

Benzodiazepine e allattamento materno

RICCARDO DAVANZO, CHIARA ORETTI

UO di Neonatologia e TIN, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Questa è la seconda di una serie sulla sicurezza per il lattante della somministrazione di farmaci alla madre: molto aggiornata e documentata, sicura, di riferimento. Magari, quasi sempre, potrebbe bastare anche il buon senso.

Rimandiamo al numero 8/2007 di *Medico e Bambino* per quanto riguarda la metodologia seguita nel valutare la sicurezza d'uso per il poppante dei farmaci in corso di allattamento al seno. Rispetto alle fonti bibliografiche utilizzate per valutare la sicurezza dei farmaci in corso di allattamento al seno, quella dell'AIFA, che riprendeva i contenuti del BNF (*British National Formulary*) 48 del 2004, è stata sostituita dalla fonte bibliografica originale di più recente edizione, BNF 53, del marzo 2007¹. Abbiamo inserito nella lista delle risorse anche la guida sugli psicofarmaci, recentemente elaborata dal gruppo dell'Istituto Mario Negri di Milano². Invariate le altre autorevoli fonti bibliografiche su farmaci e allattamento materno: Comitato sui Farmaci dell'Accademia Americana di Pediatria (AAP) (2001)³, la monografia di Briggs, Freeman e Yaffe (2005)⁴, il manuale di Hale (2006)⁵ e il *LactMed* di TOXNET (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>).

FARMACOCINETICA IN CORSO DI LATTAZIONE

Le benzodiazepine (BDZ) sono una classe di farmaci con azioni molteplici, derivanti dall'effetto del farmaco soprattutto a livello del sistema nervoso centrale. Sono quindi farmaci psicotropi usati come ansiolitici, antiepilettici,

BENZODIAZEPINES AND BREASTFEEDING MOTHER

(*Medico e Bambino* 2008;27:109-114)

Key words

Breastfeeding, Drugs, Lactational risk, Benzodiazepines

Summary

The safety profile of benzodiazepines during breastfeeding depends mostly on their half-life; the longer half-life, the higher risk of accumulation and possible side effects for the nursing infant. As a consequence, diazepam is contraindicated and most benzodiazepines are considered as drugs that should be taken by the nursing mother with caution.

sedativi, ipnotici, miorellassanti e come coadiuvanti nell'induzione dell'anestesia. Semplificando, possiamo affermare che tutte le benzodiazepine producono tutti gli effetti, anche se esistono differenze nell'espressione di un effetto principale tra una molecola e l'altra (selettività relativa). Così l'effetto miorellassante può essere il principale, ma comunque accompagnato da altri effetti secondari in grado minore.

Si tratta di farmaci nel complesso ben legati alle proteine del plasma, che passano poco nel latte e hanno un rapporto tra concentrazione nel latte e concentrazione nel plasma (M/P) piuttosto basso, a eccezione del quazepam e in minor misura del diazepam (*Tabella I*). Il picco ematico materno solitamente si ha entro 2 ore, e ciò permette per molte BDZ di modulare in parte l'assunzione infantile col latte materno, ritardando la poppata al seno.

Si prestano meno a questo intervento le BDZ con picco plasmatico più tardivo, fra 2 e 6 h, come estazolam, halazepam, temazepam, clonazepam, nitrazepam e prazepam.

In generale, in prima battuta, per orientarsi sulla compatibilità della singola BDZ con l'allattamento al seno risulta utile conoscerne l'emivita (breve, intermedia e di lunga durata) (*Tabella I a e I b*). Indipendentemente dalle altre caratteristiche cinetiche del farmaco, tanto più l'emivita risulta lunga tanto maggiore sarà il tempo di passaggio nel latte e l'impegno metabolico del bambino a smaltire il farmaco, con conseguente potenziale accumulo. La valutazione del rischio in corso di lattazione ne terrà quindi conto.

BDZ a emivita breve

In linea di principio sono compatibili con l'allattamento al seno. Il *midazo-*

ELEMENTI ESSENZIALI DI FARMACOCINETICA DELLE BENZODIAZEPINE

	Emivita	Picco	M/P	PB	Biodisponibilità orale
Tabella 1 a					
Benzodiazepine a breve durata d'azione					
Midazolam	2-5 h	20-50 min	0,15	97%	27-44%
Quetiapine	6 h	1,5 h	-	83%	100%
Triazolam	1,5-5,5 h	0,5-2 h	-	89%	85%
Benzodiazepine a durata d'azione intermedia					
Alprazolam	12-15 h	1-2 h	0,36	80%	88%
Bromazepam	10-25 h	1 h	-	-	-
Estazolam	10-24 h	0,5-3 h	0,08	93%	Completa
Halazepam	14 h	1-3 h	-	Alta	Completa
Lormetazepam / Lorazepam	12 h	2 h	0,15-0,26	85%	90%
Oxazepam	12 h	1-2 h	0,1-0,33	97%	97%
Temazepam	9,5-12,4 h	2-4 h	0,18	96%	90%
Benzodiazepine a lunga durata d'azione					
Clordiazepossido	5-30 h	1-4 h	-	90-98%	Completa
Clorazepate	40-50 h	1 h	-	98%	97%
Clobazam	17-31 h	1-2 h	-	90%	87%
Clonazepam	18-50 h	1-4 h	0,33	50-86%	98%
Diazepam	43 h	20-50 h	0,2-2,7	99%	100%
Flurazepam	47-100 h	0,5-1 h	-	97%	Completa
Flunitrazepam	20-30 h	2 h	-	80%	80-90%
Nitrazepam	30 h	0,5-5 h	0,27	90%	53-94%
Prazepam	30-100 h	6 h	-	>70%	Completa
Quazepam	39 h	2 h	4,18	>95%	Completa

Tabella 1 b

Analoghi delle benzodiazepine

Zopiclone*	4-5 h	1,6 h	0,51	45%	75%
Zolpidem*	2,5-5 h	1,6 h	0,13-0,18	92,5%	70%
Zoleplon*	-	-	-	-	-
Buspirone cloridrato**	2-3 h	1-2 h	-	95%	90%
Meprobamato***	6-17 h	1-3 h	2-4	15%	Completa

PB: protein binding o legame alle proteine plasmatiche espressa in percentuale.

Biodisponibilità: assorbimento intestinale dopo somministrazione orale espresso in percentuale sulla dose introdotta.

M/P: è il rapporto fra concentrazione nel latte e concentrazione nel plasma (M/P)

*Sono ipnotici non benzodiazepinici, che agiscono tuttavia sugli stessi recettori delle benzodiazepine. Se ne sconsiglia l'uso per durate di trattamento superiori alle 2 settimane.

**Si ritiene agisca a livello dei recettori della serotonina 5HT_{1A}; è un farmaco anti-ansia con modalità d'uso a breve termine

***Farmaco anti-ansia, caduto in disuso perché più pericoloso delle benzodiazepine in caso di sovradosaggio

Da voci bibliografiche 5 e 6

Tabella 1

lam (sedativo da terapia intensiva e preanestesia) viene escreto nel latte in minima quantità ed a distanza di 4 ore dall'assunzione della dose, la quota nel latte non è misurabile (<5 µg/l)⁸. Non è necessario un periodo di latenza tra l'assunzione del farmaco e l'allattamento, soprattutto se si tratta di un ciclo breve di trattamento^{9,12}.

In merito all'antipsicotico *quetiapi-*

na sono pubblicati in letteratura numerosi studi che rassicurano sul suo uso in allattamento^{13,14}. Con un dosaggio materno di 400 mg/die, la concentrazione massima ad un'ora nel latte è di 170 µg/l, e non è misurabile a distanza di 12 ore. Si calcola che il livello di esposizione del lattante al farmaco sia troppo basso per determinare significativi effetti farmacologici¹⁵.

BDZ a emivita intermedia

Sono ritenute sicure durante l'allattamento, soprattutto se somministrate ad intermittenza o per brevi periodi, a basse dosi e dopo la prima settimana di vita del bambino¹⁶. Fra queste il *lorazepam*, che alla dose materna di 2,5 mg e.v. non provoca effetti collaterali nel lattante^{17,18}.

Sul *lormetazepam*, benzodiazepina

utilizzata prevalentemente come ipnotico, non ci sono dati in letteratura che ne valutino la sicurezza in allattamento. Il suo principale metabolita è il *lorazepam*¹⁹ per cui possiamo con buon grado di approssimazione far riferimento alla letteratura di quest'ultimo farmaco.

L'*oxazepam*, metabolita a breve durata d'azione del diazepam, è un farmaco ritenuto sicuro durante l'allattamento; una mamma in trattamento con 30 mg/die ha una concentrazione del farmaco nel latte tra 24 e 30 µg/l, e il neonato ne assumerà giornalmente una minima quantità, pari a circa 1/1000 della dose materna²⁰.

BDZ a emivita lunga

Le concentrazioni di *diazepam* e del suo metabolita *desmetyldiazepam* riscontrabili nel latte materno variano rispettivamente da 7,7 a 87 ng/ml e da 19,2 a 77 ng/ml²¹. Il metabolita attivo tende ad accumularsi in corso di trattamenti protratti. Sono stati attribuiti alla presenza del *diazepam* nel latte materno letargia e difficoltà d'alimentazione^{16,22}.

Per quanto riguarda il *clonazepam*, benzodiazepina ad effetto anticonvulsivante, è segnalato in letteratura un caso di riscontro di respiro periodico, apnea e cianosi nei primi 10 giorni di vita, nel figlio di una donna in terapia anche durante la gravidanza. Normale lo sviluppo psicomotorio a 5 mesi²³. Negli altri casi descritti, non è stato rilevato alcun effetto collaterale²⁴.

Analoghi non benzodiazepinici

Il *bupirone* è un ansiolitico non benzodiazepinico, che è ritenuto incapace di dare sedazione e dipendenza; potrebbe costituire l'ansiolitico di prima scelta per la donna che allatta (anche per la sua breve emivita) ma non si hanno dati sulla sua escrezione nel latte. In letteratura è indicato che una dose materna di bupirone massimale pari a 45 mg/die produce concentrazioni non rilevabili del farmaco nel latte²⁵.

Zaleplon, *zolpidem* e *zopiclone* sono i "nuovi" ipnotici, non benzodiazepinici, che tuttavia agiscono sugli stessi recettori delle benzodiazepine. Hanno tutti e tre una breve durata d'azione, specialmente lo *zaleplon*. Non sono au-

torizzati per l'utilizzo a lungo termine; in Italia infatti le schede tecniche dei singoli prodotti ricordano che il trattamento deve essere il più breve possibile, con una durata massima di 2 settimane. In letteratura non sono riportati effetti collaterali nel lattante di madri in terapia con *zolpidem*. L'AAP considera il *zolpidem* compatibile con l'allattamento al seno³. Con un dosaggio materno di 20 mg/die si ritrovano nel latte dopo 3 ore concentrazioni dell'ordine dei microgrammi (0,76-3,88); il farmaco non è più misurabile nel latte dopo 13 ore dall'assunzione di una singola dose²⁶.

PRESCRIZIONE DELLE BDZ IN CORSO DI ALLATTAMENTO AL SENO

Per il lattante il rischio è sostanzialmente quello dell'accumulo, che dipende sia dal metabolismo del poppante (minor sicurezza nel prematuro e nel neonato) sia dalle modalità di impiego. Un uso intermittente, di breve durata (24-72 ore), implica un rischio di accumulo basso e forse del tutto trascurabile mentre l'uso prolungato, specialmente di BZD a emivita lunga (come il *diazepam*) e forse in minor misura anche a emivita intermedia (come l'*alprazolam*) comporta un rischio maggiore.

Il giudizio di sicurezza in allattamento delle BDZ evidenzia un grado notevole di discordanza fra le fonti bibliografiche (*Tabella II a, II b, II c, II d*); in generale il BNF 53 risulta tendenzialmente penalizzante, consigliando sistematicamente di evitare l'uso delle benzodiazepine in corso di allattamento. Le BDZ sono invece per lo più giudicate come "utilizzabili, ma con prudenza" dalle restanti fonti bibliografiche ed inserite coerentemente nella categoria PT (potenzialmente tossico) da Briggs, nella categoria L3 (moderatamente sicuro) da Hale o infine da parte dall'AAP tra i farmaci da usare con cautela (P).

Di seguito la lista delle patologie e delle situazioni cliniche in cui possono essere utilizzate le BDZ.

Insonnia. Nell'ansia del post-partum, se non sono efficaci tecniche neuro-

comportamentali per ridurre lo stress da privazione del sonno, sono indicati farmaci ad effetto ipnotico. Vengono solitamente prescritte basse dosi di *temazepam* o *oxazepam*²⁷ o *lormetazepam*. Questi ipnotici ad emivita intermedia sono compatibili con l'allattamento, ma a loro va comunque preferito il *triazolam* per l'emivita più breve. Da evitare invece l'uso cronico degli ipnotici a lunga emivita come *flunitrazepam* e *flurazepam*; il *nitrazepam* invece, pur essendo una BDZ a lunga emivita, ha in corso di allattamento una documentazione di sicurezza¹². Compatibili con l'allattamento al seno sono anche lo *zolpidem* e lo *zopiclone*; probabilmente per analogia anche lo *zoleplon*, di cui però la documentazione bibliografica è insufficiente.

Ansia. Negli stati d'ansia hanno profilo di sicurezza in allattamento l'*oxazepam*, l'*alprazolam* e il *lorazepam*. Va detto comunque che per l'*alprazolam* in letteratura viene segnalata irritabilità (pianto, disturbi del sonno) in figli di donne in trattamento prolungato (durante la gravidanza e l'allattamento)^{28,29}. Controindicati decisamente *diazepam* e *clonazepam*. Per la lunga emivita meglio evitare anche il *clordiazepossido*. Incerto il profilo di sicurezza del *bromazepam*, visto il caso riportato in letteratura di un bambino morto di SIDS la cui madre aveva assunto il farmaco, anche se in realtà si trattava di un lattante "a rischio"³⁰. Il *meprobamato* è scarsamente escreto nel latte umano e non sembra dare effetti negativi sul lattante³¹.

Psicosi. Da evitare il *flunitrazepam*, siccome la *quetiapina*.

Epilessia. Il *clonazepam* è compatibile con l'allattamento al seno.

Sedazione in terapia intensiva. Sicuro il *midazolam*.

CONCLUSIONI

È evidente che anche la donna in trattamento con BDZ giudicate come sicure in corso di allattamento al seno debba comunque essere informata sui

Farmacoriflessioni

VALUTAZIONE DI SICUREZZA IN ALLATTAMENTO DELLE BENZODIAZEPINE SECONDO ALCUNE SELEZIONATE AUTOREVOLI FONTI

	AAP 2001	Briggs 2005	Hale 2006	BNF 2007	Toxnet 2007	Guida Pratica IRFMN 2007
--	-------------	----------------	--------------	----------	-------------	-----------------------------

Tabella II a

Benzodiazepine a breve durata d'azione

Midazolam	P	L-PT	L3	Escreto nel latte. Il produttore sconsiglia allattamento nelle 24 ore successive all'assunzione	Bassi livelli nel latte. Non si attendono effetti collaterali; non è necessario dilazionare le poppate se il trattamento è breve. Dopo un'anestesia generale, la mamma può riprendere ad allattare non appena si è ristabilita.	P
					Per uso endovenoso prolungato (giorni), accumulo del metabolita nel latte materno che può causare effetti collaterali nel neonato.	
Quetiapine	-	N-PT	L2	Il produttore consiglia di evitarle. Non ci sono informazioni	Dosi materne < 400 mg/die producono bassi livelli nel latte. Scarse informazioni sull'uso durante l'allattamento e con follow-up molto brevi per cui da preferire altri farmaci nei primi giorni di vita o nel neonato pretermine.	P
Triazolam	-	N-PT	L3	-	Non ci sono dati sull'uso del triazolam durante l'allattamento; da preferire altro ipnotico nei primi giorni di vita o nel neonato pretermine.	NV
					Per l'emivita breve l'uso occasionale da parte di una mamma che allatta non dovrebbe determinare effetti collaterali in un lattante più grande. Monitorare invece il neonato per effetti collaterali quali sedazione.	

Tabella II b

Benzodiazepine a durata d'azione intermedia

Alprazolam	P	L-PT	L3	Escreto nel latte. Evitare l'uso se possibile	Dal momento che sono riportati in letteratura effetti collaterali nel lattante (sedazione) se ne sconsiglia l'utilizzo prolungato.	P
					Una singola dose non richiede la sospensione del farmaco.	
Bromazepam	-	-	-	-	-	NV
Estazolam	-	N-PT	L3	-	-	NV
Halazepam	-	-	L3	-	-	-
Lormetazepam Lorazepam	P	L-PT	L3	Escrete nel latte. Evitare l'uso se possibile	Basso livello nel latte. Non sono attesi effetti collaterali sul lattante e non sono necessarie precauzioni particolari (farmaco utilizzato anche nei lattanti)	P
						P
Oxazepam	-	N-PT	L3	-	-	P
Temazepam	P	L-PT	L3	-	Bassi livelli nel latte. Non sono attesi effetti collaterali. Utile assumere la dose di farmaco prima di coricarsi dopo l'ultima poppata del lattante per ridurre al minimo la concentrazione di farmaco nel latte	P

Tabella II c

Benzodiazepine a lunga durata d'azione

Clordiazepossido	-	N-PT	L3	Escrete nel latte. Evitare l'uso se possibile	-	NV
Clorazepate	-	-	L3		Si accumula nel latte e nel siero del lattante; utilizzare altre benzodiazepine, soprattutto se il poppante è pretermine.	P
Clobazam	-	-	L3	-	-	CI
Clonazepam	-	-	L3	-	Pochi dati. Non controindicato, ma richiesto monitoraggio attento (crescita, sedazione, sviluppo intellettivo) soprattutto nei nati pretermine, quelli in allattamento esclusivo al seno, e se madre è in trattamento anche con farmaci antipsicotici. Consigliato monitoraggio della concentrazione sierica del lattante se eccessiva sedazione.	P

Benzodiazepine e allattamento materno

	AAP 2001	Briggs 2005	Hale 2006	BNF 2007	Toxnet 2007	Guida Pratica IRFMN 2007
Diazepam	P	L-PT	Per uso di breve durata L3 Per uso cronico L4	-	Si accumula nel latte e nel siero del lattante. Utilizzare altre benzodiazepine, soprattutto nel pretermine. Una singola dose non richiede una posticipazione del pasto (ad uso precauzionale, attendere 6-8 ore dall'assunzione della dose)	CI
Flurazepam	-	N-PT	L3	-	-	NV
Flunitrazepam	-	L-PT	Per uso di breve durata L3 Per uso cronico L4	-	-	P
Nitrazepam	-	-	L2	-	-	P
Prazepam	P	-	L3	-	-	P
Quazepam	P	L-PT	L2	-	Da preferire altri farmaci, soprattutto se pretermine	-

Tabella II d

Analoghi delle benzodiazepine

Zopiclone	-	-	L2	Presente nel latte. Evitare l'uso se possibile	-	C
Zolpidem	C	L-PT	L3	Scarsa quantità nel latte. Il produttore consiglia di evitarlo	Basso livello nel latte. Non sono attesi effetti collaterali sul lattante e non sono necessarie precauzioni particolari	C
Zoleplon	-	-	-	-	-	C
Buspirone	-	L-PT	L3	Il produttore consiglia di evitarlo	Dosi materne < 45 mg/die producono bassi livelli nel latte; mancano informazioni sull'uso del farmaco a lungo termine per cui va preferito un altro farmaco	NV
Meprobamato	-	L-PT	L3	Sconsigliato. La concentrazione nel latte può superare di 4 volte quella plasmatica materna e determinare sopore nel neonato.	Da preferire altri farmaci, soprattutto se neonato o pretermine o quando in associazione con altri farmaci sedativi	NV

AAP: P: farmaci con effetti collaterali significativi in alcuni lattanti e che quindi devono essere dati con cautela; C: solitamente compatibili con l'allattamento al seno;

Briggs: L-PT: dati sull'uomo limitati-tossicità potenziale; N-PT: nessun dato sull'uomo-tossicità potenziale; L-PC: dati sull'uomo limitati-probabilmente compatibile; N-PC: nessun dato sull'uomo-probabilmente compatibile;

Hale: L1: farmaci sicuri al massimo grado; L2: sicuri; L3: moderatamente sicuri; L4: possibilmente pericolosi; L5: controindicati.

Guida Pratica IRFMN 2007: C: compatibile con l'allattamento al seno; P: farmaco da prescrivere con cautela o se possibile da sostituire con farmaco più sicuro; CI: farmaco controindicato in corso di allattamento al seno perché può portare a rischi per la salute del poppante; NV: non valutabile il rischio in corso di lattazione in quanto mancano dati sufficienti.

Legenda: ■ Il campo verde indica valutazione di sicurezza ■ Il campo giallo indica presenza di qualche incertezza
■ Il campo rosso indica controindicazione - Il trattino indica mancanza di informazioni

Tabella II

MESSAGGI CHIAVE

- Le benzodiazepine sono eliminate nel latte; peraltro vi raggiungono concentrazioni ai limiti della misurabilità che rendono impossibile l'assunzione da parte del lattante di una quantità di farmaco sufficiente a determinare effetti.
- La somministrazione occasionale di benzodiazepine alla nutrice è, dunque, in genere senza problemi per il lattante.
- In linea di massima il rischio possibile riguarda semmai il trattamento sistematico (epilessia, ansia) con benzodiazepine a lunga emivita che possono determinare un effetto di accumulo.
- Sono stati attribuiti alla presenza di diazepam nel latte materno letargia e difficoltà di alimentazione.

rischi per il lattante. Si comprende come in questi casi l'attitudine materna e il desiderio di allattare al seno potranno avere un ruolo determinante sulla decisione finale di allattare o meno. Per assunzioni croniche di BDZ in corso d'allattamento al seno si inviterà la mamma a controllare il ritmo sonno-veglia e il vigore nella suzione.

Indirizzo per corrispondenza:

Riccardo Davanzo

e-mail: davanzor@burlo.trieste.it**Bibliografia**

1. British National Formulary (BNF) 53. March 2007.
2. Schiavetti B, Clavenna A, Fortiguerra F, Miglio D, Bonati M. Psicofarmaci in allattamento.

Guida pratica basata sulle evidenze. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2007.

3. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108:776-89.
4. Briggs GG, Yaffe SJ, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7th Ed. Lippincott, Williams and Wilkins, 2005.
5. Hale W. *Medications and mother's milk*. 13a edizione. Amarillo (Texas): Hale Publishing, 2006.
6. Hardman JG, Limbird LE. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. Tenth Edition. New York: McGraw-Hill, 2001.
7. Hale TW, Berens PD. *Clinical Therapy in Breastfeeding patients*. 2nd Edition. Amarillo (Texas): Pharmasoft Medical Publishing, 2002.
8. Koitabashi T, Satoh N, Takino Y. Intravenous midazolam passage into breast milk. *J Anesth* 1997;11:242-3.
9. Lee JJ, Rubin AP. Breast feeding and anaesthesia. *Anaesthesia* 1993;48:616-25.
10. Spigset O. Anaesthetic agents and excretion in breast milk. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:94-103.
11. Nitsun M, Szokol JW, Saleh HJ, et al. Pharmacokinetics of midazolam, propofol, and fentanyl transfer to human breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:549-57.
12. Mathelson I, Lunge PK, Bredesen JE. Midazolam and nitrazepam in the maternity ward: milk concentrations and clinical effects. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:787-93.
13. Lee A, Giesbrecht E, Dunn E, Ito S. Excretion of quetiapine in breast milk. *Am J Psychiatry* 2004;16:1715-6.
14. Misri S, Corral M, Wardrop AA, Kendrick K. Quetiapine augmentation in lactation: a series of case reports. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:508-11.
15. Rampono J, Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Kohan R. Quetiapine and breast feeding. *Ann Pharmacother* 2007;41:711.
16. Maitra R, Menkes DB. Psychotropic drugs and lactation. *N Z Med J* 1996;109:217-8.
17. McBride RJ, Dundee JW, Moore J, Toner W, Howard PJ. A study of the plasma concentrations of lorazepam in mother and neonate. *Br J Anaesth* 1979;51:971-8.
18. Whintelaw AG, Cummings AJ, McFadyen IR. Effect of maternal lorazepam on the neonate. *BMJ* 1981;282:1106-8.

19. Lemmer P, Schneider S, Mühe A, Wenning R. Quantification of lorazepam and lormetazepam in human breast milk using GC-MS in the negative chemical ionization mode. *J Anal Toxicol* 2007;31:224-6.

20. Wretling M. Excretion of oxazepam in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33:209-10.
21. Wesson DR, Camber S, Harkey M, Smith DE. Diazepam and desmetyldiazepam in breast milk. *J Psychoactive Drugs* 1985;17:55-6.
22. Patrick Mj, Tilstone WJ, Reavey P. Diazepam and breast-feeding. *Lancet* 1972;4:542-3.
23. Fisher JB, Edgren BE, Mammel MC, Coleman JM. Neonatal apnea associated with maternal clonazepam therapy: a case report. *Obstet Gynecol* 1985;66:34S-35S.
24. Birnbaum CS, Cohen LS, Bailey JW, Grush LR, Robertson LM, Stowe ZN. Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants: a case series. *Pediatrics* 1999;104:e11.
25. Brent NB, Wisner KL. Fluoxetine and carbamazepine concentrations in a nursing mother/infant pair. *Clin Pediatr* 1998;37:41-4.
26. Pons G, Francoual C, Guillet P, et al. Zolpidem excretion in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:245-8.
27. Hay DF, Kumar R. Interpreting the effects of mothers' postnatal depression on children's intelligence: a critique and re-analysis. *Child Psychiatry Hum Dev* 1995;25:165-81.
28. Oo CY, Kuhn RJ, Desai N, et al. Pharmacokinetics in lactating women: prediction of alprazolam transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:231-6.
29. Anderson PO, McGuire GG. Neonatal alprazolam withdrawal: possible effects of breast feeding. *DICP* 1989;23:614 (Letter).
30. Martens PR. A sudden infant death like syndrome possibly induced by a benzodiazepine in breast-feeding. *Eur J Emerg Med* 1994; 1(2):86-7.
31. Nordeng H, Zahlens K, Spigset O. Transfer of carisoprodol to breast milk. *Ther Drug Monit* 2001;23(3):298-300.

