



Farmaci e Allattamento

Seconda Conferenza Nazionale

“Protezione, Promozione e Sostegno dell’Allattamento”

Ministero della Salute

Loriana Tartaglia

Roma, 23/01/19

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Loriana Tartaglia**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Un legame speciale



- La salute della donna che allatta al seno è un requisito indispensabile per il benessere del bambino perché madre e figlio sono l'una l'alimento dell'altro.
- In allattamento non curarsi mette a rischio la propria salute...e quella del bambino.
- Occorre correggere la percezione distorta che lega l'esposizione materna al farmaco con l'insorgenza di effetti indesiderati nel bambino, seguendo un mero principio di causa effetto.

Esposizione ai farmaci in allattamento: alcuni dati

- Si stima che tra il 65% e il 95% delle donne in allattamento assuma farmaci¹.
- In Italia nel 2017 il Servizio di Informazione sui Farmaci in Gravidanza e Allattamento del Centro Antiveleni di Bergamo ha ricevuto 24.693 richieste di consulenza sull'uso dei farmaci in allattamento².
- E' difficile recuperare informazioni relative all'esposizione in allattamento per la difficoltà a linkare i database disponibili e a creare flussi informativi adeguati.

1. *Saha MR, Ryan K Amir LH. Postpartum women's use of medicines and breastfeeding practices: a systematic review, International Breastfeeding Journal (2015) 10:28*
2. *Centro antiveleni di Bergamo - Rapporto 2017*

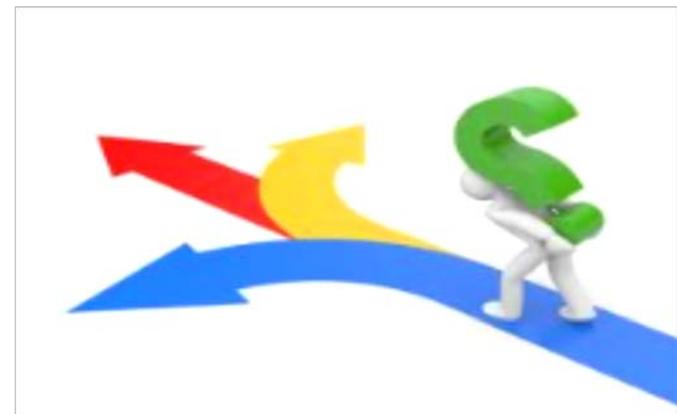
Valutazione Beneficio/Rischio

- La concomitanza “Farmaci - Allattamento al seno” è possibile.
- Esistono tuttavia farmaci per i quali il profilo di sicurezza in allattamento non è definito e farmaci per i quali l’allattamento al seno è assolutamente controindicato.
- La valutazione dell’uso dei farmaci in allattamento richiede un approccio metodologicamente corretto, basato su evidenze scientifiche e rivolto al singolo caso.
- Il rapporto «Beneficio/Rischio» rappresenta sempre il parametro di riferimento da valutare al momento della prescrizione.



Valutazione B/R: quali i principali fattori da considerare?

- Necessità del farmaco da parte della mamma
- Potenziali effetti del farmaco sulla produzione di latte
- Quantità di farmaco o di metaboliti escreti nel latte materno
- Percentuale di farmaco assorbito dal lattante a livello gastro-enterico
- Potenziali effetti indesiderati del farmaco sul bambino
- Prematurità del lattante
- Età del bambino
- Rischio individuale



Donne in allattamento: “Popolazione speciale”

- Le donne che allattano al seno rientrano tra le popolazioni definite speciali e possono richiedere studi clinici dedicati.
- Popolazioni spesso escluse dai clinical trials a causa dei potenziali rischi non noti, scarsa attrattività per il mercato e pregiudizi etici.
- Esistono scarse evidenze scientifiche a supporto della valutazione dei benefici e dei rischi dei farmaci in allattamento al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Le raccomandazioni sull'uso in allattamento del farmaco spesso si basano su mancanza di dati e poco chiare evidenze di rischio.
- Inevitabile uso off-label.

La sperimentazione clinica dal punto di vista normativo

- Dir 2001/20/CE: mancanza di criteri per la sperimentazione clinica nelle donne in allattamento.
- Regolamento UE 536/2014: introduzione di criteri per la sperimentazione clinica nelle donne in allattamento.
- LEGGE 11 gennaio 2018, n. 3 (Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica dei medicinali [...]) Capo I Art. 1. [...] il riassetto e la riforma delle disposizioni vigenti in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano introduce specifico riferimento alla medicina di genere.

Sperimentazioni cliniche con donne in allattamento per anno e fase

Anno	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
2012	0	0,0	4	33,3	6	50,0	2	16,7	12	32,4
2013	0	0,0	2	33,3	1	16,7	3	50,0	6	16,2
2014	1	14,3	1	14,3	3	42,9	2	28,6	7	18,9
2015	0	0,0	2	50,0	1	25,0	1	25,0	4	10,8
2016	0	0,0	3	37,5	3	37,5	2	25,0	8	21,6
Totale	1	2,7	12	32,4	14	37,8	10	27,0	37	100,0

Tipologia Promotore	CT	%
No Profit	17	45,9
University hospital, University polyclinic and University	8	21,6
Hospital structure	3	8,1
Public or private Scientific institute for research and care (IRCCS)	1	2,7
Scientific association	4	10,8
Foundation	1	2,7
Profit	20	54,1
Totale	37	100,0

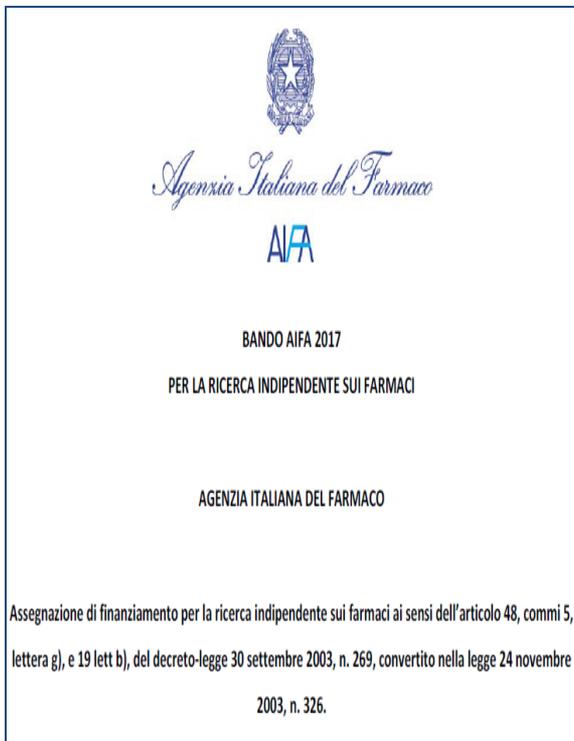
e per tipologia di promotore

Fonte: Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali

Ricerca indipendente: incrementare le conoscenze cliniche e terapeutiche

Area tematica 3 – Medicina di genere

Gli studi farmacologici vedono una prevalenza significativa di soggetti di sesso maschile all'interno della popolazione arruolata, prevalentemente, ma non solo, a causa dei rischi associati all'età riproduttiva. Le evidenze disponibili mostrano invece come la farmacodinamica e la farmacocinetica dei farmaci possano essere significativamente influenzate dal genere, con profili di efficacia e rischio nella popolazione di sesso femminile non sempre corrispondenti a quelle rilevate mediante gli studi clinici registrativi. Studi in *real life* e studi mirati possono contribuire a definire con maggiore precisione il reale profilo beneficio-rischio dei farmaci nella popolazione di sesso femminile, esplorare possibili differenze genere-correlate nella valutazione "dose-risposta" o contribuire a generare evidenze in condizioni peculiari del genere femminile, tipicamente escluso dagli studi tradizionali a causa dei potenziali rischi non noti. La ricerca indipendente può esplicare in tal senso un importante ruolo di integrazione alle conoscenze generate con gli studi profit.

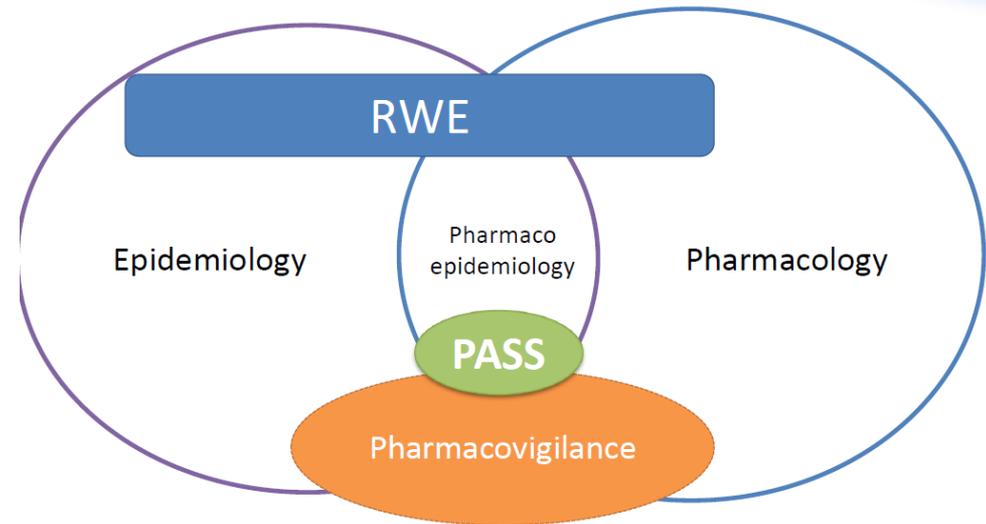
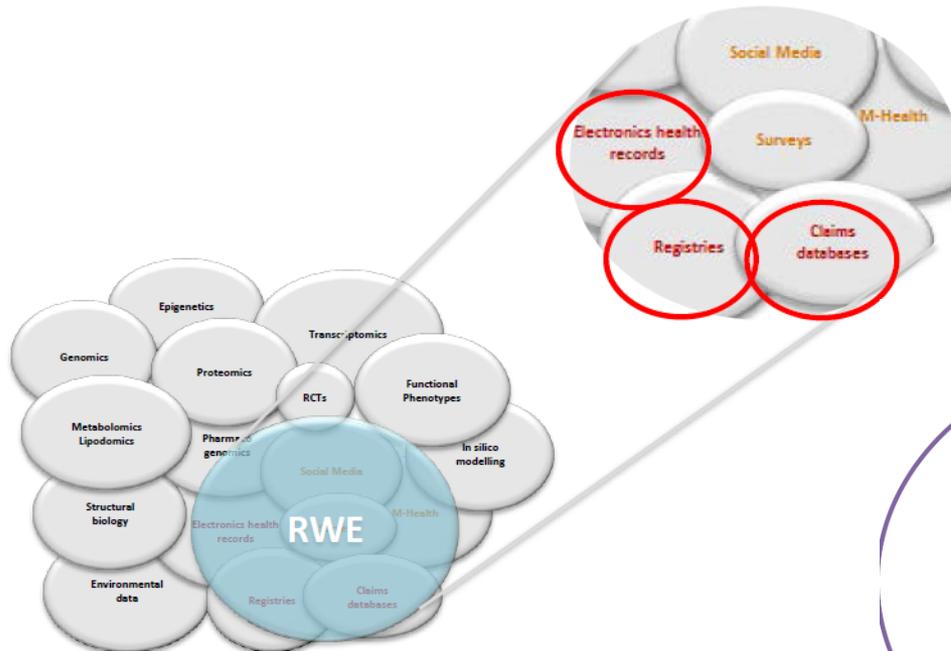


EVIDENZE E DATI dagli studi autorizzativi



esigenze dei pazienti
pratica clinica quotidiana
MONDO REALE

Il valore della Real World Evidence

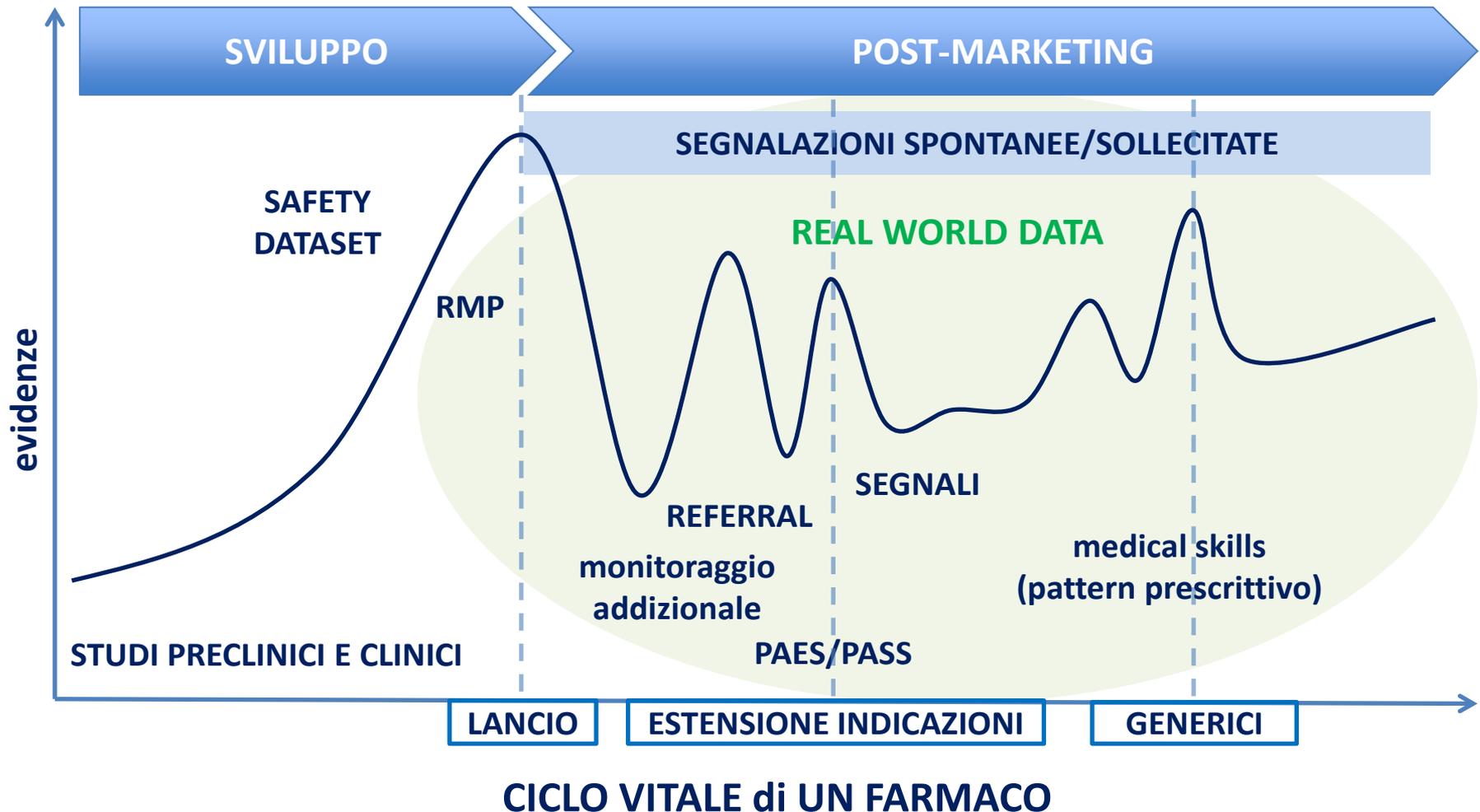


Evidenze e dati raccolti al di fuori dei convenzionali clinical trials randomizzati e provenienti da Registri, cartelle cliniche elettroniche, segnalazioni di reazioni avverse a farmaci, dati assicurativi, dati di vendita,...

Real World Evidence in farmacovigilanza



Real World Data e Farmacovigilanza: "opportunità" durante il ciclo vitale del prodotto



Farmacovigilanza: quadro normativo solido per garantire la sicurezza dei pazienti

- In Europa sono messe in atto metodologie condivise di sorveglianza post-marketing.
- Approccio proattivo: piani di gestione dei rischi identificati, rischi potenziali e informazioni mancanti; misure di minimizzazione dei rischi.
- Raccolta e monitoraggio delle segnalazioni di reazioni avverse, incluse quelle long-term e long latency.
- Analisi e gestione dei segnali di sicurezza per l'identificazione di potenziali rischi da segnalazione spontanea, studi post-marketing, letteratura scientifica e altre fonti di informazione.
- *GVP special populations III: pregnant & breastfeeding women (draft - release for public consultation => 1H19)*



Rete Nazionale di Farmacovigilanza



↑ qualità del dato

Responsabile locale FV

scheda cartacea/elettronica
VigiFarmaco

Feed -back

SEGNALATORE
medico
operatore sanitario,
cittadino/paziente

Follow-up

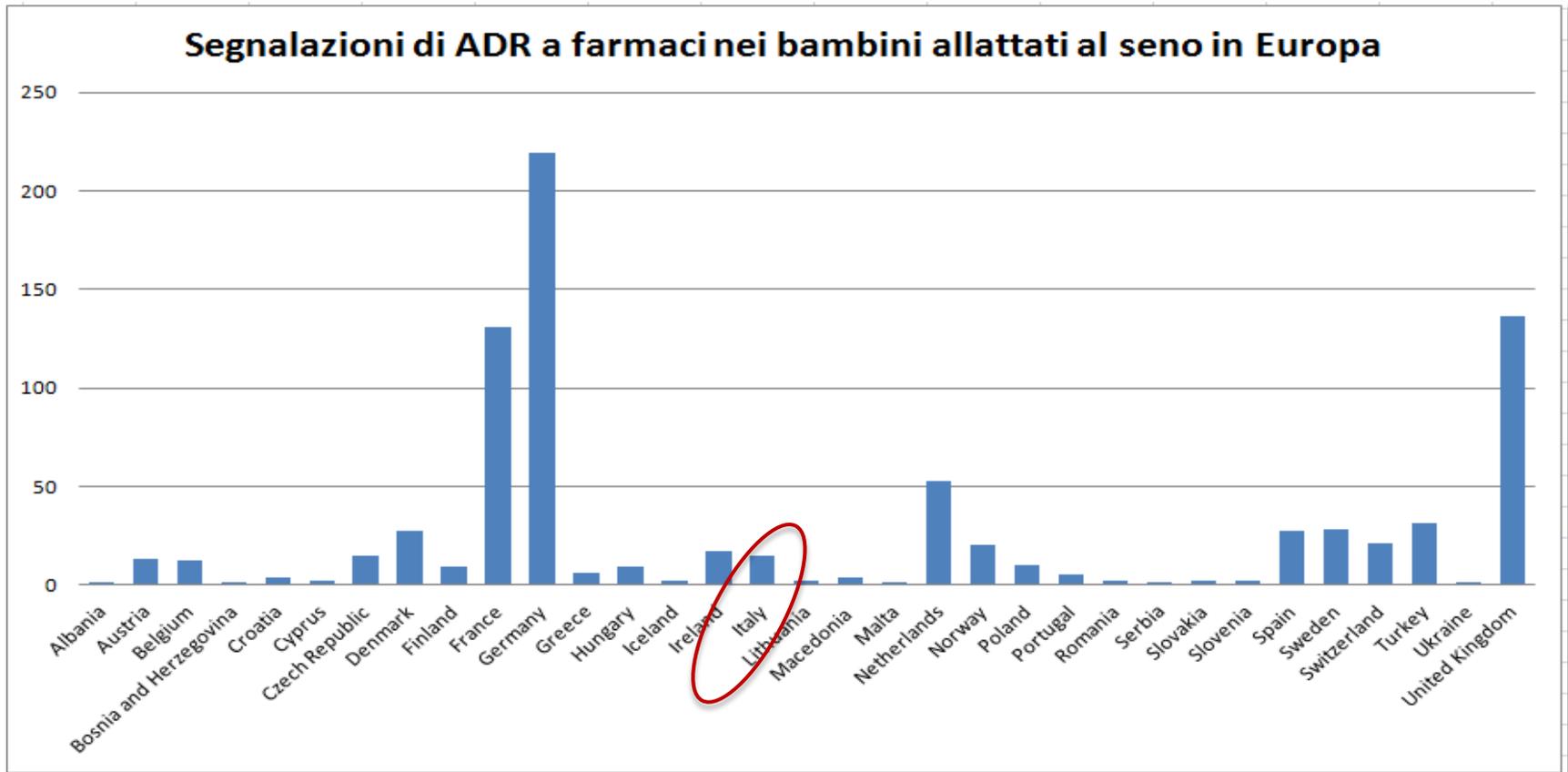
Titolare AIC

VIGIBASE



Farmacovigilanza in allattamento: i dati nazionali

- Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza sono **23** le segnalazioni di sospette reazioni avverse in bambini esposti ai farmaci durante l'allattamento.
- I casi sono descritti con modalità madre/figlio: lo stesso report raccoglie i dati della madre e del bambino.
- **Underreporting**



Fonte: *EudraVigilance database of suspected adverse reactions to medicines*

Farmacovigilanza attiva

- Il miglioramento delle conoscenze sul profilo beneficio-rischio dei farmaci dopo la commercializzazione.
- La sensibilizzazione alla segnalazione spontanea e l'aumento dell'efficienza del sistema di farmacovigilanza.

FONDO ECONOMICO ANNUALE presso AIFA da destinare alle Regioni
(legge 296/2006, art.1, comma 819)

Dal 2007 ad oggi sono stati finanziati 354 progetti dei quali:

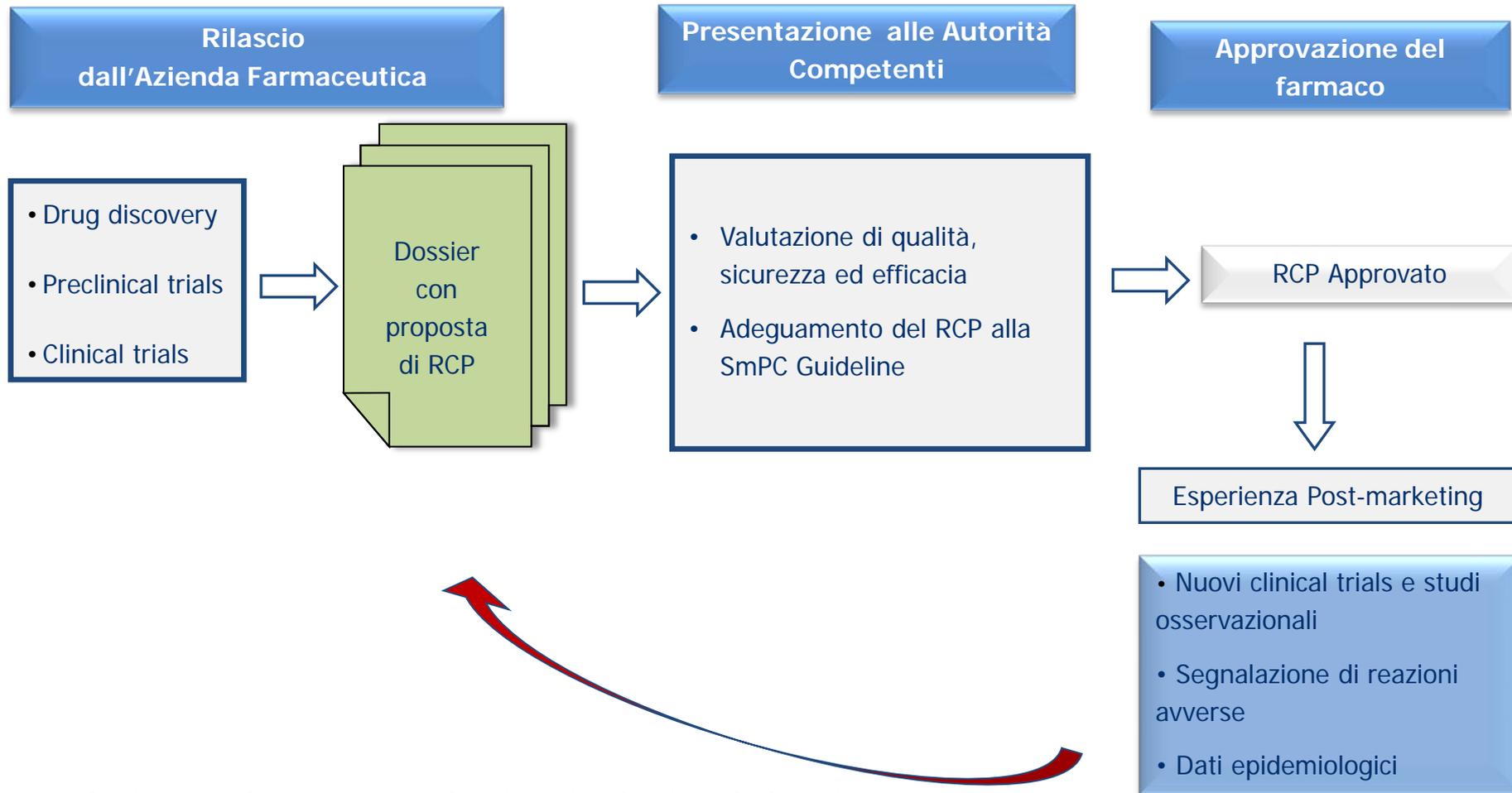
- 325 sono progetti regionali
- 29 sono progetti multiregionali di rilevanza nazionale.



Fondi Farmacovigilanza 2012-2013-2014



- Assegnazione di finanziamento per la realizzazione del programma di farmacovigilanza attiva previsto dall'Accordo sancito il 30 marzo 2017.
- Specifica attenzione a progetti su popolazioni speciali quali ad esempio le donne in allattamento.
- Interesse particolare a studi genere specifici, di dimensione multiregionale.



I dati raccolti post-marketing inclusi nel dossier e valutati dalle Autorità competenti => aggiornamento Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

.... e nel frattempo?



- La revisione scientifica continua
- La diffusione di dati scientificamente validati
- Una migliore comunicazione su ciò che è noto e non noto
- La collaborazione con la Medicina e l'Accademia
- L'informazione scientifica indipendente rivolta agli operatori sanitari e cittadini per aumentare la conoscenza e favorire l'uso appropriato dei farmaci in allattamento.



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE PER L'IGIENE E LA SICUREZZA DEGLI ALIMENTI E LA
NUTRIZIONE
UFFICIO 5 - NUTRIZIONE E INFORMAZIONE AI CONSUMATORI

***Position statement sull'uso di farmaci
da parte della donna che allatta al seno***

TAVOLO TECNICO OPERATIVO INTERDISCIPLINARE PER LA PROMOZIONE
DELL'ALLATTAMENTO AL SENO (TAS)

TAVOLO TECNICO PER LA VALUTAZIONE DELLE PROBLEMATICHE RELATIVE
ALL'ALLATTAMENTO AL SENO E LA CONTESTUALE NECESSITÀ DI TRATTAMENTO
CON FARMACI (TASF)

Gennaio 2018

- Un documento rivolto agli operatori sanitari che affronta il tema dell'uso dei farmaci da parte della donna che allatta al seno.
- Una guida alla corretta gestione delle informazioni di sicurezza basata su comprovate evidenze scientifiche.

Componenti del TASF

1. Giuseppe Ruocco, Segretario Generale Ministero salute
2. Riccardo Davanzo, Presidente del Tavolo tecnico operativo interdisciplinare sull'allattamento al seno (TAS), UOC Pediatria e Neonatologia, Ospedale Madonna delle Grazie, ASM Matera
3. Lorian Tartaglia, Area Vigilanza Post-marketing Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
4. Antonio Clavenna, Laboratorio per la Salute Materno Infantile, IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano
5. Fabrizio De Ponti, Farmacologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna
6. Giuseppe Bacis, Centro Antiveleni e Tossicologia, ASST Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo
7. Lorella Faraoni, Centro Antiveleni e Tossicologia, ASST Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo
8. Giuseppe Plutino, Ministero salute - DGISAN-Ufficio 5
9. Roberto Copparoni, Ministero salute - DGISAN-Ufficio 5



Collaborazione tra diverse expertise in ambito scientifico di tipo regolatorio, clinico e farmaco-tossicologico.

Dall'evidenza all'informazione

- Le evidenze presenti in letteratura sono state distillate in informazioni sull'uso dei farmaci in allattamento per gli operatori sanitari.
- I dati sull'escrezione dei farmaci nel latte materno sono stati ricavati dalle banche dati internazionali *Lactamed*, *Medline* ed *Embase*.
- La revisione scientifica si è focalizzata su principi attivi di collaudata esperienza clinica e con maggior numero di richieste di informazioni giunte al Centro Antiveneni di Bergamo nel 2016.
- Per ciascuno dei principi attivi sono presentati i dati su:
 - Escrezione del farmaco nel latte (% dose materna)
 - Eventi avversi da letteratura
 - Uso nel neonato e dose utilizzata (mg/Kg/die)



I contenuti



Le informazioni sono state organizzate per classi di farmaci:

- Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS)/Analgesici e Antipiretici
- Farmaci Gastrointestinali
- Anestetici Locali
- Antibiotici
- Altri farmaci Anti-infettivi
- Antistaminici
- Antiasmatici
- Raccomandazioni di carattere generale sui Farmaci ad azione sul Sistema Nervoso Centrale.

I farmaci psicotropi sono tra quelli con le più frequenti richieste di consulenza. Data la necessità di valutazione su base individuale si rimanda a banche dati e revisioni di letteratura disponibili.

Tabella 1 Centri italiani di informazione sulla sicurezza d'uso dei farmaci in corso di allattamento al seno (aggiornato al 5 luglio 2017).

CITTA' ed ISTITUTO	TELEFONO ed e-MAIL	ORARIO
BERGAMO (ENTIS). UOSD Centro Antiveleni e Tossicologia Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, , Piazza OMS,1, 24127 Bergamo	800.883300 035.2675096 035.2674835 (fax) clintox@asst-pg23.it http://www.asst-pg23.it/section/259/Tossicologia_-_Centro_antiveleni	24/24 ore
FIRENZE (ENTIS) Centro di Riferimento Regionale di Tossicologia Perinatale. Tossicologia Medica. Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi Largo Brambilla 3, 50134 Firenze	Per il pubblico: 055.7946731 Per operatori sanitari: 055.7946859 055.7946160 (fax) toxper@aou-careggi.toscana.it http://www.aou-careggi.toscana.it/internet/index.php?option=com_content&view=article&id=603&catid=92&Itemid=909&lang=it	Lunedì: 14.00 – 17.00 Da martedì a venerdì: 10.00 – 14.00
PADOVA (ENTIS) CEPIG – Servizio di Informazione Teratologica, Genetica Clinica ed Epidemiologica Azienda Ospedaliera di Padova via Giustiniani 3, 35128 Padova	049.8213513 049.8214422 049.821.1425 (fax : 24/24 h) ambulatorio.genetica@sanita.padova.it http://www.sanita.padova.it/sez_2672	Le consulenze non sono telefoniche. La richiesta va inoltrata via fax o e-mail tramite apposita modulistica che si scarica dal sito. http://www.sdb.unipd.it/sites/sdb.unipd.it/files/cter%20MODULO%20web%202013%20rev%20130513.pdf Serve un'impegnativa medica con pagamento dell'eventuale ticket tramite bonifico bancario.
ROMA (ENTIS) "Filo Rosso" Roma Telefono Rosso Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento per la Tutela della Salute della Donna e della Vita Nascente Largo A. Gemelli, 8 – 00168 Roma	06.5800897 06.3050077 06.30156572 (fax) telefonorosso@rm.unicatt.it http://www.policlinicogemelli.it/Policlinico_Gemelli.aspx?p=A7D5578C-8E11-4314-A2FD-A4D8F9EC4E76&n=S_telefono_rosso	Lunedì, mercoledì, venerdì: 9.00 – 13.00 Martedì, giovedì: 14.30 – 17.30

ENTIS: European Network Teratology Information Service. (<https://www.entis-org.eu/>)

Accreditate risorse online:

Drugs and Lactation Database (LactMed), parte della U.S. National Library of Medicine, Toxicology Data Network (TOXNET):

<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>.

E-lactancia, progetto di Apilam (associazione per la promozione, la cultura e la ricerca scientifica sull'allattamento): <http://www.e-lactancia.org/>

MotherToBaby, servizio svolto dall'organizzazione OTIS (Organization of Teratology Information Specialists): <https://mothertobaby.org/>

Portale dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA):

<http://www.farmaciegravidanza.gov.it>

Grazie per l'attenzione

CONTATTI

Tel. 06.59784364

e-mail: l.tartaglia@aifa.gov.it

www.aifa.gov.it

