



# 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)*

## Premessa

Da diverso tempo il Ministero lavora per promuovere l'allattamento materno, in accordo con le raccomandazioni e gli indirizzi di agenzie internazionali come Unicef e OMS<sup>1</sup>, per i suoi benefici sulla salute materno-infantile, sia a breve sia a lungo termine<sup>2,3,4</sup>, che implicano anche rilevanti risparmi economici per i Servizi Sanitari e la società. Il documento nazionale di riferimento è rappresentato dalle "Linee di indirizzo nazionali sulla protezione, la promozione e il sostegno dell'allattamento al seno".

A tutela di questo obiettivo sanitario ed economico<sup>5,6</sup>, l'allattamento con formule dovrebbe essere riservato a condizioni di reale e documentata controindicazione medica oppure per scelta informata della madre<sup>7</sup>.

La salute della mamma in allattamento è fondamentale per quella del bambino e, in caso di malattia, può essere valutata l'opportunità di iniziare una terapia farmacologica o di non interromperla, qualora essa sia già in atto<sup>8-9</sup>. Tuttavia, l'assunzione di medicinali da parte della donna che allatta solleva la problematica della sicurezza per il lattante<sup>10</sup>, per i possibili effetti conseguenti al passaggio del farmaco nel latte materno<sup>11-12</sup>.

I limitati dati sui rischi correlati all'uso dei farmaci in allattamento non sempre aiutano a decidere se l'atteso beneficio della terapia per la donna che allatta sia superiore al rischio di eventi avversi per il bambino<sup>13-14</sup>. Un'informazione non adeguata pertanto può indurre un'inutile sospensione dell'allattamento o la rinuncia alla cura da parte della mamma, oppure il ricorso all'automedicazione ed in particolare a terapie alternative (omeopatici, integratori, fitoterapici), che non possono essere intese come pregiudizialmente più efficaci e più sicure.

---

<sup>1</sup> WHO 2007: Planning Guide for national implementation of the Global Strategy for Infant and Young Child Feeding [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9789241595193/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241595193/en/) (ultimo accesso 26/7/2017)

<sup>2</sup> Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, Trikalinos T, Lau J. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2007;153:1-186.

<sup>3</sup> Bartick MC, Stuebe AM, Schwarz EB, Luongo C, Reinhold AG, Foster EM. Cost analysis of maternal disease associated with suboptimal breastfeeding. Obstet Gynecol. 2013;122(1):111-9.

<sup>4</sup> Ajetunmobi OM, Whyte B, Chalmers J, Tappin DM, Wolfson L, Fleming M, MacDonald A, Wood R, Stockton DL; Glasgow Centre for Population Health Breastfeeding Project Steering Group. Breastfeeding is Associated with Reduced Childhood Hospitalization: Evidence from a Scottish Birth Cohort (1997-2009). J Pediatr. 2014 doi: 10.1016/j.jpeds.2014.11.013.

<sup>5</sup> Cattaneo A, Ronfani L, Burmaz T, Quintero-Romero S, Macaluso A, Di Mario S. Infant feeding and cost of health care: a cohort study. Acta Paediatr. 2006;95(5):540-6.

<sup>6</sup> Bartick MC, Jegier BJ, Green BD, Schwarz EB, Reinhold AG, Stuebe AM. J Pediatr. 2017 Feb;181:49-55.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.028. Epub 2016 Nov 10. Disparities in Breastfeeding: Impact on Maternal and Child Health Outcomes and Costs.

<sup>7</sup> WHO/NMH/NHD/09.01. Acceptable medical reasons for use of breast-milk substitutes. WHO 2009, Geneva.

<sup>8</sup> Davanzo R. Medications and breastfeeding. Bulletin of information on drugs (BIF). AIFA (Italian) 2005; XII (2): 66-71.

<sup>9</sup> Davanzo R, Bua J, Paloni G, Facchina G. Breastfeeding and migraine drugs. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(11):1313-24.

<sup>10</sup> Rowe H, Baker T, Hale TW. Maternal medication, drug use, and breastfeeding. Child Adolesc Psychiatric Clin N Am 2015; 24: 1-20

<sup>11</sup> American Academy of Pediatrics. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2012;129(3):e827-41.

<sup>12</sup> Cova MA, Stacul F, Quaranta R, Guastalla P, Salvatori G, Banderali G, Fonda C, David V, Gregori M, Zuppa AA, Davanzo R. Radiological contrast media in the breastfeeding woman: a position paper of the Italian Society of Radiology (SIRM), the Italian Society of Paediatrics (SIP), the Italian Society of Neonatology (SIN) and the Task Force on Breastfeeding, Ministry of Health, Italy. Eur Radiol. 2014;24(8):2012-22.

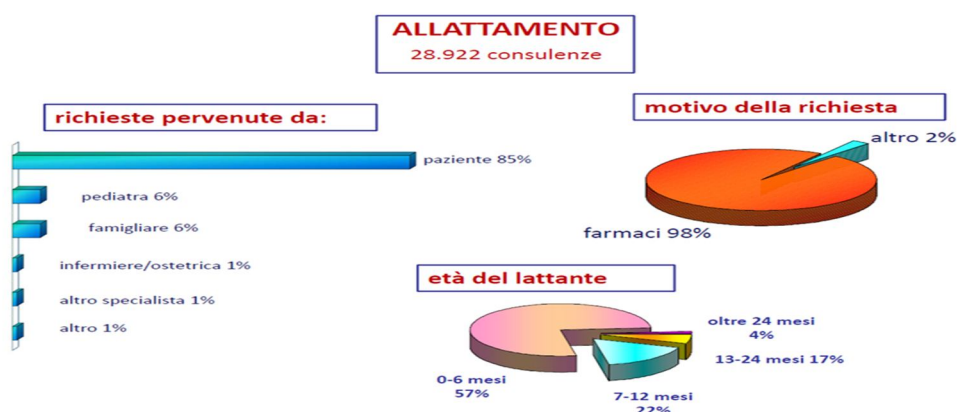
<sup>13</sup> Moretti ME, Lee A, Ito S. Which drugs are contraindicated during breastfeeding? Practice guidelines. Can Fam Physician. 2000;46:1753-7.

<sup>14</sup> Cossey V1, Jeurissen A, Thelissen MJ, Vanhole C, Schuermans A. Expressed breast milk on a neonatal unit: a hazard analysis and critical control points approach. Am J Infect Control. 2011 Dec;39(10):832-8. doi: 10.1016/j.ajic.2011.01.019.

Si stima che tra il 65% e il 95% delle donne in allattamento assuma farmaci<sup>15</sup>, il cui uso solleva la problematica della sicurezza in corso di allattamento.

Per quanto riguarda la situazione italiana, nel 2016, il Servizio di Informazione sui Farmaci in Gravidanza e Allattamento del Centro Antiveleini di Bergamo<sup>16</sup> ha ricevuto 28.922 richieste di consulenza sull'uso dei farmaci in allattamento, per un totale di 41.903 farmaci (Figura 1). Le informazioni sono state richieste, nella maggior parte dei casi, dalle donne stesse (85% dei casi), dagli operatori sanitari (9%) e dai familiari (6%). L'età del lattante al momento della richiesta di consulenza era inferiore a 6 mesi nel 57% dei casi, tra 6 e 12 mesi nel 22%, tra 12 e 24 mesi nel 17%, mentre nel 4% dei casi era superiore ai due anni. Le richieste di informazioni riguardavano l'uso di farmaci nel 98% dei casi, mentre il restante 2% riguardava informazioni su esecuzione di radiografie, uso di cosmetici, ecc.

**Fig 1. Consulenze su farmaci in allattamento. CAV, Bergamo. Anno 2016.**



Tra i farmaci, al primo posto si collocano i farmaci antinfiammatori non steroidei (22%), seguiti da antibiotici (14%), gastrointestinali (14%), ormonali (5%), genitourinari (4%), cardiovascolari (3%) ecc. I farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (SNC) costituivano l'8% del totale delle richieste e riguardavano in particolare ansiolitici (49%), antidepressivi (29%), antiepilettici (12%) e antipsicotici (10%).

Sulla base dei dati di letteratura disponibili, i farmaci sono risultati compatibili con l'allattamento nel 91% dei casi (ulteriori informazioni sono reperibili nel rapporto 2016 del Centro Antiveleini di Bergamo).

<sup>15</sup> Saha MR, Ryan K Amir LH. Postpartum women's use of medicines and breastfeeding practices: a systematic review, International Breastfeeding Journal (2015) 10:28

<sup>16</sup> Centro antiveleini di Bergamo. Rapporto 2016. Disponibile all'indirizzo: [http://www.asst-pg23.it/img/upload/files/sezione\\_259\\_TIS%20BG%202016%20finale%20web.pdf](http://www.asst-pg23.it/img/upload/files/sezione_259_TIS%20BG%202016%20finale%20web.pdf) (ultimo accesso 26/7/2017)

Da quanto sopra esposto appare chiaro, quindi, come possa essere determinante la figura dell'operatore sanitario nel garantire alla donna che allatta gli strumenti appropriati per facilitare una scelta informata e consapevole<sup>17,18</sup>.

### **Obiettivo del *position statement***

Questo documento intende offrire una guida per la gestione corretta delle informazioni di sicurezza dei farmaci in allattamento, sulla base di comprovate evidenze scientifiche, considerando tuttavia che nella pratica clinica la scelta terapeutica spetta al medico, dopo valutazione clinica del singolo caso.

Il presente documento raccoglie, per alcuni principi attivi di collaudata esperienza clinica, i dati più recenti di letteratura sulla quantità escreta nel latte e sugli eventi avversi nei neonati allattati al seno.

### **Metodologia e Fonte dei Dati**

Le informazioni sull'escrezione dei farmaci nel latte materno sono state desunte dalla banca dati internazionale di riferimento *Lactmed*.

In caso di mancanza di dati o di aggiornamento non recente delle monografie presenti in *Lactmed* è stata effettuata una ricerca bibliografica nelle banche dati *Medline* ed *Embase*.

La ricerca è aggiornata al 31 maggio 2017 e si è focalizzata sui principi attivi con maggior numero di richieste di informazione giunte al Centro Antiveneni di Bergamo nel corso dell'anno 2016. Trattandosi del centro italiano con la maggiore esperienza in ambito di consulenza sull'uso di farmaci in gravidanza e allattamento si ritiene che il campione sia rappresentativo dei bisogni di informazione più frequenti in Italia.

Per ciascuno dei principi attivi esaminati sono stati riportati, in tabella:

- Escrezione nel latte ovvero la percentuale di dose materna assunta dal lattante, stimata come rapporto tra la dose assunta dal lattante attraverso il latte e la dose materna (pro kg) (RID o Relative Infant Dose). Questo è considerato l'indicatore più affidabile per valutare la compatibilità della terapia farmacologica con l'allattamento: una percentuale inferiore a 10 indica una bassa escrezione nel latte e una compatibilità in assenza di eventi avversi nel lattante; se inferiore a 1, l'escrezione è ritenuta trascurabile;
- gli eventi avversi osservati in lattanti allattati da madri che avevano assunto il farmaco, riportati in letteratura (indipendentemente dall'associazione causale con il farmaco stesso);

---

<sup>17</sup> Davanzo R. et al. Advising mothers on the use of medications during breastfeeding: a need for a positive attitude. *Journal Human Lactation* 2016 Feb;32(1):15-9.

<sup>18</sup> Hussainy SY, Dermele N. Knowledge, attitudes and practices of health professionals and women towards medication use in breastfeeding: A review. *Int Breastfeed J.* 2011; 26:6:11.

- l'autorizzazione all'uso del farmaco nel neonato in Italia;
- la dose autorizzata per l'uso nel neonato.

Queste ultime due informazioni sono state derivate dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)<sup>19</sup>, un documento rivolto agli operatori sanitari che riflette la valutazione dei dati presentati dall'Azienda a sostegno dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) e le informazioni di qualità, efficacia e sicurezza, che emergono durante il ciclo di vita del farmaco.

Per ciascun principio attivo sono stati consultati i RCP dei medicinali *originator* autorizzati in Italia.

### **Conseguenze della sospensione dell'allattamento**

- Il consiglio sull'uso di un farmaco in corso di allattamento al seno deve tener conto che l'eventuale controindicazione ad allattare al seno implica la perdita di alcuni documentati benefici sia per la mamma, sia per il suo bambino.<sup>20 21</sup>
- Anche una breve sospensione dell'allattamento al seno può recare un certo grado di disagio al bambino, che, abituato all'allattamento, deve improvvisamente adattarsi ad assumere latte di formula (biberon) e successivamente riadattarsi a succhiare al seno.<sup>22 23</sup>
- Estrarre il latte dal seno potrebbe rappresentare per la madre un impegno aggiuntivo e talora potrebbe comportare qualche difficoltà, considerate le precauzioni da prendere per la preparazione e la conservazione del latte materno<sup>24</sup>. Va inoltre considerato che anche una sospensione transitoria dell'allattamento al seno aumenta il rischio di ingorghi mammari e di interruzione definitiva.
- Il mantenimento della produzione di latte mediante spremitura (manuale, meccanica o elettrica) non è altrettanto efficace come la suzione diretta al seno materno. Ne deriva un calo di produzione di latte materno, che non è solo il risultato di una ridotta stimolazione ormonale del riflesso sensitivo-ormonale della prolattina, ma è anche in parte dovuto ad una riduzione della massa attiva ghiandolare, mediante meccanismi di risparmio cellulare dei lattociti su base apoptotica.

<sup>19</sup> <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>

<sup>20</sup> Davanzo R, Romagnoli C, Corsello G. Position Statement on Breastfeeding from the Italian Pediatric Societies. *Ital J Pediatr.* 2015 Oct 24;41:80.

<sup>21</sup> AAFP website. <http://www.aafp.org/about/policies/all/breastfeeding-support.html>. Accesso in data 22 gennaio 2018

<sup>22</sup> Neifert M, Lawrence R, Seacat J. Nipple confusion: toward a formal definition. *J Pediatr.* 1995 Jun;126(6):S125-9.

<sup>23</sup> Pang WW, Bernard JY, Thavamani G et al. Direct vs. Expressed Breast Milk Feeding: Relation to Duration of Breastfeeding. *Nutrients.* 2017 May 27;9(6). pii: E547. doi: 10.3390/nu9060547.

<sup>24</sup> Cossey V, Jeurissen A, Thelissen MJ, Vanhole C, Schuermans A. Expressed breast milk on a neonatal unit: a hazard analysis and critical control points approach. *Am J Infect Control.* 2011 Dec;39(10):832-8.

## **Farmaci e allattamento al seno**

Le informazioni sull'uso di un medicinale in allattamento sono presenti nel RCP, in cui possono essere riportati i dati clinici relativi a lattanti allattati al seno o, in assenza di questi, i dati preclinici relativi al passaggio del farmaco nel latte. Inoltre, sono incluse le informazioni di farmacocinetica disponibili (concentrazione del principio attivo o del metabolita nel latte materno), eventuali reazioni avverse verificatesi nei neonati e dati utili per decidere se interrompere o continuare l'allattamento. Dopo l'immissione in commercio, l'esposizione dei lattanti al farmaco permette di acquisire ulteriori evidenze, derivanti dalla letteratura, dalla segnalazione spontanea e dagli studi epidemiologici post marketing.

Secondo la normativa vigente<sup>25</sup>, le Agenzie regolatorie degli Stati Membri, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), la Commissione Europea (CE) e le Aziende Farmaceutiche, in condivisione tra loro e ciascuno con un ruolo specifico, sono impegnati a mantenere costantemente aggiornate le informazioni del prodotto dei medicinali autorizzati in Europa, sulla base delle nuove evidenze scientifiche acquisite. Tali aggiornamenti richiedono accurate valutazioni che, qualsiasi sia la procedura di autorizzazione del medicinale, non sono soltanto materia delle singole Autorità nazionali ma vengono condivise nel più ampio contesto europeo. Pur essendo in tal modo garantiti gli standard europei di qualità, ne consegue che il processo regolatorio per l'aggiornamento delle informazioni del prodotto e il percorso per l'acquisizione di conoscenze medico-scientifiche possono richiedere tempi diversi e a volte risultare disallineati. Quindi, il medico deve tenere conto di tali aspetti nella sua pratica clinica ed essere consapevole che la prescrizione di un farmaco è una decisione da prendere basandosi e interpretando correttamente tutti i dati scientifici disponibili.

## **Passaggio dei farmaci nel latte materno**

Si ricorda brevemente che il passaggio del farmaco nel latte materno è favorito prevalentemente da lunga emivita, basso peso molecolare, basso legame alle proteine plasmatiche ed elevata liposolubilità.

Altri elementi che possono influenzare la quantità di farmaco assunta dal lattante sono la via di somministrazione usata (le vie topica, inalatoria e intranasale determinano un'escrezione trascurabile nel latte), la quantità di latte materno che il neonato assume giornalmente e la percentuale di farmaco che viene assorbita a livello gastro-enterico (biodisponibilità).

A questi parametri, correlati alle proprietà farmacocinetiche del farmaco, vanno aggiunte altre caratteristiche peculiari del lattante quali la prematurità, la maturazione del metabolismo epatico, la filtrazione renale, la maturazione della barriera emato-encefalica.

<sup>25</sup> Reg. (CE) 31 marzo 2004, n. 726/2004 (e successive modifiche); Direttiva 2001/83/CE (e successive modifiche); Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219; Decreto Ministeriale 30 aprile 2015

## **Approccio alla valutazione dell'uso dei farmaci in allattamento**

- Il medico, chiamato a dare il proprio parere, dovrebbe fare una valutazione metodologicamente corretta sull'eventuale rischio del singolo farmaco assunto in allattamento, in relazione al caso individuale e non basarsi esclusivamente sul mero principio di astensione/negazione per eccessiva cautela.
- Non si dovrebbe ritenere che l'assunzione di farmaci in allattamento sia in linea di principio incompatibile con la tutela della salute del lattante. Difatti la malattia della madre se non curata potrebbe rappresentare un rischio per il bambino e non dovrebbe essere differita. Esempi sono la cura di un problema dentario o di un attacco di emicrania/cefalea.
- Il giudizio professionale non dovrebbe basarsi neppure su un approccio prioritariamente improntato alla medicina difensiva, cioè sul timore medico-legale.
- Particolare attenzione va posta quando il bambino è allattato in maniera esclusiva al seno e in particolare nei primi due mesi di vita<sup>26</sup> oppure nei neonati pretermine, quando il metabolismo del bambino risulti ancora immaturo.
- La scelta della terapia dovrebbe ricadere su principi attivi per cui vi è una comprovata esperienza clinica in allattamento, evitando i farmaci con lunga emivita o con lunga durata d'azione.
- Se possibile, è da preferire la via di somministrazione che riduca al minimo il passaggio nel latte (ad esempio corticosteroidi per via inalatoria anziché orale).
- Dovrebbero essere scelti i farmaci non assorbiti o poco assorbiti per via gastrointestinale, con il minimo dosaggio terapeutico efficace.
- Se un farmaco è assolutamente controindicato in allattamento, in assenza di alternative compatibili, si può interrompere l'allattamento per poi riprenderlo appena possibile. In questo caso si daranno le informazioni necessarie per mantenere una valida produzione di latte materno mediante estrazione dal seno.
- Nei casi più complessi o con farmaci di recente autorizzazione, la valutazione del beneficio/rischio può essere utilmente discussa con i Servizi di informazione sull'uso di farmaci in allattamento (e gravidanza) (*Teratology Information Service - TIS*) come da tab.1.

## **Gestione del trattamento farmacologico durante l'allattamento**

- Prima di consigliare un prodotto medicinale alla mamma che allatta, deve essere considerato se è stata fatta la scelta del farmaco più appropriato.
- Alla madre che allatta vanno chiaramente spiegati i dati scientifici disponibili ed il perché certi farmaci sono giudicati compatibili con l'allattamento al seno.

- Si suggerirà l'assunzione subito dopo la fine di una poppata al seno, per consentire comunque il massimo di metabolizzazione da parte della madre (il picco ematico avviene tra 1 e 3 ore dall'assunzione orale). Se il farmaco viene assunto una volta al dì, se ne suggerirà l'assunzione dopo il pasto che precede l'intervallo più lungo tra le poppate. Questo suggerimento non dovrebbe comunque alterare il pattern spontaneo e fisiologico delle poppate al seno a richiesta.
- Nessun farmaco può essere considerato assolutamente sicuro. Pertanto, alla mamma che allatta e che inizia una terapia farmacologica va raccomandato di monitorare il bambino per il possibile rischio di insorgenza di reazioni avverse. In tutti i casi di terapia materna, specie in caso di terapia cronica, si suggerirà la valutazione clinica del lattante da parte del pediatra.
- Va tenuto presente che circa l'80% delle sospette reazioni avverse nei lattanti esposti a medicinali durante l'allattamento vengono registrate nei primi 2 mesi di vita<sup>26</sup> e spesso riguardano il sistema nervoso centrale o l'apparato gastroenterico<sup>27</sup>.
- Si ricorda che nel caso in cui un neonato o un lattante sia esposto a uno o più farmaci attraverso il latte materno e manifesti una sospetta reazione avversa, agli operatori sanitari è richiesto di inoltrare una segnalazione alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza<sup>28</sup>, descrivendo il caso con modalità "madre/figlio" (nella stessa scheda di segnalazione si dovranno indicare sia le informazioni riguardanti la madre che quelle del bambino).
- La segnalazione delle reazioni avverse sospette è importante, in quanto permette di identificare nuove informazioni di sicurezza sull'uso dei medicinali durante l'allattamento.

### **Non urgenza della valutazione del rischio lattazionale**

- Il problema di decidere tra la terapia farmacologica e l'eventuale sospensione dell'allattamento non assume generalmente carattere d'urgenza.
- Non è opportuno ritardare l'avvio dell'allattamento al seno in attesa della montata latte, perché ciò potrebbe interferire negativamente sulla produzione del latte materno. Peraltro, le quantità del farmaco potenzialmente assunte dal neonato col colostro sono minime.
- Nel fornire un parere il medico può quindi riservarsi di approfondire a breve termine le informazioni utili e necessarie per dare alla donna un consiglio meditato e documentato anche se non immediato (preferibilmente entro 24 ore). Nel frattempo, la donna dovrà essere incoraggiata a continuare l'allattamento.

<sup>26</sup> Anderson PO, Manoguerra AS, Valdés V. A Review of Adverse Reactions in Infants From Medications in Breastmilk. Clin Pediatr (Phila). 2016 Mar;55(3):236-44.

<sup>27</sup> Soussan C, Gouraud A, Portolan A, Jean-Pastor MJ, Pecriaux C, Montastruc JL, Damase-Michel C, Lacroix I. Drug-induced adverse reactions via breastfeeding: a descriptive study in the French Pharmacovigilance Database. Eur J Clin Pharmacol 2014; 70(11):1361-6

<sup>28</sup> <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>



## Uso di fonti bibliografiche autorevoli

Purtroppo la qualità delle informazioni disponibili sul rischio lattazionale dei farmaci è spesso bassa<sup>29</sup>, è pertanto essenziale che il medico faccia riferimento a fonti di informazione scientifica selezionate ed attendibili, di seguito indicate. In Italia, i principali Centri ai quali rivolgersi per le informazioni di sicurezza sull'uso dei farmaci in allattamento sono i Servizi di Informazione Teratologica. I Centri, elencati nella tabella, fanno parte della rete *ENTIS: European Network Teratology Information Service*. (<https://www.entis-org.eu/>)

La loro *mission* è quella di valutare, in ogni singolo caso clinico, il rapporto beneficio/rischio della terapia necessaria per la cura della paziente in allattamento, scegliendo i farmaci con il miglior profilo di sicurezza, basandosi sulla letteratura scientifica più accreditata e aggiornata.

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>

<sup>29</sup> Akus M, Bártick M. Lactation safety recommendations and reliability compared in 10 medication resources. *Ann Pharmacother*. 2007 Sep;41(9):1352-60.

**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 ( <i>ENTIS</i> ). UOSD Centro Antiveleni e Tossicologia Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, , Piazza OMS,1, 24127 Bergamo  | 800.883300<br>035.2675096<br>035.2674835 (fax)<br><a href="mailto:clintox@asst-pg23.it">clintox@asst-pg23.it</a><br><a href="http://www.asst-pg23.it/section/259/Tossicologia_-_Centro_antiveleni">http://www.asst-pg23.it/section/259/Tossicologia_-_Centro_antiveleni</a>   | 24/24 ore   |
| FIRENZE ( <i>ENTIS</i> )<br>Centro di Riferimento Regionale di Tossicologia Perinatale. Tossicologia Medica.<br>Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi<br>Largo Brambilla 3, 50134 Firenze                               | Per il pubblico:<br>055.7946731<br>Per operatori sanitari:<br>055.7946859<br>055.7946160 (fax)<br><a href="mailto:toxper@aou-careggi.toscana.it">toxper@aou-careggi.toscana.it</a><br><a href="http://www.aou-careggi.toscana.it/internet/index.php?option=com_content&amp;view=article&amp;id=603&amp;catid=92&amp;Itemid=909&amp;lang=it">http://www.aou-careggi.toscana.it/internet/index.php?option=com_content&amp;view=article&amp;id=603&amp;catid=92&amp;Itemid=909&amp;lang=it</a> | Lunedì: 14.00 – 17.00<br>Da martedì a venerdì:<br>10.00 – 14.00   |
| PADOVA ( <i>ENTIS</i> )<br>CEPIG – Servizio di Informazione Teratologica,<br>Genetica Clinica ed Epidemiologica<br>Azienda Ospedaliera di Padova<br>via Giustiniani 3, 35128 Padova   | 049.8213513<br>049 8214422<br>049 8211425 (fax : 24/24 h)<br><a href="mailto:ambulatorio.genetica@sanita.padova.it">ambulatorio.genetica@sanita.padova.it</a><br><a href="http://www.sanita.padova.it/sez,2672">http://www.sanita.padova.it/sez,2672</a>  | Le consulenze non sono telefoniche. La richiesta va inoltrata via fax o e-mail tramite apposita modulistica che si scarica dal sito.<br><a href="http://www.sdb.unipd.it/sites/sdb.unipd.it/files/cter%20MODULO%20web%202013%20rev%20130513.pdf">http://www.sdb.unipd.it/sites/sdb.unipd.it/files/cter%20MODULO%20web%202013%20rev%20130513.pdf</a><br>Serve un'impegnativa medica con pagamento dell'eventuale ticket tramite bonifico bancario. |
| ROMA ( <i>ENTIS</i> )<br>"Filo Rosso"<br>Roma Telefono Rosso<br>Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento per la Tutela della Salute della Donna e della Vita Nascente<br>Largo A. Gemelli, 8 – 00168 Roma | 06.5800897<br><br>06 3050077<br>06 30156572 (fax)<br><a href="mailto:telefonorosso@rm.unicatt.it">telefonorosso@rm.unicatt.it</a><br><a href="http://www.policlinicogemelli.it/Policlinico_Gemelli.aspx?p=A7D5578C-8E11-4314-A2FD-A4D8F9EC4E76&amp;n=S_telefono_rosso">http://www.policlinicogemelli.it/Policlinico_Gemelli.aspx?p=A7D5578C-8E11-4314-A2FD-A4D8F9EC4E76&amp;n=S_telefono_rosso</a>  | Lunedì, mercoledì, venerdì:<br>9.00 – 13.00<br>Martedì, giovedì:<br>14.30 – 17.30   |

## **Elenco di farmaci generalmente compatibili con l'allattamento.**

Questo elenco, basato sulle richieste al Centro Antiveneni di Bergamo nel 2016, è destinato agli operatori sanitari ed è redatto in base alle informazioni disponibili nella letteratura medico-scientifica al 31 maggio 2017. Non può considerarsi esaustivo dei farmaci che potrebbero essere impiegati in allattamento. Di tutti i farmaci elencati nella colonna di sinistra, viene presa in esame la via di somministrazione orale alla madre, ove non diversamente indicato. Nel riportare gli eventi avversi è stata utilizzata la dizione "Nessuno segnalato" se sono presenti in letteratura studi di monitoraggio di lattanti esposti al farmaco in allattamento, senza che siano riportati eventi avversi e "Dati non disponibili" in caso di mancanza di studi o case report.

**Tabella 2. Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)/analgesici e antipiretici**

| <b>Farmaco</b> | <b>Escrezione nel latte (% dose materna)</b> | <b>Eventi avversi riportati in letteratura</b>   | <b>Uso nel neonato (S/N)</b> | <b>Dose neonato (mg/kg/die)</b> | <b>Referenze</b> | <b>Note</b>  |
|----------------|--|--|------------------------------|---------------------------------|------------------|--|
| Ibuprofene     | <1   | Nessuno segnalato  | S                            | 30                              | 1-3              | Prima scelta   |
| Flurbiprofene  | <1   | Nessuno segnalato  | N                            | –                               | 4,5              |  |
| Ketoprofene    | <1   | Segnalate sospette reazioni avverse (ulcera esofagea, gastrite erosiva, emorragia meningea e insufficienza renale) | N                            | –                               | 6,7              | Preferire altro FANS nel primo mese e con i bimbi pretermine |

|                        |     |   |   |     |       |  |
|------------------------|-----|---|---|-----|-------|--|
| Diclofenac             | <1  | Nessuno segnalato   | N | -   | 8-10  | Preferire altri FANS nel primo mese e con i bimbi pretermine                                 |
| Ketorolac              | <1  | Dati non disponibili  | N | -   | 15    | Dati di escrezione nel latte disponibili per bassi dosaggi di farmaco assunto per via orale. |
| Indometacina           | 2   | Segnalata una improbabile crisi comiziale in neonato  | S | 0,2 | 16-18 | .  |
| Acido acetilsalicilico | 1-2 | segnalato un possibile caso di acidosi metabolica in un bambino la cui madre assumeva acido acetilsalicilico ad alte dosi per lunghi periodi; segnalato un caso di porpora trombocitopenica e febbre. | N |     | 19-21 | Solo come antiaggregante piastrinico alle dosi di 75-160 mg al giorno                        |

|              |     |      |   |    |           |   |
|--------------|-----|------|---|----|-----------|---|
| Paracetamolo | 1-4 | Rash | S | 10 | 11, 22-24 | Antipiretico/<br>analgesico di prima scelta |
|--------------|-----|------|---|----|-----------|---|

#### Bibliografia Tabella 2 - Sezione FANS/Analgesici/Antipiretici

1. Rigourd V, de Villepin B, Amirouche A et al. Ibuprofen concentrations in human mature milk-First data about pharmacokinetics study in breast milk with AOR-10127 "Antalait" study. *Ther Drug Monit.* 014;36:590-6.
2. Walter K, Dilger C. Ibuprofen in human milk. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;44:211-2.
3. Townsend RJ, Benedetti TJ, Erickson SH et al. Excretion of ibuprofen into breast milk. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;149:184-6.
4. Smith JJ, Hinson JL, Johnson VA et al. Flurbiprofen in post-partum women: plasma and breast milk disposition. *J Clin Pharmacol.* 1989;29:174-84
5. Cox SR, Forbes KK. Excretion of flurbiprofen into breast milk. *Pharmacotherapy.* 1987;7:211-5.
6. Soussan C, Gouraud A, Portolan G et al. Drug-induced adverse reactions via breastfeeding: a descriptive study in the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:1361-6
7. Jacqz-Aigrain E, Serreau R, Boissinot C et al. Excretion of ketoprofen and nalbuphine in human milk during treatment of maternal pain after delivery. *Ther Drug Monit.* 2007;29:815-8.
8. Brooks PM, Needs CJ. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1990;4:157-71
9. Ostensen ME. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and lactation. *Inflammopharmacology.* 1996;4:31-41
10. Spigset O, Hagg S. Analgesics and breast-feeding: safety considerations. *Paediatr Drugs.* 2000;2(3):223-38.
11. Ito S, Blajchman A, Stephenson M et al. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1393-9
12. Jamali F, Tam YK, Stevens RD. Naproxen excretion in breast milk and its uptake by suckling infant. *Drug Intell Clin Pharm.* 1982;16:475
13. Ostensen M, Matheson I, Laufen H. Piroxicam in breast milk after long-term treatment. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;35:567-9
14. Ostensen M. Piroxicam in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;25:829-30.
15. Wischnik A, Manth SM, Lloyd J et al. The excretion of ketorolac tromethamine into breast milk after multiple oral dosing. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;36:521-4
16. Lebedevs TH, Wojnar-Horton RE, Yapp P et al. Excretion of indomethacin in breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;32:751-4.
17. Beaulac-Baillargeon L, Allard G. Distribution of indomethacin in human milk and estimation of its milk to plasma ratio in vitro. *Br J Clin Pharmacol.* 1993;36:413-6.
18. Eeg-Olofsson O, Malmros I, Elwin CE, Steen B. Convulsions in a breast-fed infant after maternal indomethacin. *Lancet.* 1978;2 (8082):215. *Lette*
19. Datta P, Rewers-Felkins K, Kallem RR et al. Transfer of low dose aspirin into human milk. *J Hum Lact.* 2017;33:296-9
20. Unsworth J, d'Assis-Fonseca A, Beswick DT. Serum salicylate levels in a breast fed infant. *Ann Rheum Dis.* 1987;46:638-9.
21. Clark JH, Wilson WG. A 16-day-old breast-fed infant with metabolic acidosis caused by salicylate. *Clin Pediatr.* 1981;20:53-4.
22. Bitzen PO, Gustafsson B, Jostell KG et al. Excretion of paracetamol in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;20:123-5.
23. Nadal-Amat J, Verd S. Paracetamol and asthma and lactation. *Acta Paediatr.* 2011;100:e2-3.
24. Bakkeheim E, Carlsen KH, Lodrup Carlsen KC. Paracetamol exposure during breastfeeding and risk of allergic disease. *Acta Paediatr.* 2011;100:e3

**Tabella 3. Farmaci gastrointestinali**

| <b>Farmaco</b> | <b>Escrezione nel latte (% dose materna)</b> | <b>Eventi avversi riportati in letteratura</b> | <b>Uso nel neonato (S/N)</b> | <b>Dose neonato (mg/kg/die)</b> | <b>Referenze</b> | <b>Note</b>   |
|----------------|--|--|------------------------------|---------------------------------|------------------|---|
| Metoclopramide | variabile, raramente > 10                    | segnalati casi di coliche addominali           | N                            |                                 | 1-4              |   |
| Domperidone    | <0,1   | nessuno segnalato                              | S                            | 0,75                            | 4-6              | Nei neonati, lattanti, bambini (età inferiore a 12 anni) e adolescenti di peso inferiore a 35 kg il farmaco è soggetto a prescrizione medica limitativa da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri (“RNRL su prescrizione di centri ospedalieri”). Prestare cautela in caso di fattori di rischio che prolungano l’intervallo QTc nei neonati allattati al seno. |
| Loperamide     | <1   | Nessuno segnalato                              | N                            |                                 | 7                | Biodisponibilità orale < 1%   |

|              |     |                      |   |     |     |              |
|--------------|-----|----------------------|---|-----|-----|--------------|
| Ranitidina   | 2-8 | Nessuno segnalato    | S | 2-4 | 8-9 | Prima scelta |
| Omeprazolo   | <1  | Nessuno segnalato    | N | .   | 10  | Prima scelta |
| Pantoprazolo | <1  | Dati non disponibili | N | -   | 11  |              |

Bibliografia Tabella 3 - Sezione Farmaci gastrointestinali

1. Kauppila A, Arvela P et al. Metoclopramide and breast feeding: transfer into milk and the newborn. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;25:819-23.
2. Ingram J, Taylor H, Churchill C et al. Metoclopramide or domperidone for increasing maternal breast milk output: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F241-5. 22147287
3. Bazzano A, Thibeau S, Brandt A et al. Mothers' experiences with using galactagogues for lactation: An exploratory cross-sectional study. *Ochsner J.* 2016;16:388.
4. The Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #9: use of galactagogues in initiating or augmenting the rate of maternal milk secretion (First revision January 2011). *Breastfeed Med.* 2011;6:41-9.
5. Osadchy A, Moretti ME, Koren G. Effect of domperidone on insufficient lactation in puerperal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:642893
6. Determination of domperidone in human serum and human breast milk by high-performance liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. *Zavitsanos AP, MacDonald C, Bassoo E, Gopaul D. J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1999 Jun 25;730(1):9-24.
7. Nikodem VC, Hofmeyr GJ. Secretion of the antidiarrhoeal agent loperamide oxide in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;42:695-6. PMID
8. Riley AJ, Crowley P, Harrison C. Transfer of ranitidine to biological fluids: milk and semen. In: Misiewicz JJ, Wormsley KG, eds. *The clinical use of ranitidine.* Oxford: Medicine Publishing Foundation, 1982:78-81.
9. Kearns GL, McConnell RF Jr, Trang JM et al. Appearance of ranitidine in breast milk following multiple dosing. *Clin Pharm.* 1985;4:322-4.
10. Marshall JK, Thompson AB, Armstrong D. Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation. *Can J Gastroenterol.* 1998;12:225-7.
11. Plante L, Ferron GM, Unruh M et al. Excretion of pantoprazole in human breast. *J Reprod Med.* 2004;49:825-7



**Tabella 4. Anestetici locali**

| <b>Farmaco</b>           | <b>Escrezione nel latte (% dose materna)</b> | <b>Eventi avversi riportati in letteratura</b> | <b>Uso nel neonato (S/N)</b> | <b>Dose neonato</b> | <b>Referenze</b> | <b>Note</b>   |
|--------------------------|--|--|------------------------------|---------------------|------------------|---|
| Articaina* (iniezione)   | non disponibile                              | Dati non disponibili                           | N                            |                     | 1-2              | Simile alla lidocaina, metabolizzata a livello gastrointestinale del neonato.   |
| Mepivacaina* (iniezione) | non disponibile                              | Dati non disponibili                           | N                            |                     | 2                | Simile alla bupivacaina, metabolizzata a livello gastrointestinale del neonato. |
| Lidocaina* (iniezione)   | <1   | nessuno segnalato                              | N                            |                     | 3-4              | Metabolizzata a livello gastrointestinale del neonato.                          |

|                             |        |                   |   |  |     |  |
|-----------------------------|--------|-------------------|---|--|-----|--|
| Bupivacaina*<br>(iniettiva) | 0,2- 6 | nessuno segnalato | N |  | 5-6 | Metabolizzata a livello gastrointestinale del neonato. |
|-----------------------------|--------|-------------------|---|--|-----|--|

\* L'uso di formulazioni associate con adrenalina (presente in concentrazioni, bassissime e di trascurabile biodisponibilità orale) è compatibile con l'allattamento.

Bibliografia Tabella 4 - sezione anestetici locali

1. *Van Oss GE, Vree TB, Baars AM, Termond EF, Booij LH. Clinical effects and pharmacokinetics of articainic acid in one volunteer after intravenous administration. Pharm Weekbl Sci. 1988*
2. *Hale TW, Rowe H. Medications & mother's milk Hale Publishing L.P. ISBN 978-1-9398473-8-6*
3. *Lebedevs TH, Wojnar-Horton RE et al. Excretion of lignocaine and its metabolite monoethylglycinexylidide in breast milk following its use in a dental procedure. A case report. J Clin Peridontol. 1993;20:606-8*
4. *Zeisler JA, Gaarder TD, De Mesquita SA. Lidocaine excretion in breast milk. Drug Intell Clin Pharm. 1986;20:691-3.*
5. *Ortega D, Viviani X et al. Excretion of lidocaine and bupivacaine in breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery. Acta Anaesthesiol Scand. 1999;43:394-7*
6. *Hirose M, Hara Y et al. The effect of postoperative analgesia with continuous epidural bupivacaine after cesarean section on the amount of breast feeding and infant weight gain. Anesth Analg. 1996;82:1166-9.*

**Tabella 5. Antibiotici**

| <b>Farmaco</b>               | <b>Escrezione nel latte<br/>(% dose materna)</b> | <b>Eventi avversi riportati<br/>in letteratura</b> | <b>Uso nel neonato<br/>(S/N)*</b> | <b>Dose neonato<br/>(mg/kg/die)</b> | <b>Referenze</b> | <b>Note</b>   |
|------------------------------|--|--|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------|---|
| Amoxicillina                 | <1   | Rash, diarrea                                      | S                                 | 40-90                               | 1-2              | Prima scelta  |
| Amoxicillina+<br>clavulanico | <1 (amoxicillina)                                | Rash, diarrea                                      | N                                 |                                     | 1,3-4            | Nessun dato su escrezione di acido<br>clavulanico                   |
| Claritromicina               | 1,7  | Rash, diarrea                                      | N                                 |                                     | 5-8              | Possibile rischio ipertrofia stenosi piloro se<br>lattante < 3 mesi |

|                |                                  |                                  |   |   |           |  |
|----------------|----------------------------------|----------------------------------|---|---|-----------|--|
| Azitromicina   | 2-3                              | Rash, diarrea                    | S | 10                                      | 6-11      | Possibile rischio ipertrofia stenosi piloro se lattante < 3 mesi   |
| Fosfomicina    | 1,6                              | Dati non disponibili             | N |   | 12-13     |  |
| Ciprofloxacina | 2,3                              | Colite pseudomembranosa (1 caso) | N | 10-40 (sepsi neonatale, da letteratura) | 14, 15-19 | Il rischio di tossicità a carico di cartilagini articolari osservato negli studi preclinici non è documentato dagli studi pediatrici |
| Levofloxacina  | 2,8                              | Dati non disponibili             | N |   | 16, 20    | Il rischio di tossicità a carico di cartilagini osservato negli studi preclinici articolari non è documentato dagli studi pediatrici |
| Ceftibuten     | Non misurabile dopo singola dose | Diarrea                          | N |   | 21        | Le cefalosporine sono ritenute compatibili con allattamento  |

|                         |   |                   |   |  |          |   |
|-------------------------|---|-------------------|---|--|----------|---|
| Cefuroxima              | <1  | Diarrea           | N |  | 3, 22-26 | Le cefalosporine sono ritenute compatibili con allattamento   |
| Tobramicina (oftalmica) | 3<br>(Stimato dopo somministrazione intramuscolare) | Nessuno segnalato | N |  | 27-28    | Scarso assorbimento sistemico dopo somministrazione oftalmica |

Bibliografia Tabella 5 - Sezione antibiotici

1. Kafetzis DA, Siafas CA, Georgakopoulos PA et al. Passage of cephalosporins and amoxicillin into the breast milk. *Acta Paediatr Scand.* 1981;70:285-8.
2. Ito S, Blajchman A, Stephenson M et al. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1393-9.
3. Benyamini L, Merlob P, Stahl B et al. The safety of amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime during lactation. *Ther Drug Monit.* 2005;27:499-502.
4. Cherif F, El Aidli S, Kastalli S et al. Drug induced urticaria via breastfeeding. *Fundam Clin Pharmacol.* 2009;23 (Suppl 1):37.
5. Sedlmayr T, Peters F, Raasch W et al. [Clarithromycin, a new macrolide antibiotic. Effectiveness in puerperal infections and pharmacokinetics in breast milk]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1993;53:488-91.
6. Sorensen HT, Skriver MV, Pedersen L et al. Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal postnatal use of macrolides. *Scand J Infect Dis.* 2003;35:104-6.
7. Goldstein LH, Berlin M, Tsur L et al. The safety of macrolides during lactation. *Breastfeed Med.* 2009;4:197-200.
8. Lund M, Pasternak B, Davidsen RB et al. Use of macrolides in mother and child and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: Nationwide cohort study. *BMJ.* 2014;348:g1908.
9. Kelsey JJ, Moser LR, Jennings JC et al. Presence of azithromycin breast milk concentrations: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:1375-6.
10. Sutton AL, Acosta EP, Larson KB et al. Perinatal pharmacokinetics of azithromycin for cesarean prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:812.e1-6.
11. Salman S, Davis TM, Page-Sharp M et al. Pharmacokinetics of transfer of azithromycin into the breast milk of African mothers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:1592-9.
12. Gallego A, Rodriguez A, Mata A. Fosfomicin: pharmacological studies. *Drugs Today (Barc).* 1974;10 (Suppl):161-8.
13. Kirby WMM. Pharmacokinetics of fosfomicin. *Chemotherapy.* 1977;23 (Suppl 1):141-51.
14. Kaguelidou F, Turner MA, Choanara I et al. Ciprofloxacin use in neonates: A systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:e29-37.
15. Fleiss PM. The effect of maternal medications on breast-feeding infants. *J Hum Lact.* 1992;8:7. Letter. PMID: 1558663
16. Giamarellou H, Kolokythas E, Petrikos G et al. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med.* 1989;87(suppl 5A):49S-51S.
17. Cover DL, Mueller BA. Ciprofloxacin penetration into human breast milk: a case report. *DICP.* 1990;24:703-4. PMID: 2375140
18. 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.
19. Harmon T, Burkhart G, Applebaum H. Perforated pseudomembranous colitis in the breast-fed infant. *J Pediatr Surg.* 1992;27:744-6.
20. Cahill JB Jr, Bailey EM, Chien S et al. Levofloxacin secretion in breast milk: a case report. *Pharmacotherapy.* 2005;25:116-8.
21. Barr WH, Lin CC, Radwanski E et al. The pharmacokinetics of cefibuten in humans. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1991;14:93-100.
22. Takase Z, Shirofujii H, Uchida M. Fundamental and clinical studies of cefuroxime in the field of obstetrics and gynecology. *Chemotherapy (Tokyo).* 1979;27 (Suppl 6):600-2.
23. Voropaeva SD, Emel'ianova AI, Ankirskaja AS et al. [Effectiveness of using cefuroxime in the obstetrics and gynecology clinic]. *Antibiotiki.* 1981;27:697-701.
24. Amiraslanova LA, Emel'ianova AI, Fursova SA, Rukhadze TG. [Various characteristics of the pharmacokinetics of ampicillin, kanamycin and cefuroxime in puerperants with endometritis]. *Akush Ginekol (Mosk).* 1985;Oct; (10):14-7.
25. Nakamura T, Hashimoto I, Sawada Y, Mikami J. [Clinical studies on cefuroxime axetil in acute mastitis]. *Jpn J Antibiot.* 1987;40:340-8.
26. Kiriapopoulos E, Zaharaki S, Vonaparti A et al. Quantification of three beta-lactam antibiotics in breast milk and human plasma by hydrophilic interaction liquid chromatography/positive-ion electrospray ionization mass spectrometry. *Drug Test Anal.* 2016.
27. Niebyl JR. Use of antibiotics for ear, nose, and throat disorders in pregnancy and lactation. *Am J Otolaryngol.* 1992;13:187-92.
28. Takase Z, Shirafujii H, Uchida M et al. Laboratory and clinical studies on tobramycin in the field of obstetrics and gynecology. *Chemotherapy. (Tokyo).* 1975;23:1402-7.

**Tabella 6. Altri farmaci anti-infettivi**

| <b>Farmaco</b> | <b>Escrezione nel latte (% dose materna)</b> | <b>Eventi avversi riportati in letteratura</b> | <b>Uso nel neonato (S/N)*</b> | <b>Dose neonato (mg/kg/die)</b> | <b>Referenze</b> | <b>Note</b>   |
|----------------|--|--|-------------------------------|---------------------------------|------------------|---|
| Aciclovir      | 1  | Nessuno segnalato                              | S                             | 20 (x 4 volte)                  | 1-3              | Esposizione attraverso il latte pari a circa 1% dose pediatrica.  |
| Clotrimazolo   | Non disponibile                              | Dati non disponibili                           |                               |                                 |                  | Assorbimento sistemico trascurabile dopo somministrazione topica (cute, mucosa vaginale)<br>Biodisponibilità orale bassa (la dose eventualmente presente nel latte sarebbe scarsamente assorbita dal lattante)  |
| Fluconazolo    | 20   | Rash, disturbi gastrointestinali               | S                             | 3-6 (ogni 72 ore)               | 4-9              | E' un farmaco usato comunemente nella profilassi delle infezioni neonati da candida alla dose ev di 3-6 mg/kg, 2 volte alla settimana in neonati gravemente pretermine < 1000 gr di peso neonatale [ref 8-9] Anche nella terapia delle micosi sistemiche neonatali è solitamente ben tollerato a dosi superiori e pari a 6-12 mg/kg ogni 24-48 h. |

|             |    |                   |   |   |       |   |
|-------------|----|-------------------|---|---|-------|---|
|             |    |                   |   |   |       | La dose assunta attraverso il latte è inferiore al 60% della dose comunemente impiegata in terapia neonatale. |
| Mebendazolo | <1 | Nessuno segnalato | N | - | 10-11 | Scarsamente assorbito dal tratto gastrointestinale.<br>Segnalato un caso di riduzione della lattazione        |

Bibliografia Tabella 6 - Sezione altri antiinfettivi

1. Meyer LJ, de Miranda P, Sheth N et al. Acyclovir in human breast milk. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(3 pt 1):586-8.
2. Frenkel LM, Brown ZA, Bryson YJ et al. Pharmacokinetics of acyclovir in the term human pregnancy and neonate. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:569-76.
3. Taddio A, Klein J, Koren G. Acyclovir excretion in human breast milk. *Ann Pharmacother.* 1994;28:585-7.  
Bork K, Benes P. Concentration and kinetic studies of intravenous acyclovir in serum and breast milk of a patient with eczema herpeticum. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:1053-5.
4. Kaplan YC, Koren G, Ito S et al. Fluconazole use during breastfeeding. *Can Fam Phys.* 2015;61:875-6.
5. Moorhead AM, Amir LH, O'Brien PW, Wong S. A prospective study of fluconazole treatment for breast and nipple thrush. *Breastfeed Rev.* 2011;19:25-9
6. Schilling CG, Seay RE, Larson TA et al. Excretion of fluconazole in human breast milk. *Pharmacotherapy.* 1993;13:287.
7. Force RW. Fluconazole concentrations in breast milk. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:235-6.
8. Gomella TL *Neonatology, Lange 2013, Edizione 29a, pag 963;*
9. Datian C et al. Duration and intensity of fluconazole for prophylaxis in preterm neonates: a metaanalysis of RCT. *BMC Infect Dis.* 2016 Jun 27;16:312. doi: 10.1186/s12879-016-1645-5.
10. Kurzel RB, Toot PJ et al. Mebendazole and postpartum lactation. *N Z Med J.* 1994;107:439.
11. Karra N, Cohen R, Berlin M et al. Safety of mebendazole use during lactation: A case series report. *Drugs R D.* 2016;16:251-4.



**Tabella 7. Antistaminici**

| <b>Farmaco</b> | <b>Escrezione nel latte (% dose materna)</b> | <b>Eventi avversi riportati in letteratura</b> | <b>Uso nel neonato (S/N)</b> | <b>Dose neonato</b> | <b>Referenze</b> | <b>Note</b>          |
|----------------|--|--|------------------------------|---------------------|------------------|----------------------|
| Loratadina     | <1   | Sedazione, irritabilità                        | N                            |                     | 1, 3-6           | Prima scelta (ref.1) |
| Desloratadina  | <1   | Sedazione, irritabilità                        | N                            |                     | 3-5              |                      |

## Bibliografia Tabella 7 - Sezione antistaminici

1. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:631-50.
2. Ito S, Blajchman A, Stephenson M, et al. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168:1393-9.
3. Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Emilia-Romagna. *Prontuario Pediatrico: elenco commentato dei medicinali per l'impiego appropriato*. Servizio Sanitario Regionale, 2016. <http://salute.regione.emilia-romagna.it/news/regione/il-fatto/farmaci-e-bambini-il-prontuario-pediatico-della-regione-emilia-romagna>.
4. British National Formulary for Children 2011-2012. The essential resource for clinical use of medicines in children. [www.sbp.com.br/pdfs/british\\_national\\_formulary\\_for\\_children\\_2011-2012.pdf](http://www.sbp.com.br/pdfs/british_national_formulary_for_children_2011-2012.pdf).
5. Hilbert J, Radwanski E, Afrime MB, et al. Excretion of loratadine in human breast milk. *J Clin Pharmacol*. 1988;28:234-9.
6. Committee in Drugs, American Academy of Pediatrics. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.

**Tabella 8. Antiasmatici**

| <b>Farmaco</b>                    | <b>Escrezione nel latte<br/>(% dose materna)</b> | <b>Eventi avversi riportati<br/>in letteratura</b> | <b>Uso nel neonato (S/N)</b> | <b>Dose neonato<br/>(mg/kg/die)</b> | <b>Referenze</b> | <b>Note</b>   |
|-----------------------------------|--|--|------------------------------|-------------------------------------|------------------|---|
| Beclometasone<br>(via inalatoria) | Non noto   | Nessuno segnalato                                  | N                            |                                     | 1-6              | Accettabile l'uso in allattamento<br>(ref.3)            |
| Salbutamolo<br>(via inalatoria)   | <1   | Nessuno segnalato                                  | S<br>(somministrazione EV)   | 4 µg/kg EV in dose<br>singola       | 2, 3, 5-10       | Accettabile l'uso in allattamento<br>(ref. 2, 3, 8, 10) |

|                               |    |                                  |   |   |              |  |
|-------------------------------|----|----------------------------------|---|---|--------------|--|
| Prednisone (via orale)        | <1 | Nessuno segnalato                | N |   | 5, 6, 11-17  | Utilizzo compatibile con allattamento (ref. 16)  |
| Metilprednisolone (via orale) | <1 | Possibile ritardo nella crescita | S | *   | 5, 6, 18-23  | Evitare allattamento al seno nelle 2-8 ore successive la somministrazione di alte dosi (es. 1 grammo) del farmaco (ref. 18-21) |
| Budesonide (via inalatoria)   | <1 | Dati non disponibili             | S | 400 µg due volte/die (aerosol), 500 µg due volte/die (inal) | 1-3, 5-6, 24 |  |

\* artrite reumatoide infantile, malattie del tessuto connettivo: pz. 1mese-18anni (30 mg/kg in dose singola, dose max 1gr/die); rigetto del trapianto: 1mese-18anni (10-20 mg/kg in dose singola).

#### Bibliografia Tabella 8 - Sezione antiasmatici

1. Greenberger PA, Patterson R. *The management of asthma during pregnancy and lactation. Clin Rev Allergy. 1987;5:317-24.*
2. Ellsworth A. *Pharmacotherapy of asthma while breastfeeding. J Hum Lact. 1994;10:39-41.*
3. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. *NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. J Allergy Clin Immunol. 2005 Jan;115(1):34-46.*
4. Brown HM, Storey G. *Treatment of allergy of the respiratory tract with beclomethasone dipropionate steroid aerosol. Postgrad Med J. 1975;51 (Suppl 4):59-64.*

5. Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Emilia-Romagna. *Prontuario Pediatrico: elenco commentato dei medicinali per l'impiego appropriato*. Servizio Sanitario Regionale, 2016. <http://salute.regione.emilia-romagna.it/news/regione/il-fatto/farmaci-e-bambini-il-prontuario-pediatico-della-regione-emilia-romagna>.
6. *British National Formulary for Children 2011-2012. The essential resource for clinical use of medicines in children*. [www.sbp.com.br/pdfs/british\\_national\\_formulary\\_for\\_children\\_2011-2012.pdf](http://www.sbp.com.br/pdfs/british_national_formulary_for_children_2011-2012.pdf).
7. Lindberg C, Boréus LO, de Château P, et al. Transfer of terbutaline into breast milk. *Eur J Resp Dis*. 1984;65 (Suppl 134):87-91.
8. McDonald CF, Burdon JG. Asthma in pregnancy and lactation. A position paper for the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Med J Aust*. 1996;165:485-8.
9. Nelson-Piercy C. Asthma in pregnancy. *Thorax*. 2001;56:325-8.
10. Taddio A, Ito S. Drugs and breast-feeding. In: Koren G, ed. *Maternal-fetal toxicology. A clinician's guide*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2001:177-32.
11. Katz FH, Duncan BR. Letter: Entry of prednisone into human milk. *N Engl J Med*. 1975;293:1154.
12. Sagraves R, Kaiser D, Sharpe GL. Prednisone and prednisolone concentrations in milk of a lactating mother. *Drug Intell Clin Pharm*. 1981;15:484.
13. Berlin CM, Kaiser DG, Demers L. Excretion of prednisone and prednisolone in human milk. *Pharmacologist*. 1979;21:264.
14. McKenzie SA, Selley JA, Agnew JE. Secretion of prednisolone into breast milk. *Arch Dis Child* 1975;50:894-6.
15. Ost L et al. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr* 1985 ;106 :1008-11.
16. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.
17. Constantinescu S, Pai A, Coscia LA, et al. Breast-feeding after transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28:1163-73.
18. Bodiguel E, Bensa C, Brassat D, et al. Multiple sclerosis and pregnancy. *Rev Neurol (Paris)*. 2014;170:247-65.
19. Strijbos E, Coenradie S, Touw DJ, et al. High-dose methylprednisolone for multiple sclerosis during lactation: Concentrations in breast milk. *Mult Scler*. 2015;21:797-8.
20. Cooper SD, Felkins K, Baker TE, et al. Transfer of methylprednisolone into breast milk in a mother with multiple sclerosis. *J Hum Lact*. 2015;31:237-9.
21. Gunduz S, Gencler OS, Celik HT. Four hours is enough for lactation interruption after high-dose methylprednisolone treatment in multiple sclerosis mothers by measuring milk cortisol levels. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29:3495.
22. Coulam CB, Moyer TP, Jiang NS, et al. Breast-feeding after renal transplantation. *Transplant Proc*. 1982;13:605-9.
23. Grekas DM, Vasiliou SS, Lazarides AN. Immunosuppressive therapy and breast-feeding after renal transplantation.
24. Falt A, Bengtsson T, Kennedy BM et al. Exposure of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:798-802.

## **Farmaci ad azione sul sistema nervoso centrale**

I farmaci psicotropi sono tra quelli con le più frequenti richieste di consulenza. Nonostante ciò, considerando la necessità di una valutazione su base individuale, si è preferito non riportare questa classe di farmaci nell'elenco sopra riportato, rimandando per informazioni alle banche dati già segnalate e alle revisioni della letteratura disponibili.

Si riportano qui alcune raccomandazioni di carattere generale:

- Nel caso in cui la madre sia in terapia con un farmaco che agisce sul sistema nervoso centrale, l'allattamento al seno non è automaticamente controindicato<sup>20,21</sup>. Per esempio, l'outcome cognitivo non è necessariamente influenzato negativamente dalla assunzione materna di farmaci antidepressivi<sup>22</sup>. Infatti, la quota di farmaco che passa nel latte e l'effetto sul lattante dipendono sia dalle caratteristiche farmacocinetiche del farmaco, sia dalle capacità metaboliche della madre e del suo bambino. Bisogna inoltre considerare l'effetto positivo del farmaco sulla stabilizzazione dei sintomi materni e quindi in maniera indiretta sulla relazione madre-bambino.
- I farmaci psicotropi compatibili con l'allattamento al seno richiedono comunque un'attenta sorveglianza clinica del bambino e il dosaggio del livello plasmatico (se il tipo di farmaco lo consente) in caso di comparsa di sintomi attribuibili al sistema nervoso centrale (sonnolenza, disturbi alimentari, alterazione del sonno-veglia, irritabilità).

---

<sup>20</sup> Fortinguerra F, Clavenna A, Bonati M. Psychotropic drug use during breastfeeding: a review of the evidence. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):e547-56.

<sup>21</sup> Kronenfeld N, et al. Use of Psychotropic Medications in Breastfeeding Women. *Birth Defects Res*. 2017;109:957-997

<sup>22</sup> Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW. Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (NEAD) Study Group. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr*. 2014;168(8):729-36.

- L'assunzione contemporanea di più farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale nell'adulto aumenta il rischio di effetti collaterali dovuti alla loro interazione. Tuttavia non è documentato se l'assunzione di più farmaci da parte della donna che allatta aumenti il rischio di eventuali effetti collaterali anche per il lattante.

#### *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