

Farmaci in donne che allattano

(dott. Alessandra Russo, Istituto di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Messina)

Premessa:

L'allattamento è il miglior modo per alimentare i neonati⁽¹⁾. Tuttavia molte madri hanno bisogno di assumere farmaci durante il periodo dell'allattamento^(2,3). I possibili effetti sul neonato sono quindi estremamente importanti.

Di seguito viene riportato un elenco di farmaci e sostanze che richiedono attenzione se somministrati durante l'allattamento, con le possibili alternative terapeutiche^(4,5). I farmaci non citati non sono automaticamente esenti da rischi; ci riproponiamo pertanto di aggiornare l'elenco periodicamente man mano che nuove evidenze si rendano disponibili.

FARMACI E SOSTANZE CHE RICHIEDONO UNA ATTENTA VALUTAZIONE DEL RISCHIO PRIMA DI ESSERE PRESCRITTI ALLE DONNE CHE ALLATTANO

Farmaco	Motivo	Farmaco alternativo
Acebutololo	L'uso di tale farmaco può causare livelli relativamente alti di esposizione in neonati allattati al seno da madri che lo assumono. Per tale motivo deve essere usato con cautela.	Labetalolo ⁽⁶⁾ , propranololo ⁽⁷⁾ .
		Anche gli ACE-inibitori e i calcio-antagonisti sono considerati sicuri ^(8,9) .
Alcool	Per evitare l'esposizione del neonato, la madre non deve consumare alcool, o al massimo 1 bicchierino 2-3 ore prima di allattare.	
Alprazolam	Se l'assunzione è intermittente, esiste un piccolo rischio per il neonato, mentre un uso regolare può causare accumulo del farmaco e dei suoi metaboliti. E' stato riportato un caso di sindrome d'astinenza in un neonato allattato al seno materno, dopo che la madre ha sospeso il farmaco. ¹⁰	
Amiodarone	L'uso di tale farmaco può causare livelli relativamente alti di esposizione in neonati allattati al seno da madri che lo assumono. Per tale motivo deve essere usato con cautela.	
Aspirina	La presenza di elevati livelli serici di salicilato è stata dimostrata in neonati allattati al seno, che aumenta la possibilità di acidosi metabolica, emorragia, alterata circolazione polmonare, e sindrome di Reye. Dopo una singola dose di aspirina di 450-650 mg, nell'arco di 24 ore lo 0.1-21% raggiunge il neonato ⁽¹¹⁾ . Il picco di concentrazione di salicilato nel latte si verifica circa 2 ore dopo il picco del livello serico. In ogni caso, se la madre assume cronicamente antinfiammatori e essendo il metabolismo neonatale non maturo, il neonato può sviluppare intossicazione da salicilato e problemi di	

	sanguinamento. Inoltre, il neonato può assorbire acido salicilico libero dalla scissione del glucuronide salicilfenolico nel latte ⁽¹²⁾ . L'American Academy of Pediatrics raccomanda un uso cauto dell'aspirina da parte della madre che allatta al seno, e comunque devono essere evitate le alte dosi ⁽⁸⁾ . Sebbene il rischio sembri trascurabile, le condizioni dei neonati devono essere clinicamente monitorate se la madre assume dosi elevate di aspirina.	
Atenololo	L'uso di tale farmaco può causare livelli relativamente alti di esposizione in neonati allattati al seno da madri che lo assumono. Per tale motivo deve essere usato con cautela.	Labetalolo ⁽⁶⁾ , propranololo ⁽⁷⁾ .
		Anche gli ACE-inibitori e i
		calcio-antagonisti sono considerati sicuri ^(8,9) .
Azatioprina	Le concentrazioni plasmatiche della madre devono essere monitorate. In 9 casi riportati di neonati allattati al seno esposti a tale farmaco attraverso il latte materno, non è stato evidenziato alcun effetto avverso evidente ⁽¹³⁻¹⁵⁾ .	
Bromocriptina	Può sopprimere la produzione di latte. Secondo l'American Academy of Pediatrics, il suo uso è controindicato durante l'allattamento.	
Caffeina	L'ingestione di moderate quantità di caffeina dovrebbe essere sicura.	
Ciclofosfamide	Sono state trovate alte concentrazioni di ciclofosfamide nel latte umano ⁽¹⁶⁾ . E' controindicato l'allattamento nelle donne che assumono tale farmaco ⁽⁸⁾ .	
Ciclosporina	La ciclosporina viene escreta nel latte umano, l'American Academy of Pediatrics ritiene che tale farmaco sia controindicato durante l'allattamento a causa dei potenziali effetti prolungati quali immunosoppressione, neutropenia, ed una potenziale associazione con la carcinogenesi ⁽⁸⁾ . Si dovrebbe sconsigliare l'allattamento nelle donne in terapia con ciclosporina.	
Clorambucile	Non ci sono informazioni disponibili sull'uso di tale farmaco durante l'allattamento. Il trattamento con clorambucile dovrebbe precludere l'allattamento.	
Cloramfenicolo	Nei neonati allattati al seno da donne che assumono cloramfenicolo, è possibile la comparsa di anemia aplastica idiosincrasica.	Penicilline, cefalosporine, aminoglicosidi, macrolidi

Cocaina	E' stata riportata tossicità da cocaina in neonati allattati da donne che ne facevano uso ⁽¹⁷⁾ .	
Composti radioattivi	L'allattamento deve essere sospeso per la durata dell'emivita del composto utilizzato.	
Corticosteroidi	Piccole quantità di glucocorticoidi possono essere presenti nel latte di donne che li assumono. In ogni modo, non è stato riportato nessun effetto avverso, e l'American Academy of Pediatrics ha dichiarato che il prednisone ed il prednisolone sono sicuri e compatibili con l'allattamento ⁽⁸⁾ . Non vi sono dati disponibili sull'uso di desametasone o betametasone durante l'allattamento. Se le donne che assumono alte dosi di glucocorticoidi scelgono di allattare al seno, devono aspettare 4 ore dall'assunzione del farmaco prima di riprendere ad allattare allo scopo di ridurre la quantità di glucocorticoidi nel latte ^(8,18) .	
Diazepam	Se l'assunzione è intermittente, esiste un piccolo rischio per il neonato, mentre un uso regolare può causare accumulo del farmaco e dei suoi metaboliti. E' stato riportato un caso di letargia e scarso aumento di peso in un neonato esposto a tale farmaco attraverso il latte materno ⁽¹⁹⁾ .	
Eparina;	L'eparina non viene escreta nel latte a causa del suo elevato peso molecolare, e perciò sarebbe sicuro per i neonati allattati al seno. Pure la LMWH ha un peso molecolare relativamente elevato, e non ci si aspetterebbe che venga escreta nel latte umano. Una parte della quantità ingerita probabilmente viene inattivata nel tratto gastrointestinale, e sembra che sia l'eparina non frazionata che la LMWH presentino un piccolo rischio per un neonato allattato al seno.	
Eparina a basso peso molecolare (LMWH)		
Ergotamina	Può sopprimere la secrezione di prolattina nelle donne che allattano. Secondo l'American Academy of Pediatrics, il suo uso è controindicato durante l'allattamento.	
Estrogeni	Possono sopprimere la produzione di latte. I contraccettivi orali a basso contenuto di estrogeni hanno un rischio minore rispetto a quelli con concentrazione più elevata. Nonostante ciò anch'essi andrebbero usati con cautela.	

Etosuccimide	Nei neonati allattati al seno, il livello di esposizione a tale farmaco può superare del 10% la dose terapeutica aggiustata con il peso.	Carbamazepina, fenitoina, acido valproico
FANS	Sebbene la maggior parte dei FANS non raggiunga alte concentrazioni nel latte, dovrebbero essere utilizzati con cautela dalle donne che allattano. Sono state trovate nel latte tracce di naprossene, piroxicam, ibuprofene, e diclofenac. Alcuni farmaci entrano nel circolo enteroepatico (indometacina, sulindac) e devono essere evitati. Dal momento che molti FANS spiazzano la bilirubina, possono aumentare il rischio di kernicterus e sono controindicati nei neonati con ittero. L'American Academy of Pediatrics considera l'ibuprofene, l'indometacina e il naprossene compatibili con l'allattamento ⁽⁸⁾ . E' stato pubblicato un case report di convulsioni possibilmente indotte da indometacina in un neonato allattato al seno materno, sebbene non sia stato provato un collegamento causale fra i 2 eventi ⁽²⁰⁾ .	Acetaminofene (come analgesico)
Fenobarbitale	Nei neonati allattati al seno, il livello di esposizione a tale farmaco può superare del 10% la dose terapeutica aggiustata con il peso.	Carbamazepina, fenitoina, acido valproico
Fluoxetina	Sebbene la concentrazione del farmaco nel latte sia bassa, sono state riportate coliche in neonati esposti ⁽²¹⁾ .	Sertralina, antidepressivi triciclici
Idrossiclorochina	Nel latte sono state trovate basse concentrazioni di idrossiclorochina. A causa della lenta eliminazione e della possibilità di accumulo di una quantità tossica nel neonato, durante terapia giornaliera con idrossiclorochina l'allattamento dovrebbe essere intrapreso con cautela. L'American Academy of Pediatrics classifica il farmaco come compatibile con l'allattamento ⁽⁸⁾ .	
Litio	Sono state riportate concentrazioni plasmatiche vicine a quelle terapeutiche in un neonato esposto al farmaco in utero e durante l'allattamento ⁽²²⁾ . Secondo l'American Academy of Pediatrics, il suo uso è controindicato durante l'allattamento.	Sertralina, antidepressivi triciclici
Meperidina	I bambini che vengono allattati da madri che assumono meperidina hanno un maggiore rischio di depressione, rispetto ai neonati di donne che ricevono morfina durante	Acetaminofene ⁽²⁴⁾ , ibuprofene ⁽²⁵⁾ , flurbiprofene ⁽²⁶⁾ , ketorolac ⁽²⁷⁾ , ac. Mefenamico ⁽²⁸⁾ ,

	l'allattamento ⁽²³⁾ .	sumatriptan (per la cefalea) ⁽²⁹⁾ , morfina ⁽⁸⁾
Metadone	Utilizzato per trattare l'addiction, è sicuro per i neonati allattati al seno, quando assunto a dosi inferiori a 80 mg/die ⁽³⁰⁾ .	Buprenorfina ⁽³¹⁾
Metotrexato	Si sconsiglia l'allattamento durante la terapia con tale farmaco in quanto esso viene escreto nel latte a basse concentrazioni e si può accumulare nei tessuti del neonato. L'American Academy of Pediatrics ritiene che il metotrexato debba essere controindicato durante l'allattamento a causa dei potenziali problemi gravi che può causare, come immunosoppressione, neutropenia, effetti avversi sulla crescita, e carcinogenesi ⁽⁸⁾ .	
Nadololo	L'uso di tale farmaco può causare livelli relativamente alti di esposizione in neonati allattati al seno da madri che lo assumono. Per tale motivo deve essere usato con cautela.	Labetalolo ⁽⁶⁾ , propranololo ⁽⁷⁾ .
		Anche gli ACE-inibitori e i
		calcio-antagonisti sono considerati sicuri ^(8,9) .
Nicotina	La nicotina viene escreta con il latte. Per tale motivo il fumo è controindicato durante l'allattamento.	
Oro (sali)	Sebbene la biodisponibilità dell'oro elementare sia sconosciuta, una piccola quantità viene escreta con il latte per un periodo prolungato. Pertanto la quantità totale di oro elementare che un neonato può ingerire può essere notevole ⁽³²⁾ . Non è stata descritta nessuna tossicità. L'American Academy of Pediatrics ritiene i sali d'oro compatibili con l'allattamento, ma a causa della ritenzione prolungata di sali d'oro nel corpo della madre e la possibilità di effetti tossici nel neonato, è più prudente evitare l'allattamento ⁽³³⁾ .	
Ossicodone	Nei bambini allattati al seno i livelli di esposizione all'ossicodone possono raggiungere il 10% della dose terapeutica	Acetaminofene ⁽²⁴⁾ , ibuprofene ⁽²⁵⁾ , flurbiprofene ⁽²⁶⁾ , ketorolac ⁽²⁷⁾ , ac. Mefenamico ⁽²⁸⁾ , sumatriptan (per la cefalea) ⁽²⁹⁾ , morfina ⁽⁸⁾
Primidone	Nei neonati allattati al seno, il livello di esposizione a tale farmaco può superare del 10% la dose terapeutica aggiustata con il peso.	Carbamazepina, fenitoina, acido valproico
Sotalolo	L'uso di tale farmaco può causare livelli relativamente alti di esposizione	Labetalolo ⁽⁶⁾ , propranololo ⁽⁷⁾ .

	in neonati allattati al seno da madri che lo assumono. Per tale motivo deve essere usato con cautela.	
		Anche gli ACE-inibitori e i
		calcio-antagonisti sono considerati sicuri ^(8,9) .
Sulfapiridina; Sulfasalazina	La sulfapiridina viene escreta nel latte. Le concentrazioni nel latte sono 40-50% dei livelli serici materni. Nessun effetto avverso si è verificato in 16 neonati allattati al seno ⁽³⁴⁻³⁶⁾ . Un neonato ha sviluppato diarrea ematica attribuita alla terapia con sulfasalazina seguita dalla madre. La donna aveva una lenta acetilazione, con livelli ematici relativamente elevati di sulfapiridina ⁽³⁷⁾ . In base a tale segnalazione, l'American Academy of Pediatrics classifica la sulfasalazina come un farmaco da somministrare con cautela alle donne che allattano dal momento che si possono verificare eventi avversi importanti in alcuni neonati ⁽⁸⁾ . L'esperienza di donne con patologie infiammatorie dell'intestino suggeriscono che la sulfasalazina è compatibile con l'allattamento.	
Teofillina	Quando la dose assunta dalla madre è elevata, i livelli di esposizione nel neonato possono essere elevati (10% della dose terapeutica). Perciò si deve utilizzare con cautela.	
Tetracicline	Sebbene non siano stati riportati casi di alterazione del colore dei denti, in neonati allattati al seno da donne che assumono tetracicline, si deve comunicare alle donne che allattano il rischio potenziale di tale evento.	Penicilline, cefalosporine, aminoglicosidi, macrolidi

Bibliografia.

1. American Academy of Pediatrics, Work Group on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 1997; 100: 1035-1039.
2. Matheson I. Drugs taken by mothers in the puerperium. BMJ 1985; 290: 1588-1589.
3. Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (CGDUP). Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. Int J Gynaecol Obstet 1992; 39: 185-196.
4. Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. New England Journal of Medicine 2000; 343: 118-126.
5. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. Arch Intern Med 2000; 160: 610-619.
6. Lunell NO, et al. Transfer of labetalol into amniotic fluid and breast milk in lactating women. Eur J Clin Pharmacol 1985; 28: 597-599.
7. Bauer JH, et al. Propranolol in human plasma and breast milk. Am J Cardiol 1979; 43: 860-862.
8. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 1994; 93: 137-150.
9. Briggs GG, et al. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.

10. Anderson PO, McGuire GG. Neonatal alprazolam withdrawal - possible effects of breast feeding. DICP Ann Pharmacother 1989; 23: 614.
11. Berlin CM, et al. Excretion of salicylate in human milk. Clin Pharmacol Ther 1980; 27: 245-248.
12. Levy G. Clinical pharmacokinetics of aspirin. Pediatrics 1978; 62: 867-872.
13. Coulam CB, et al. Breast-feeding after renal transplantation. Transplant Proc 1982; 14: 605-609.
14. Grekas DM, et al. Immunosuppressive therapy and breast-feeding after renal transplantation. Nephron 1984; 37: 68.
15. Nyberg G, et al. Breast-feeding during treatment with cyclosporine. Transplantation 1998; 65: 253-255.
16. Wiernik PH, Duncan JH. Cyclophosphamide in human milk. Lancet 1971; 1: 912-914.
17. Chasnoff IJ, et al. Cocaine intoxication in a breast-fed infant. Pediatrics 1987; 80: 836-838.
18. Ost L, et al. Prednisolone excretion in human milk. J Pediatr 1985; 106: 1008-1011.
19. Patrick MJ, et al. Diazepam and breast-feeding. Lancet 1972; 1: 542-543.
20. Eeg-Olofsson O, et al. Convulsions in a breastfed infant after maternal indomethacin. Lancet 1978; 2: 215.
21. Lester BM, et al. Possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1993; 32: 1253-1255.
22. Tunnessen WW Jr, Hertz CG. Toxic effects of lithium in newborn infants: a commentary. J Pediatr 1972; 81: 804-807.
23. Wittels B, et al. Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: a preliminary study. Anesthesiology 1990; 73: 864-869.
24. Berlin CM Jr, et al. Disposition of acetaminophen in milk, saliva, and plasma of lactating women. Pediatr Pharmacol (New York) 1980; 1: 135-141.
25. Townsend RJ, et al. Excretion of ibuprofen into breast milk. Am J Obstet Gynecol 1984; 149: 184-186.
26. Smith IJ, et al. Flurbiprofen in post-partum women: plasma and breast milk disposition. J Clin Pharmacol 1989; 29: 174-184.
27. Wischnik A, et al. The excretion of ketorolac tromethamine into breast milk after multiple oral dosing. Eur J Clin Pharmacol 1989; 36: 521-524.
28. Buchanan RA, et al. The breast milk excretion of mefenamic acid. Curr Ther Res Clin Exp 1968; 10: 592-597.
29. Wojnar-Horton RE, et al. Distribution and excretion of sumatriptan in human milk. Br J Clin Pharmacol 1996; 41: 217-221.
30. Wojnar-Horton RE, et al. Methadone distribution and excretion into breast milk of clients in a methadone maintenance programme. Br J Clin Pharmacol 1997; 44: 543-547.
31. Marquet P, et al. Buprenorphine withdrawal syndrome in a newborn. Clin Pharmacol Ther 1997; 62: 569-571.
32. Bennett PN, et al. Use of sodium aurothiomalate during lactation. Br J Clin Pharmacol 1990; 29: 777-779.
33. Ostensen M, et al. Excretion of gold into human breast milk. Eur J Clin Pharmacol. 1986 ; 31 : 251-252.
34. Jarnerot G, et al. Placental transfer of sulphasalazine and sulphapyridine and some of its metabolites. Scand J Gastroenterol 1981; 16: 693-697.
35. Azad Khan AK, Truelove SC. Placental and mammary transfer of sulphasalazine. BMJ 1979; 2: 1553.
36. Berlin CM Jr, Yaffe SJ. Disposition of salicylasulfapyridine (Azulfidine) and metabolites in human breast milk. Dev Pharmacol Ther 1980; 1: 31-39.
37. Branski D, et al. Bloody diarrhea : a possible complication of sulfasalazine transferred through human breast milk. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1986; 5: 316-317.