

## L'USO DEI FARMACI IPOGLICEMIZZANTI IN ALLATTAMENTO: LE FONTI INFORMATIVE SONO COERENTI?

Sofia Colaceci<sup>1</sup>, Angela Giusti<sup>1</sup>, Alessandra Giordano<sup>2</sup>, Marica Falini<sup>3</sup> e Vanessa Arnone<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centro Nazionale per la Prevenzione delle Malattie e la Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma; <sup>2</sup>UO Ginecologia e Ostetricia Policlinico Casilino, Roma; <sup>3</sup>Struttura Complessa Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliera, Perugia; <sup>4</sup>UO Ostetricia e Ginecologia, Presidio Ospedaliero De Santis, ASL Roma 6

**SUMMARY** (*Medications with hypoglycemic drugs during breastfeeding: is the information consistent?*) - The aim of this study was to compare the level of agreement between different official sources on the use of medications during lactation. We considered the package leaflets (PLs) and summaries of product characteristics (SPCs) as sources of information, while the reference *Medications and Mothers' Milk* by Hale and Rowe and the LactMed database as scientific sources. We analyzed the information about the use of 102 hypoglycemic agents during breastfeeding. The PLs and SPCs tend to report a higher risk profile than the one expressed by scientific sources, and they often suggest the interruption of lactation even for compatible medications. Health professionals should be supported by official, accurate, comprehensive, and consistent information about medication and breastfeeding management to facilitate proper decision-making for their patients.

**Key words:** breastfeeding; hypoglycemic; pharmacovigilance

sofiacolaceci@guest.iss.it

### Introduzione

L'uso di farmaci durante l'allattamento è un'evenienza frequente. Una survey condotta in Olanda ha permesso di stimare che due terzi delle puerpere assume almeno un medicinale durante le prime settimane dopo il parto (1). Secondo l'American Academy of Pediatrics, uno dei principali motivi che induce all'interruzione precoce dell'allattamento è l'uso di farmaci e il conseguente consiglio da parte dei professionisti sanitari, nella maggior parte dei casi ingiustificato, di sospendere l'allattamento (2). A complicare la situazione contribuiscono i contenuti informativi dei fogli illustrativi (FI): sebbene siano meno di 30 i farmaci controindicati in allattamento (2, 3), gli FI di gran parte dei medicinali ne sconsigliano l'assunzione sia in gravidanza sia in allattamento (4, 5). Spesso, anche le organizzazioni del settore e le società scientifiche forniscono indicazioni non uniformi sul profilo di sicurezza dei farmaci. Data la difficoltà di condurre studi farmacologici durante la lattazione, i profili di beneficio e di rischio devono essere formulati dal curante sulla base dell'interpretazione dei dati di farmacocinetica e della scarsa letteratura disponibile sulle reazioni avverse nella madre e nel lattante. Questo porta spesso all'adozione di un principio di prudenza, che conduce il medico alla presunzione di un rischio, delegando le donne nella scelta tra il trattamento farmacologico e l'allattamento (4). Di fronte a questo "dilemma", le donne mostrano tre atteggiamenti: decidere di interrompere l'allattamento per poter assumere il farmaco; sopportare il dolore/la sintomatologia per poter continuare ad allattare; optare per l'uso dei cosiddetti prodotti naturali, perché percepiti più sicuri rispetto ai farmaci, continuando così ad allattare (6). In realtà, l'interruzione

ne dell'allattamento dovrebbe essere giustificata solo nel caso in cui non esista una valida alternativa farmacologica a un farmaco con evidenze di incompatibilità con l'allattamento. Acquisire informazioni attendibili e aggiornate sulla sicurezza dei farmaci in allattamento è quindi di fondamentale importanza e richiede un'attenta valutazione.

L'obiettivo del presente studio è valutare la coerenza dei profili di rischio nell'allattamento riportati negli FI e nei riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) di alcuni farmaci, con i profili di rischio espressi tramite le evidenze scientifiche.

In Italia, la prevalenza del diabete gestazionale è pari al 10,9% (4,7% nelle donne che non presentano fattori di rischio, 29,8% nelle donne ad alto rischio, ad esempio in condizione di sovrappeso/obesità prima della gravidanza, o con diabete gestazionale in una precedente gravidanza) (7). Per quanto riguarda il diabete pre-gestazionale, nei Paesi occidentali si stima una prevalenza compresa tra lo 0,35% e lo 0,45% (8). Il diabete è pertanto una patologia diffusa tra le donne in età fertile e ulteriormente rappresentata tra le donne in gravidanza per le quali è richiesto uno specifico trattamento farmacologico anche dopo il parto, nella successiva fase dell'allattamento. I farmaci indicati per il trattamento dell'iperglicemia anche in gravidanza e nel puerperio appartengono alla categoria degli ipoglicemizzanti e sono largamente utilizzati proprio in funzione dell'elevato carico di malattia diabetica presente in questa categoria di donne.

### Materiali e metodi

Tra gennaio e marzo 2015 è stato selezionato un elenco rappresentativo dei più comuni principi attivi di farmaci

ipoglicemizzanti in commercio in Italia (9). Per ciascuno dei farmaci selezionati sono stati reperiti FI e RCP disponibili sul database dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). La valutazione dei contenuti riguardava le informazioni presenti nelle sezioni "Controindicazioni" e "Gravidanza e allattamento". Per completezza è stata poi condotta una ricerca libera nel testo usando come parole chiave "allattamento", "lattazione" e "latte".

Le informazioni acquisite sono state confrontate con quelle derivanti dalle più aggiornate fonti scientifiche disponibili sull'uso dei farmaci in allattamento: il manuale di Hale (10) e il database LactMed (11). Il manuale di Hale è costituito da una collezione di monografie sui farmaci per i quali ogni autore propone un livello di rischio per il bambino e per la lattazione, classificato in 5 categorie. LactMed è un database, disponibile online, dell'American National Library of Medicine, facente parte del circuito TOXNET, specifico sull'uso dei farmaci in allattamento. Le informazioni utili sono state reperite consultando tutti i campi disponibili. La stessa American Academy of Pediatrics invita a fare riferimento a LactMed per ottenere le informazioni più aggiornate sulla sicurezza dei farmaci in allattamento (2).

Per ciascuno dei farmaci selezionati sono stati estratti i contenuti informativi provenienti da entrambe le fonti sopraindicate e sono stati analizzati separatamente in cieco da due autori, attribuendo il seguente codice basato sul colore: verde per i farmaci ritenuti compatibili con l'allattamento, giallo per i farmaci per i quali si consiglia di esercitare cautela, rosso per i farmaci non raccomandati, nero in caso di esplicita controindicazione. Al termine della fase di valutazione, i due autori hanno confrontato le singo- ►

le attribuzioni, discutendo i casi di disaccordo fino a giungere a un'attribuzione univoca. Sono stati esclusi i farmaci per i quali non erano presenti informazioni su entrambe le fonti scientifiche consultate.

### Risultati

Applicando i criteri sopra esposti, dal database dell'AIFA sono stati selezionati 102 farmaci appartenenti alla categoria degli ipoglicemizzanti (Tabella - Sintesi dei contenuti informativi sull'uso degli ipoglicemizzanti in allattamento. *È possibile consultare online la Tabella nella versione estesa del BEN*). Nella quasi totalità dei casi (99/102) i contenuti di FI e di RCP esprimono un profilo di rischio più elevato rispetto alle informazioni fornite dalle fonti scientifiche. Sulla base della letteratura disponibile, nessuno dei 102 farmaci è controindicato durante l'allattamento; tuttavia 30 di essi sono definiti controindicati negli FI e/o RCP. Dei rimanenti 72 farmaci, 63 sono definiti non raccomandati, pertanto si consiglia di scegliere tra il trattamento farmacologico e l'allattamento. Il miglior grado di concordanza tra FI-RCP e fonti scientifiche si osserva solo per le insuline.

Un netto disaccordo tra le fonti è stato riscontrato invece per la metformina. Dalla consultazione di LactMed e del manuale di Hale emerge che la metformina è rilevabile a basse concentrazioni nel siero dei neonati allattati e non sono state riportate reazioni avverse. Pertanto, la metformina deve essere usata con cautela solo nell'allattamento di neonati con insufficienza renale e nei prematuri. Nel caso di neonati sani, e a termine, il farmaco è da considerarsi compatibile con l'allattamento. Tuttavia, 21 FI e 15 RCP non raccomandano l'uso della metformina in allattamento, mentre 3 FI e 11 RCP la controindicano.

Il pioglitazone, la glipizide e la glimepiride rappresentano casi per i quali le evidenze scientifiche sulla loro sicurezza in corso di allattamento sono ancora limitate. Presumibilmente per tale motivo, i rispettivi FI e RCP assumono un approccio cauto, non raccomandandone l'uso durante l'allattamento. Per quanto riguarda le fonti scientifiche, possiamo evidenziare una disomogeneità tra LactMed e Hale relativamente alla glipizide e alla glimepiride. Secondo LactMed, poiché non sono disponibili studi sull'uso di questi farmaci durante l'allattamento, è preferibile l'uso di un principio attivo alternativo, affiancato al monitoraggio della glicemia del neonato durante il trattamento. Hale depone, invece, per un atteggiamento più cauto per la glimepiride, che, poiché non sono ancora disponibili dati a sufficienza, dichiara presumibilmente pericolosa; per

la glipizide invece è più permissivo: la ritiene probabilmente compatibile sebbene la disponibilità dei dati sia ancora limitata.

### Discussioni

Nelle linee guida per la stesura dell'RCP, l'European Medicines Agency (EMA) suggerisce di menzionare la gravidanza e l'allattamento nel paragrafo "4.3 Controindicazioni" solo se il farmaco è effettivamente controindicato in gravidanza o allattamento (12). Per quanto riguarda il contenuto informativo del paragrafo 4.6 "Fertilità, gravidanza e allattamento", ai fini di una valutazione globale, esso dovrebbe prendere in considerazione tutte le conoscenze disponibili derivanti dagli studi clinici e non clinici, studi sull'attività farmacologica e studi di sorveglianza post marketing. Nello specifico, per quanto riguarda l'allattamento, dovrebbero essere menzionati, solo se disponibili, dati clinici derivanti da studi di farmacocinetica relativi ai bambini allattati ed esposti al farmaco e anche informazioni sulle eventuali reazioni avverse. L'EMA suggerisce, inoltre, che dovrebbero essere fornite raccomandazioni sull'interruzione o prosieguo dell'allattamento e/o sull'interruzione o sul prosieguo del trattamento farmacologico, corredandoli di adeguate motivazioni. In nessuno dei farmaci che sono stati inclusi nel presente studio è stato possibile rilevare un simile livello di accuratezza nella descrizione dei dati di farmacocinetica e farmacodinamica, né tantomeno nelle indicazioni utili ai fini della gestione dell'allattamento in corso di farmacoterapia materna. In previsione di una farmacoterapia, le donne in gravidanza e le puerpere dovrebbero essere informate dal proprio medico sulle specifiche caratteristiche del farmaco prescritto, per evitare nel lattante elevati incrementi delle concentrazioni plasmatiche. Esistono, inoltre, servizi dedicati all'informazione sul farmaco, accessibili ai professionisti e ai cittadini; è inoltre attivo uno specifico sistema di farmacovigilanza, a cui i professionisti sanitari possono segnalare le sospette reazioni avverse riscontrate nella madre o nel lattante.

La discrepanza osservata tra le diverse fonti di informazione e la presenza negli FI e RCP di indicazioni che scoraggiano l'allattamento, anche se non supportate da evidenze scientifiche, rafforzano la già diffusa convinzione che sia necessario sospendere l'allattamento in caso di farmacoterapia materna. Pertanto i professionisti sanitari e le madri dovrebbero avere libero accesso alle informazioni ufficiali, coerenti, complete e aggiornate sui

farmaci, sulla gestione dell'allattamento e sulla farmacovigilanza in modo che siano di sostegno al processo decisionale. ■

### Dichiarazione sui conflitti di interesse

*Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.*

### Riferimenti bibliografici

- Schirm E, Schwagermann MP, Tobi H, et al. Drug use during breastfeeding. A survey from the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:386-90.
- Sachs HC, Committee on Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics* 2013;132(3):e796-809.
- WHO-UNICEF. *Breastfeeding and maternal medication. Recommendations for drugs in the eleventh WHO model list of essential drugs*. Geneva: WHO; 2002.
- Farmaci ed allattamento al seno. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2005;2:66-71.
- Colaceci S, Giusti A, Chapin EM, et al. The difficulties in antihypertensive drug prescription during lactation: is the information consistent? *Breastfeed Med* 2015;10(10):468-73.
- Colaceci S, Giusti A, De Angelis A, et al. Medications, "natural" products, and pharmacovigilance during breastfeeding: a mixed-methods study on women's opinions. *J Hum Lact* 2016;32(2):324-32.
- Lacaria E, Lencioni C, Russo L, et al. Selective screening for GDM in Italy: application and effectiveness of National Guidelines. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(15):1842-4.
- Bell R, Bailey K, Cresswell T, et al. Trends in prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre-existing type I and type II diabetes. *BJOG* 2008;115:445-52.
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2014*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2015.
- Hale TW, Rowe HE. *Medications and Mothers' Milk*. Amarillo (TX): Hale Publishing LP; 2014.
- National Institutes of Health - National Library of Medicine. LactMed. A TOXNET database (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACTMED>).
- European Commission. A guideline on summary of product characteristics (SmPC). September 2009 ([http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc\\_guideline\\_rev2\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf)).