret A, Bruel M, Paret N, Descotes J, et al. Follow-up of tacrolimus breastfed babies. *Transplantation* 2012;
- 16) C. Schaefer, P.W.J. Peters, R.K. Miller *Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment* (2nd ed.), Elsevier Academic Press, Boston (2007);
- 17) G.G. Briggs, R.K. Freeman, S.J. Yaffe *Drugs in pregnancy and lactation* (8th ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (PA) (2008);
- 18) C. Nguyen, A.J. Duhl, C.S. Escallon, K.J. Blakemore Multiple anomalies in a fetus exposed to low-dose methotrexate in the first trimester *Obstet Gynecol*, 99 (2002), pp. 599-602;
- 19) D.G. Johns, L.D. Rutherford, P.C. Leighton, C.L. Vogel Secretion of methotrexate into human milk *Am J Obstet Gynecol*, 112 (1972), pp. 978-980;
- 20) Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Gulati R, McGrory CH, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2005:69-83;
- 21) Nulman I, Sgro M, Barrera M, Chitayat D, Cairney J, Koren G. Long-term neurodevelopment of children exposed in utero to ciclosporin after maternal renal transplant. *Paediatr Drugs* 2010;12:113-22;
- 22) Cochat P, Decramer S, Robert-Gnansia E, Dubourg L, Audra P. Renal outcome of children exposed to cyclosporine in utero. *Transplant Proc* 2004;36(2 Suppl):208S-10S;
- 23) Shaheen FA, al-Sulaiman MH, al-Khader AA. Long-term nephrotoxicity after exposure to cyclosporine in utero. *Transplantation* 1993;56:224-5;
- 24) Nyberg G, Haljamae U, Frisenette-Fich C, Wennergren M, Kjellmer I. Breast-feeding during treatment with cyclosporine. *Transplantation* 1998;65:253-5;
- 25) Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, Sauve RS, Woolgar MJ, Taddio A, et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 2003;75:2144-6;
- 26) Thiru Y, Bateman DN, Coulthard MG. Successful breast feeding while mother was taking cyclosporin. *BMJ* 1997; 315:463;
- 27) American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89;
- 28) Burrows DA, O'Neil TJ, Sorrells TL. Successful twin pregnancy after renal transplant maintained on cyclosporine A immunosuppression. *Obstet Gynecol* 1988;72(3 Pt 2):459-61;
- 29) Flechner SM, Katz AR, Rogers AJ, Van Buren C, Kahan BD. The presence of cyclosporine in body tissues and fluids during pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1985;5:60-3;

- 30) Verstappen SM, King Y, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL, BSRBR Control Centre Consortium. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:823-6;
- 31) Martin PL, Sachs C, Imai N, Tsusaki H, Oneda S, Jiao Q, et al. Development in the cynomolgus macaque following administration of ustekinumab, a human anti-IL-12/23p40 monoclonal antibody, during pregnancy and lactation. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2010;89:351-63;
- 32) Chambers C, Koren G, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. Are new agents used to treat rheumatoid arthritis safe to take during pregnancy? Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) study. *Can Fam Physician* 2007;53: 409-12;
- 33) Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Ioannides D. Spontaneous abortion during ustekinumab therapy. *J Dermatol Case Rep* 2012;6:105-7;
- 34) Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012;67: 459-77;
- 35) Kane S, Ford J, Cohen R, Wagner C. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:613-6;
- 36) Stengel JZ, Arnold HL. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol* 2008;14:3085-7;
- 37) Makol A, Wright K, Amin S. Rheumatoid arthritis and pregnancy: safety considerations in pharmacological management. *Drugs* 2011;71:1973-87;
- 38) Briggs RF GG, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 8th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins;2008;
- 39) Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1393-9;
- 40) Munoz-Flores-Thiagarajan KD, Easterling T, Davis C, Bond EF. Breast-feeding by a cyclosporine-treated mother. *Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 2):816-8;
- 41) Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr* 1985;106:1008-11;
- 42) Abarientos C, Sperber K, Shapiro DL, Aronow WS, Chao CP, Ash JY. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and its safety in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:705-14;
- 43) Garner P, Gulmezoglu AM. *Drugs for preventing malaria in pregnant women*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000169;
- 44) Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001;10:401-4;
- 45) Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20-8;
- 46) Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G. Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature. *J Rheumatol* 2011;38:2504-8;
- 47) Klinger G, Morad Y, Westall CA, Laskin C, Spitzer KA, Koren G, et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet* 2001;358:813-4;
- 48) Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006;54:3640-7;
- 49) Bennett P, Matheson I, Notarianni LJ, Kane A, Reinhardt D. In: Bennett P, editor. *Drugs and human lactation*. New York:Elsevier; 1988. pp. 219-20;
- 50) Nosten F, McGready R, d'Alessandro U, Bonell A, Verhoeff F, Menendez C, et al. Antimalarial drugs in pregnancy: a review. *Curr Drug Saf* 2006;1:1-15;
- 51) Kim M, Rostas S, Gabardi S. Mycophenolate fetal toxicity and risk evaluation and mitigation strategies. *Am J Transplant* 2013;13:1383-9;
- 52) Schoner K, Steinhard J, Figiel J, Rehder H. Severe facial clefts in acrofacial dysostosis: a consequence of prenatal exposure to mycophenolate mofetil? *Obstet Gynecol* 2008;111(2 Pt 2):483-6;
- 53) Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, Saenz P, Roma E, Poveda JL, et al. In utero exposure to mycophenolate mofetil: a characteristic phenotype? *Am J Med Genet A* 2008;146A:1-7;
- 54) Cellcept: medication guide. Washington, DC: US Food and Drug Administration. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM170919.pdf>. Accessed May 2013;
- 55) Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:881-95;
- 56) Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1209-13;
- 57) Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011;117:1499-506;

- 58) Saxen I. Letter: cleft palate and maternal diphenhydramine intake. *Lancet* 1974;1:407-8;
- 59) Kar S, Krishnan A, Preetha K, Mohankar A. A review of antihistamines used during pregnancy. *J Pharmacol Pharmacother* 2012;3:105-8;
- 60) Broussard CN, Richter JE. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:123-51;
- 61) Serreau R, Komihama M, Blanc F, Guillot F, Jacqz-Aigrain E. Neonatal seizures associated with maternal hydroxyzine hydrochloride in late pregnancy. *Reprod Toxicol* 2005;20:573-4;
- 62) Moretti ME, Liao-Chu M, Taddio A, Ito S, Koren G. Adverse events in breastfed infants exposed to antihistamines in maternal milk. *Reprod Toxicol* 1995;9:588;
- 63) Heikkila A, Erkkola R. Review of beta-lactam antibiotics in pregnancy. The need for adjustment of dosage schedules. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:49-62;
- 64) Matsuda S. Transfer of antibiotics into maternal milk. *Biol Res Pregnancy Perinatol* 1984;5:57-60.
- 65) Benyamini L, Merlob P, Stahl B, Braunstein R, Bortnik O, Bulkowstein M, et al. The safety of amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime during lactation. *Ther Drug Monit* 2005;27:499-502;
- 66) Kallen BA, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005;20:209-14;
- 67) Kelsey JJ, Moser LR, Jennings JC, Munger MA. Presence of azithromycin breast milk concentrations: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(5 Pt 1):1375-6;
- 68) Sedlmayr T, Peters F, Raasch W, Kees F. Clarithromycin, a new macrolide antibiotic. Effectiveness in puerperal infections and pharmacokinetics in breast milk [in German]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1993;53:488-91;
- 69) Stang H. Pyloric stenosis associated with erythromycin ingested through breastmilk. *Minn Med* 1986;69:669-70, 682;
- 70) Sorensen HT, Skriver MV, Pedersen L, Larsen H, Ebbesen F, Schonheyder HC. Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal postnatal use of macrolides. *Scand J Infect Dis* 2003;35:104-6;
- 71) Goldstein LH, Berlin M, Tsur L, Bortnik O, Binyamini L, Berkovitch M. The safety of macrolides during lactation. *Breastfeed Med* 2009;4:197-200;
- 72) Trexler MF, Fraser TG, Jones MP. Fulminant pseudomembranous colitis caused by clindamycin phosphate vaginal cream. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2112-3;
- 73) Smith JA, Morgan JR, Rachlis AR, Papsin FR. Clindamycin in human breast milk. *Can Med Assoc J* 1975;112:806;
- 74) Mann CF. Clindamycin and breast-feeding. *Pediatrics* 1980; 66:1030-1;
- 75) Eggermont E, Logghe N, Van De Casseye W, Casteels-Van Daele M, Jaeken J, Cossemans J, et al. Haemorrhagic disease of the newborn in the offspring of rifampicin and isoniazid treated mothers. *Acta Paediatr Belg* 1976;29:87-90;
- 76) Gupta KC, Ali MY. Failure of oral contraceptive with rifampicin. *Med J Zambia* 1980;15:23;
- 77) Vorherr H. Drug excretion in breast milk. *Postgrad Med* 1974; 56:97-104;
- 78) Snider DE Jr, Powell KE. Should women taking antituberculosis drugs breast-feed? *Arch Intern Med* 1984;144:589-90;
- 79) Yang J, Xie RH, Krewski D, Wang YJ, Walker M, Wen SW. Exposure to trimethoprim/sulfamethoxazole but not other FDA category C and D anti-infectives is associated with increased risks of preterm birth and low birth weight. *Int J Infect Dis* 2011;15:e336-41;
- 80) Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, Broedbaek K, Andersen EW, Andersen NL, et al. Trimethoprim use in early pregnancy and the risk of miscarriage: a register-based nationwide cohort study. *Epidemiol Infect* 2013;141:1749-55;
- 81) Chung AM, Reed MD, Blumer JL. Antibiotics and breast-feeding: a critical review of the literature. *Paediatr Drugs* 2002;4:817-37;
- 82) Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;84:535-8;
- 83) Gardner DK, Gabbe SG, Harter C. Simultaneous concentrations of ciprofloxacin in breast milk and in serum in mother and breast-fed infant. *Clin Pharm* 1992;11:352-4;
- 84) Giamarellou H, Kolokythas E, Petrikos G, Gazis J, Aravantinos D, Sfrikakis P. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med* 1989;87:49S-51S;
- 85) Jick H, Holmes LB, Hunter JR, Madsen S, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. *JAMA* 1981;246:343-6;
- 86) Knowles JA. Excretion of drugs in milk—a review. *J Pediatr* 1965;66:1068-82;
- 87) Gruner JM. The excretion of terramycin and tetracycline in human milk [in German]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1955;15:354-60;
- 88) Konicoff NG, Posner AC, Prigot A. Tetracycline in obstetric infections. *Antibiot Annu* 1955;3:345-8;
- 89) Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, Serafini MA, Finardi A, Caramelli L, et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1645-50;
- 90) Jick SS. Pregnancy outcomes after maternal exposure to fluconazole. *Pharmacotherapy* 1999;19:2212;

- 91) Inman W, Pearce G, Wilton L. Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis. A prescription-event monitoring study, with special reference to the outcome of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:115-8;
- 92) Sorensen HT, Nielsen GL, Olesen C, Larsen H, Steffensen FH, Schønheyder HC, et al. Risk of malformations and other outcomes in children exposed to fluconazole in utero. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:234-8;
- 93) Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD003850;
- 94) Force RW. Fluconazole concentrations in breast milk. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:235-6;
- 95) Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001; 345:1660-6;
- 96) Moretti ME, Ito S, Koren G. Disposition of maternal ketoconazole in breast milk. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1625-6.