



Approcci regolatori sul corretto uso dei farmaci in gravidanza

Jelena Ivanovic

23/11/2018, Bologna



Dichiarazione di trasparenza/interessi*

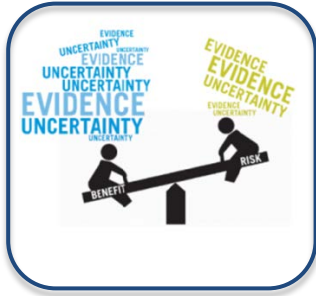
Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

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

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

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Obiettivi formativi



- Valutazione del rapporto beneficio/rischio (B/R) -principali problematiche



- Conoscere le fonti dei dati per la valutazione del rapporto B/R delle esposizioni in gravidanza
- Comprendere l'importanza di dati addizionali



- Conoscere le principali strategie per la valutazione e gestione del rischio nelle esposizioni in gravidanza
- l'impegno dell' AIFA per promuovere l'uso corretto dei farmaci in gravidanza

L'uso dei farmaci in gravidanza è comune

- **le condizioni sottostanti** che richiedono un trattamento (i.e. asma, epilessia, diabete, depressione, ansia, disturbi della tiroide, HIV)
- le condizioni **correlate alla gravidanza** (i.e. infezioni, ipertensione, diabete gestazionale)
- **esposizione** ai medicinali accidentale, **non programmata** (circa il 50% delle gravidanze non è programmato)



Esempio - asma:

- L'asma è la più comune malattia cronica in gravidanza e le esacerbazioni si verificano nel 45% delle donne
- La sua prevalenza tra le donne incinte varia dal 4 all'8% e sembra essere aumentata negli ultimi decenni
- Si stima che circa 19-30% delle donne asmatiche va incontro ad un peggioramento della malattia durante la gravidanza
- Le pazienti con asma di grado severo hanno maggiori probabilità di peggiorare ulteriormente durante la gravidanza
- Sospensione o riduzione del trattamento può contribuire al peggioramento dei sintomi dell'asma in alcune donne durante la gravidanza

Grosso A et al. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018;14:16.



Vaccine Knowledge Project

Authoritative Information For All



Key vaccine facts

What are the risks associated with catching flu in pregnancy?

Catching flu in pregnancy can lead to increased risks for both pregnant woman and their babies. Vaccination against flu reduces these risks. Serious complications of flu include pneumonia, septic shock (a severe and life-threatening infection of the whole body), meningitis and encephalitis (inflammation of the brain). Around 600 people die from complications of flu every year in the UK.

There is strong evidence that pregnant women have a much higher risk of serious illness as a result of flu, compared with the general population. The risks are highest in the last three months of pregnancy. US studies of the H1N1 ('Swine Flu') pandemic in 2009 found that pregnant women were four times as likely to develop serious illness and up to five times as likely to be admitted to hospital, compared with the general population. As a result of the evidence from this pandemic, pregnant women were added to the list of groups considered to be at higher risk from seasonal flu.

In the UK between 2009 and 2012, flu was the cause of death for 36 women who died during pregnancy or shortly afterwards. It is estimated that half of these deaths could have been prevented by flu vaccination. See the [2014 summary report](#) from MBRACE-UK (Mothers and Babies: Reducing Risk through Audits and Confidential Enquiries across the UK). Between 2012 and 2014 there was a fall in deaths of pregnant women from flu, but this was mainly due to low rates of flu in the UK during this period (see page 4 of the [MMBRACE-UK 2016 summary report](#)).

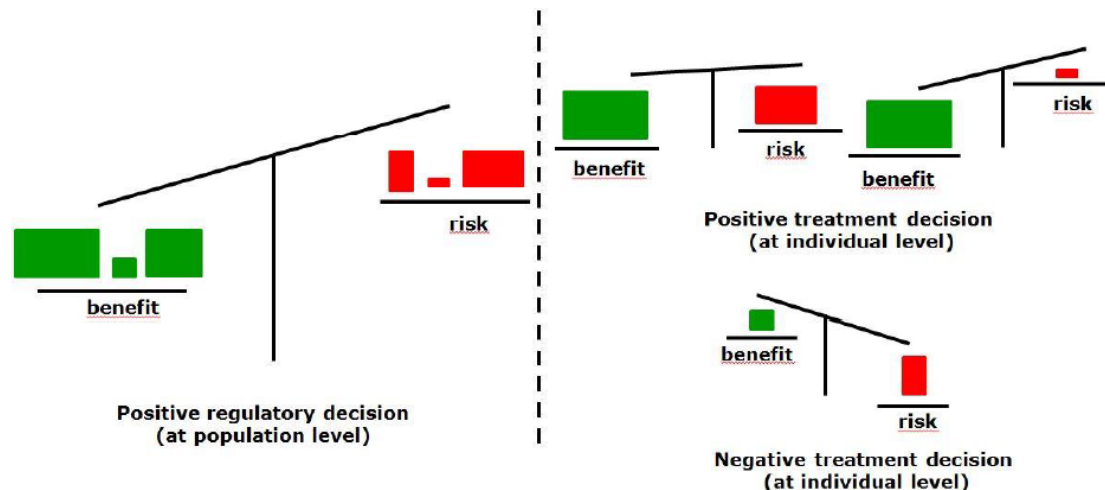
There is also strong evidence that catching flu in pregnancy has an effect on the unborn baby. Babies born to women who have had flu are up to four times more likely to be born prematurely and to have a low birth weight. This may be because flu infection produces an inflammatory response in the body which can trigger premature labour. Flu in pregnancy can even lead to stillbirth or death in the first week of life.

Is the vaccine safe?

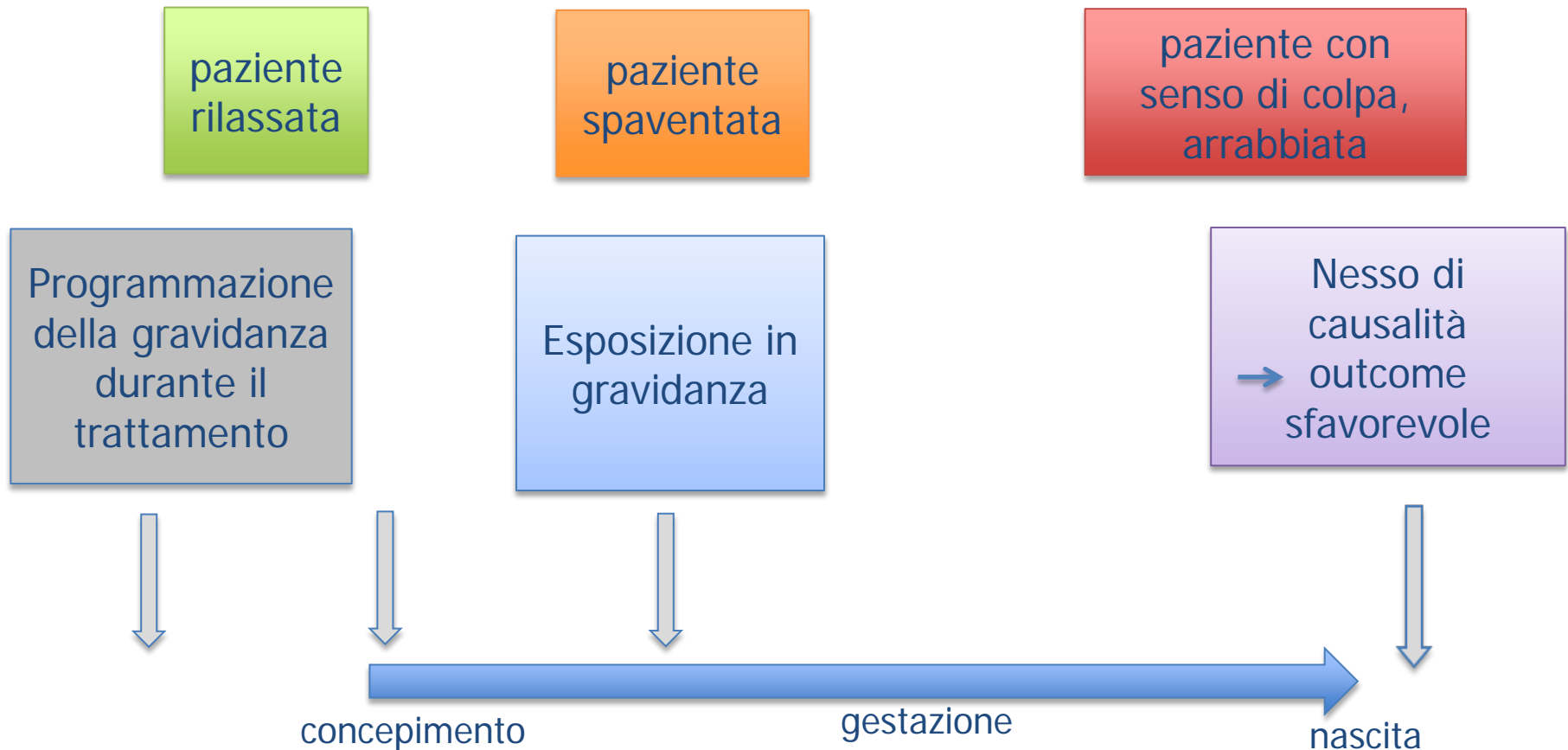
Seasonal flu vaccination has been recommended in pregnancy for several years in many countries. An increasing number of studies have shown it to be safe in all stages of pregnancy, including the first three months, and to have an important reduction in serious complications for the mother and baby. Read the abstracts of a [US study from 2009](#) and a [US study from 2012](#). Another [US study published in 2017](#) studied the effects of flu vaccination in the first three months of pregnancy. It looked at birth defects in over 52,000 babies who had been exposed to the flu vaccine in the first three months of pregnancy. By comparing this group with over 370,000 babies who had not been exposed to the flu vaccine, the study showed that having the flu vaccine in early pregnancy was not associated with an increased risk of birth defects.

Benefit/Risk (B/R) assessment

- Passare da un processo decisionale 'implicito' (intuitivo) a uno 'esplicito' (evidence-based) è un compito complesso e non esiste un approccio prescrittivo per attuarlo.
- Tale processo prevede la valutazione di numerosi aspetti tra i quali: le caratteristiche della malattia e del medicinale ed in particolare le evidenze disponibili sulla sicurezza ed efficacia del medicinale.
- Un processo strutturato e sistematico è fondamentale per supportare e migliorare il percorso decisionale e per facilitare la comunicazione.



Percezione del rischio della donna in gravidanza L'importanza di identificare il rischio individuale



Incertezze dovute alla mancanza di informazioni scientificamente validate o di una comunicazione non appropriata possono causare ansia e le interruzioni di gravidanza non giustificate

Valutazione del rapporto B/R-Principali problematiche per le esposizioni in gravidanza

- Necessità di **aggiustamenti della dose** a causa di cambiamenti fisiologici
- **Impatto** dei farmaci **sulla fertilità** (per pazienti maschi e femmine)
- **Genotossicità**
- **Teratogenicità ed embriotossicità** (attraverso l'esposizione della madre o attraverso l'esposizione dello sperma del padre)
- **Fetotossicità** (attraverso l'esposizione della madre durante la gravidanza)
- **Impatto** dei farmaci **sul neonato** (in caso di esposizione della madre alla fine della gravidanza e / o durante l'allattamento)
- **Effetti a lungo termine** in neonati / bambini / adolescenti (in caso di esposizione della madre in qualsiasi fase della gravidanza e / o allattamento al seno)

Distinzione tra tossicità riproduttiva e quella dello sviluppo

Outcomes riguardanti la riproduzione

- ✓ fertilità femminile
- ✓ fertilità maschile
- ✓ il parto
- ✓ allattamento

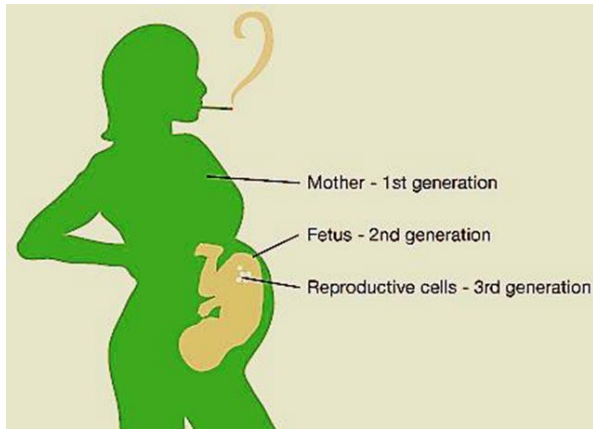


Guidance for Industry Reproductive and Developmental Toxicities — Integrating Study Results to Assess Concerns

Outcomes riguardanti lo sviluppo

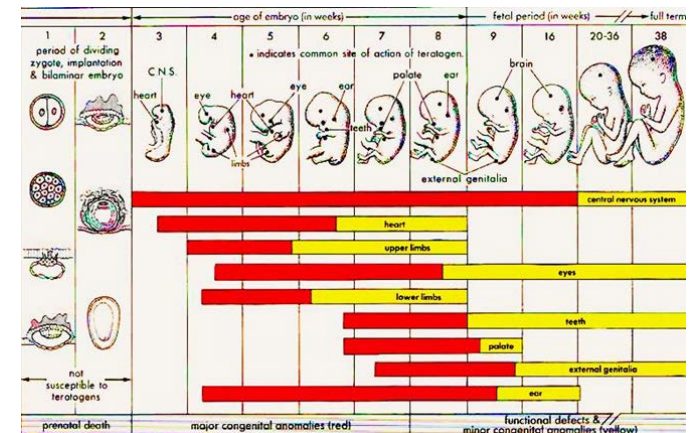
- ✓ mortalità
- ✓ dismorfogenesi (anomalie strutturali)
- ✓ alterazioni della crescita
- ✓ alterazioni funzionali (a breve e lungo termine)

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm079240.pdf>



Diverse modalità e periodi di esposizione.....

- ✓ Accidentale – non programmata
- ✓ Nei diversi momenti del periodo gestazionale – il rischio può cambiare
- ✓ Attraverso il padre
- ✓ Durante l'allattamento



Valutazione dei dati preclinici

- The assessment of non-clinical data may suggest that a drug product:
 - ✓ does not appear to increase the risk of teratogenicity in humans (unlikely human teratogenicity/fetotoxicity),
 - ✓ may increase the risk in humans (possible human teratogenicity/fetotoxicity),
 - ✓ predicts an increase of the risk in humans (demonstrated or suspected human teratogenicity/fetotoxicity)
- Unavailable or insufficient non-clinical data could be considered as “effects detected”
- Genotoxicity may deserve particular attention due to its potential irreversible nature
- Variations in teratogenic response among species should be considered (results from at least two species are warranted)



Mancanza di dati - esclusione delle donne in gravidanza dai trials clinici (CTs)

Challenges and perspectives of performing research

Table 1 Subpart B of the Common Rule (45 CFR 46)^{5,11}

Research involving pregnant women or fetuses

Pregnant women or fetuses may be involved in research if all of the following conditions are met:

- a) Where scientifically appropriate, preclinical studies, including studies on pregnant animals and clinical studies, have been conducted and provide data for assessing potential risks to pregnant women;
- b) The risk to the fetus is caused solely by interventions or procedures that hold out the prospect of direct benefit for the woman or fetus; or, if there is no prospect of benefit, the risk to the fetus is not greater than minimal;
- c) Any risk is the least possible for achieving the objectives of the research;
- d) If the research holds out the prospect of direct benefit to the pregnant woman, the prospect of a direct benefit both to the pregnant woman and the fetus, or no prospect of benefit for the woman nor the fetus when the risk to the fetus is not greater than minimal, and her consent is properly obtained;
- e) If the research holds out the prospect of direct benefit solely to the fetus then the consent of the pregnant woman and the father is properly obtained, except if the father is unable to consent because of unavailability, incompetence, or temporary incapacity or the pregnancy resulted from rape or incest.
- f) Each individual providing consent here is fully informed regarding the reasonably foreseeable impact of the research on the fetus;
- g) Pregnant children must assent and obtain permission in accord with subpart D;
- h) No inducements, monetary or otherwise, will be offered to terminate a pregnancy;
- i) Individuals engaged in the research will have no part in any decisions as to timing, method, or procedures used to terminate a pregnancy.
- j) Individuals engaged in research will have no part in determining viability.

Il regolamento UE 536/2014

Articolo 33- Sperimentazioni cliniche su donne in gravidanza o allattamento

La conduzione di una sperimentazione clinica su donne in gravidanza o allattamento è consentita esclusivamente se, oltre alle condizioni stabilite all'articolo 28, sono soddisfatte le seguenti condizioni:

a) la sperimentazione clinica può potenzialmente recare alla donna in gravidanza o allattamento interessata, o all'embrione, al feto o al neonato, benefici diretti superiori ai rischi e agli oneri associati,

oppure

b) se tale sperimentazione clinica non reca alcun beneficio diretto alla donna in gravidanza o allattamento interessata, o all'embrione, al feto o al neonato, la sua conduzione è consentita solo se:

- i) una sperimentazione clinica di efficacia comparabile non può essere condotta su donne che non siano in gravidanza o allattamento;
- ii) la sperimentazione clinica contribuisce al conseguimento di risultati in grado di recare beneficio alle donne in gravidanza o allattamento o ad altre donne in relazione alla riproduzione o ad altri embrioni, feti o neonati, nonché
- iii) la sperimentazione clinica pone un rischio e un onere minimi per la donna in gravidanza o allattamento interessata, per l'embrione, il feto o il neonato;

Sperimentazioni cliniche con donne in gravidanza (G) ed allattamento (A) per anno e fase - Periodo 2012-2016; a) gravidanza; b) allattamento

a) Gravidanza

Anno	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
2012	0	0,0	6	35,3	8	47,1	3	17,6	17	40,5
2013	0	0,0	2	40,0	0	0,0	3	60,0	5	11,9
2014	1	20,0	0	0,0	4	80,0	0	0,0	5	11,9
2015	0	0,0	2	50,0	1	25,0	1	25,0	4	9,5
2016	0	0,0	3	27,3	6	54,5	2	18,2	11	26,2
Totale	1	2,4	13	31,0	19	45,2	9	21,4	42	100,0

b) Allattamento

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

Fonte: elaborazione dati dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali

Sperimentazioni cliniche con donne in gravidanza per area terapeutica - Periodo 2012-2016

Area terapeutica	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Totale	%
Virus Diseases [C02]	0	3	6	0	9	21,4
Cancer [C04]	0	4	2	1	7	16,7
Female diseases of the urinary and reproductive systems and pregnancy complications [C13]	0	2	4	0	6	14,3
Nervous System Diseases [C10]	0	2	2	1	5	11,9
Nutritional and Metabolic Diseases [C18]	1	2	0	0	3	7,1
Anesthesia and Analgesia [E03]	0	0	1	1	2	4,8
Cardiovascular Diseases [C14]	0	0	0	2	2	4,8
Bacterial Infections and Mycoses [C01]	0	0	0	1	1	2,4
Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities [C16]	0	0	1	0	1	2,4
Diagnosis [E01]	0	0	0	1	1	2,4
Eye Diseases [C11]	0	0	0	1	1	2,4
Hormonal diseases [C19]	0	0	0	1	1	2,4
Injuries, poisonings, and occupational diseases [C21]	0	0	1	0	1	2,4
Mental Disorders [F03]	0	0	1	0	1	2,4
Respiratory Tract Diseases [C08]	0	0	1	0	1	2,4
	1	13	19	9	42	100,0

Fonte: elaborazione dati dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali



Agensia Italiana del Farmaco

AIFA

BANDO AIFA 2017

PER LA RICERCA INDIPENDENTE SUI FARMACI

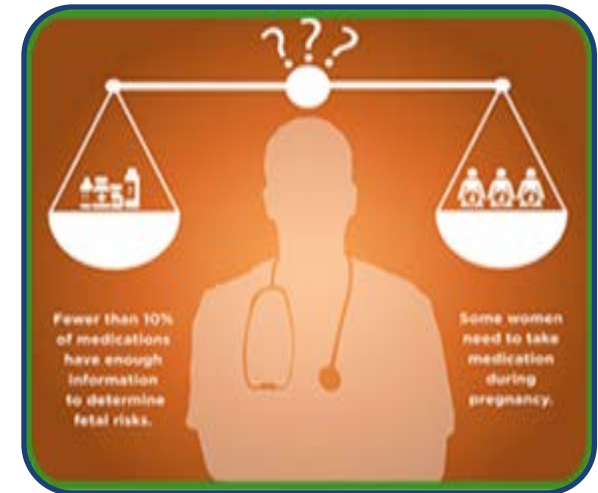
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Area tematica 3 – Medicina di genere

- Studi clinici sul profilo di rischio specifico in base al genere.
- Studi di PK e PD che esplorano ed evidenziano “*the Drug-Dose Gender Gap*”.
- Biomarker genere-specifici, quali indicatori di appropriatezza terapeutica o di risposta alla terapia.
- Studi clinici su patologie autoimmuni in gravidanza.
- Effetto dei farmaci sull’impianto embrionale/gravidanze a termine.
- Patologie cardiovascolari e differenze di genere (differenti tempistiche di efficacia dei farmaci anticoagulanti post-ischemici, farmaci attivi sul rimodellamento cardiaco).
- Obesità e differenze di genere nella terapia farmacologica.
- Messa a punto di modelli sperimentali clinici volti a integrare gli studi di farmacocinetica e farmacodinamica con quelli di cronobiologia, farmacogenetica e farmacogenomica, correlati alle varie fasce d’età, ai diversi stadi ormonali e a periodi critici (allattamento, gravidanza, menopausa, etc).
- Epatite C nelle donne (in particolare in gravidanza; eradicazione, prevenzione della trasmissione verticale).
- Studi clinici volti a valutare l’uso concomitante dei farmaci per il trattamento di determinate patologie (HCV, HIV, epilessia, alcune infezioni batteriche, etc.) e la contraccezione orale/ormonale.
- Valutazione degli effetti nei bambini in età scolastica esposti in utero a medicinali (in particolare antidepressivi, alcuni anticoagulanti etc.): grandi studi di coorte nei bambini esposti e non esposti a determinati medicinali in utero al fine di valutare potenziali effetti a lungo termine sullo sviluppo (neuro-cognitivo) e sulla crescita; esplorazione soprattutto di strategie innovative per valutare gli effetti a lungo termine (consorzi simili all’EUROmediCAT).|

Importanza dei dati di post-marketing – farmacovigilanza

- 9 donne su 10 esposte a qualche tipo di medicinale durante la gravidanza e 7 su 10 segnalano di aver preso almeno un medicinale da prescrizione negli USA
- Negli ultimi 30 anni, l'uso nel primo trimestre di gravidanza di medicinali da prescrizione è aumentato di oltre il 60%
- Dati FDA: meno del 10% dei farmaci presenta dati sufficienti per determinare la sicurezza dell'uso in gravidanza al momento dell'autorizzazione



www.cdc.gov/treatingfortwo;

Mitchell AA, et al. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(1):51.e1-8.

- Informazione su quali farmaci sono potenzialmente non-sicuri, ma ancora più importante quali potrebbero rappresentare un' opzione terapeutica ottimale
- Le reazioni avverse sono potenzialmente prevenibili (i.e introduzione del *pregnancy prevention program* PPP)

Farmacovigilanza (FV) di routine

Reporting: lo stesso report raccoglie i dati della madre e del bambino

Il ruolo del *signal detection*

Dal dicembre 2001

Paziente Reazione avversa S.M./P.A. Sospetto S.M./P.A. Concomitante Condizioni

Iniziali paziente:
 Nome
 Cognome

Data di Nascita o Età Data di Nascita Età

Sesso Paziente M F

Peso (kg)
 Altezza (cm)

* Data Insorgenza (DD/MM/YYYY)
 Reazione

Stato di gravidanza
 SI NO

Età Gestazionale al momento

Soggetti Servizio Essenziale

Origin

Relazi

Malattie o Interventi subiti in precedenza

Descrizione

Data Inizio

Il collegamento tra due parti del modulo è evidenziato in verde



➔ Signals

Una volta che i dati sono segnalati e raccolti in modo corretto, si procede con la valutazione di sospette reazioni avverse e la convalida di eventuali **segnali di sicurezza**.

Reporting requirements

- GVP Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1)

Section VI.B.6.1. Use of a medicinal product during pregnancy or breastfeeding - pregnancy

Reports, where the embryo or foetus may have been exposed to medicinal products (either through maternal exposure or transmission of a medicinal product via semen following paternal exposure), **should be followed-up** in order to collect information on the outcome of the pregnancy and development of the child after birth.

Reports should contain **as many detailed elements as possible** in order to assess the causal relationships. In this context the use of standard structured questionnaires is recommended.

Individual cases with an abnormal outcome associated with a medicinal product following exposure during pregnancy are **classified as serious reports**:

- reports of **congenital anomalies or developmental delay**, in the foetus or the child;
- reports of **foetal death and spontaneous abortion**; and
- reports of **suspected adverse reactions in the neonate that are classified as serious**.

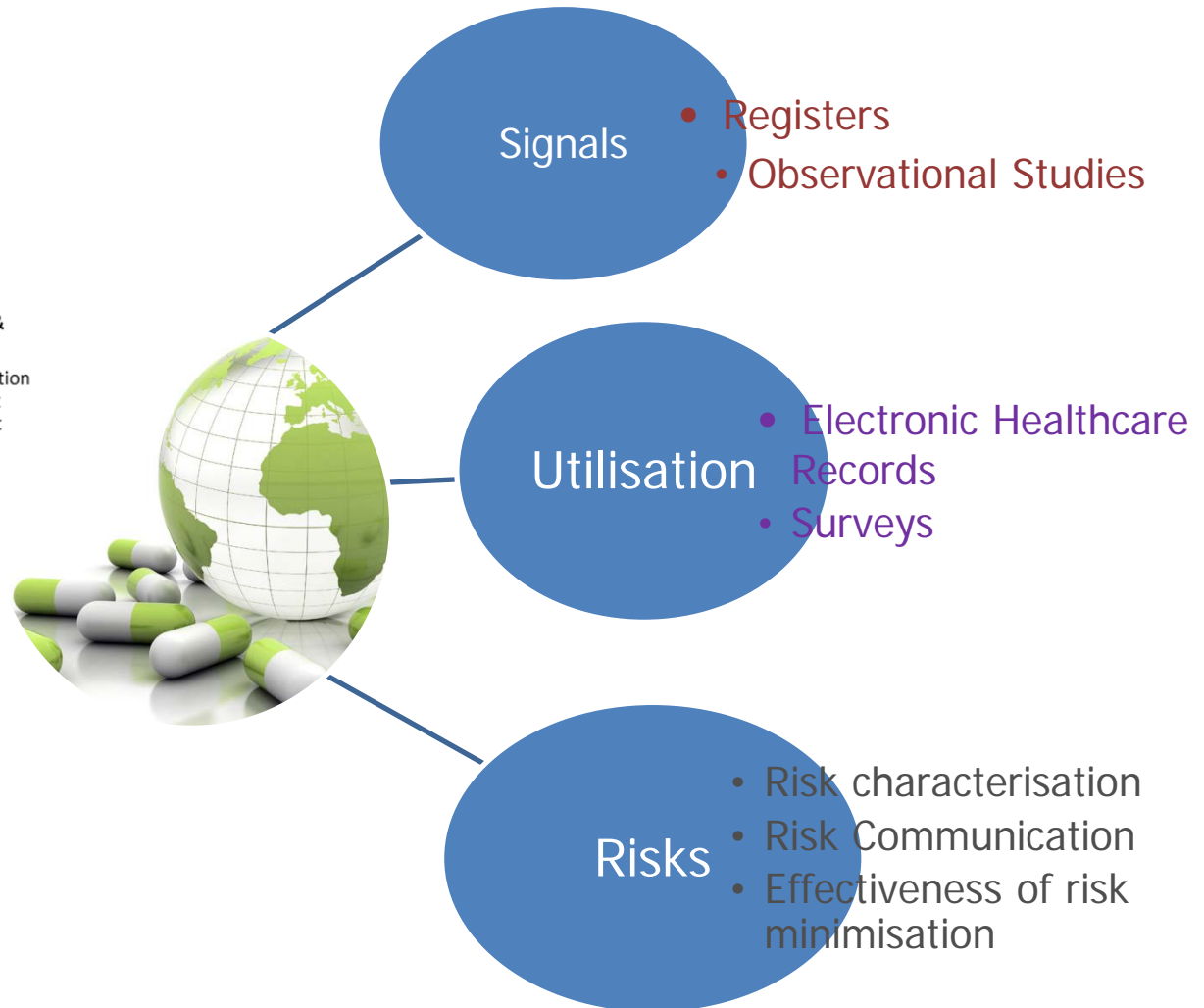
Some reports of pregnancy exposure with no suspected reactions may necessitate to be reported - for example pregnancy exposure to medicinal products contraindicated in pregnancy or with a special need for surveillance because of a high teratogenic potential (e.g. thalidomide, isotretinoin).



Principali sfide per la FV di routine

- Mancanza di dati (underreporting e dati incompleti, nel periodo peri-concezionale, spesso uso dei farmaci senza consapevolezza della gravidanza, inconsapevolezza degli effetti di genotossicità e teratogenicità);
- Nesso di causalità spesso difficile (fattori confondenti);
- Endpoints combinati degli studi;
- Outcomes mascherati (ritardo di crescita, deficit funzionali, stillbirth, aborto spontaneo precoce etc);
- Alcuni outcomes sfavorevoli si possono identificare solo con un follow-up a lungo termine;
- Il rischio attribuibile/imputabile (RA) – comuni ADRs, con un basso RA possono “sfuggire” e non essere rivelati;
- Reporting bias
- Reporting selettivo può comportare falsi allarmi etc.

Il valore della “ Real World Evidence”



I farmaci sono una causa rara delle malformazioni congenite



- Circa il 3-5% dei nati vivi presenta una malformazione alla nascita ogni anno per un totale di circa 120.000 neonati .
L'esposizione ai farmaci è una causa rara di malformazioni congenite (<1 %).

<http://www.cdc.gov/ncbddd/AboutUs/documents/216624A%20NCBDDD%20DirRecruitCov.pdf>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071645.pdf>

- **L' approccio proattivo è molto importante** (in passato, 4 anni prima di riconoscere il potenziale teratogeno del talidomide, 20 anni prima di riconoscere le malformazioni associate al warfarin).



Proactive follow –up of maternal and fetal outcomes

Additional sources – three broad categories

Population-based surveillance registries (the data collected by the population-based registry serves a wider range of purposes)

Large healthcare databases/Linked data systems

Other “**purpose built**” data sources including **case-control surveillance systems**

Other data sources

Registri sull' esposizione in gravidanza (REG) - la parte importante del sistema di FV postmarketing

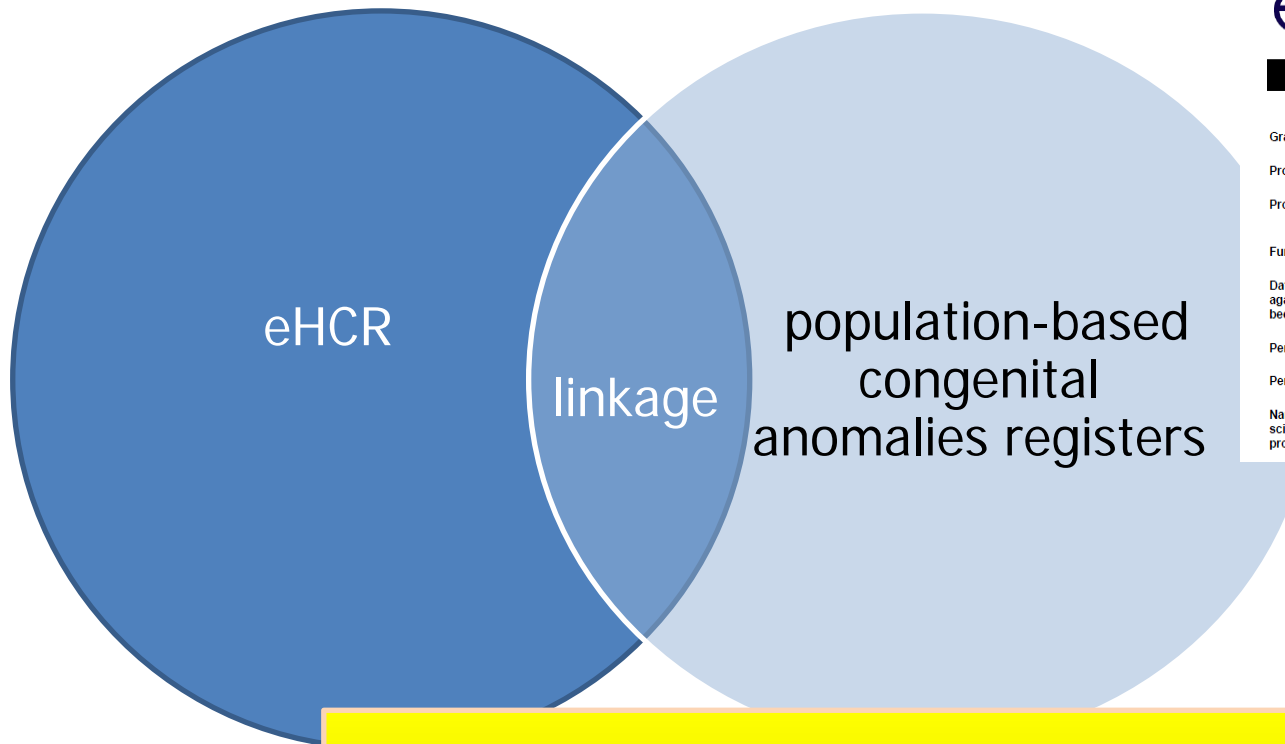
- ✓ Monitoraggio del rischio sospetto (studi osservazionali prospettivi)
- ✓ Identificazione dei fattori predittivi (relativi ad un outcome specifico)
- ✓ Hypothesis-generating tools – la regola del 3 – la review è necessaria se il registro osserva 3 o più segnalazioni di difetti specifici a seguito della stessa esposizione

I limiti.....



- Selection e referral bias
- Perdita al follow-up
- Difficoltà nell'identificazione del comparatore adeguato
- Il sample size limitato – spesso non sufficiente per identificare il rischio specifico per una determinata anomalia (“CHMP recommendation of 1000 exposures” difficilmente raggiungibile)
- Reclutamento difficile e/o lento – aspetti promozionali
- Spesso il follow-up del neonato è breve (3-4 mesi dopo la nascita, casi rari 12 mesi)
- È difficile ottenere l'inclusione del massimo numero possibile di gravidanze e nello stesso tempo la disponibilità di tutti i dati rilevanti (questionari ben bilanciati e non troppo lunghi)

La possibilita' per superare alcuni limiti è il "*linkage*"....



euromedicat

PROJECT FINAL REPORT

Grant Agreement Number:	Ref. 260598
Project Acronym:	EUROMEDICAT
Project Title:	Safety of Medication Use in Pregnancy in Relation to Risk of Congenital Malformations
Funding Scheme:	7th Framework Programme (FP7)
Date of latest version of Annex I against which the assessment has been made:	November 25 th , 2013
Periodic Report:	1 st <input type="checkbox"/> 2 nd <input type="checkbox"/> Final <input checked="" type="checkbox"/>
Period Covered:	March 1 st 2011 to February 28 th 2015
Name, title and organisation of the scientific representative of the project's coordinator:	Helen Dolk, Professor of Epidemiology & Health Services Research, University of Ulster, Northern Ireland, UK

Validazione/maggior accuratezza di dati riguardanti l'esposizione – **ATTENZIONE** – se vengono usati dati sulle prescrizioni *overestimation* è possibile – process of attrition!!

Utilità delle banche dati riguardanti le esposizioni in gravidanza

- ✓ Rilevazione /conferma o non di potenziali segnali di teratogenicità/fetotossicità
- ✓ Valutazione dei tassi di prescrizione e d'uso
- ✓ Valutazione dell'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio

Large Health Care Databases i.e. administrative claims files, electronic medical records, population registers of health and demographic characteristics + Case-control surveillance systems

- ✓ Uso di dati esistenti (accesso rapido ed economico)
- ✓ Approccio prospettico (i dati sull'esposizione raccolti prima di registrare lo stato di gravidanza)
- ✓ Il follow-up non necessario
- ✓ Grandi numeri

Disegno dei nuovi Registri AIFA

La nuova struttura dei Registri, con un'architettura modulare, trasversale e dinamica, è stata introdotta nell'anno 2013 e disegnata al fine di consentire una raccolta sia dei dati clinici sia di quelli amministrativi, verificandone la congruenza *intra* e *inter* scheda e bilanciando la gestione delle informazioni, sotto il profilo della privacy e sotto quello della certificazione dei dati inseriti.

In generale, ogni Registro AIFA si basa sulla raccolta dei dati per specifico farmaco (*Drug-product monitoring Registry - DPMR*) con il seguente ordine di inserimento delle schede da parte dei medici e farmacisti:

1. Anagrafica del paziente (unica per tutti i Registri e/o Piani terapeutici) - AP)
2. Eleggibilità e dati clinici (EDC)
3. Prescrizioni (Richiesta farmaco - RF)
4. Erogazioni dei medicinali (Dispensazione farmaco - DF)
5. Follow-up (Rivalutazioni - RIV)
6. Fine terapia (Fine Trattamento - FT)
7. Gravidanza (GV) (per lenalidomide, thalidomide e alitretonina).

Risk management

RMP

- RMM di routine (RCP)
- RMM addizionali (PASS, registri, DHCP, materiale educativo, test di gravidanza, contraccettazione, consenso informato, PPP, etc.)

Selezione dei *tools* di PV in linea con livello di rischio identificato

PSUR

- Esigenza di ottenere dati concernenti l'uso in gravidanza
- Nel nuovo template manca la sezione dedicata

Le aree della GVP

Comunicazione e stampati

Contraccettazione e PPP

Registri e PASS

Efficacia delle misure della minimizzazione del rischio

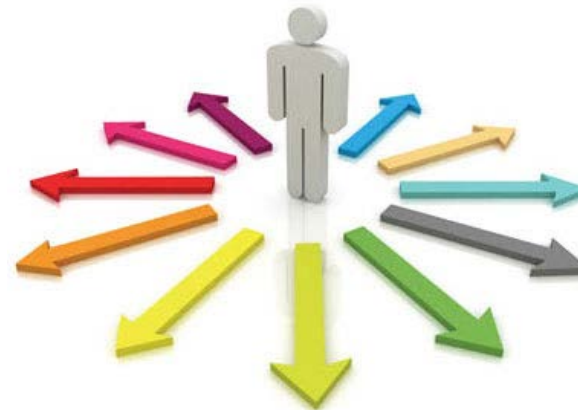
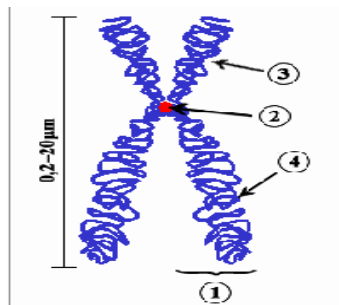
Comunicazione

è necessaria una migliore comunicazione riguardo a **ciò che è e non è noto** per quanto riguarda l'impatto dell'esposizione in utero ai farmaci

Counselling



Servizi di informazione teratologica



Stile di vita

Champagne



Un compito difficile....



L'elaborazione ed estrapolazione dei dati riguardanti la sicurezza dei farmaci per uso in gravidanza dalle numerose fonti disponibili rappresenta un compito complesso **che richiede tempo non sempre disponibile per gli operatori sanitari in un setting clinico molto impegnativo.**



🔍



CERCA PRINCIPIO ATTIVO

Selezione il principio attivo

[Lista principi attivi](#)

Asma

L'asma bronchiale è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree nella quale giocano un ruolo importante numerose cellule, in particolare i mastociti, gli eosinofili e i linfociti T.

Nei soggetti predisposti questa infiammazione provoca episodi ricorrenti di respiro sibilante e fischiante, difficoltà respiratoria, senso di costrizione toracica e tosse. Dal 4% al 12% delle donne in gravidanza sono affette da asma.

Andamento in gravidanza:
 L'asma in gravidanza si caratterizza per una maggiore instabilità funzionale e clinica, che spesso rende difficile il controllo della malattia. Infatti, circa un terzo delle pazienti va incontro a riacutizzazione durante la gravidanza, e l'asma che prima era di entità moderato-severa può evolvere verso stadi di maggiore gravità.

In virtù dei cambiamenti ormonali, il primo e l'ultimo mese di gravidanza comportano un minore rischio di riacutizzazione asmatica, mentre il secondo ed il terzo trimestre sono a maggior rischio. Solo il 10% delle gravide va incontro a peggioramento del quadro asmatico durante il travaglio ed il parto, mentre, solitamente dopo tre mesi dal parto, si verifica una remissione della sintomatologia con ripristino della condizione precedente alla gravidanza.

Gestione in gravidanza:
 L'asma in gravidanza è stata associata ad un maggiore rischio di pre-eclampsia, di basso peso alla nascita, di parto prematuro e di mortalità perinatale.

L'Asma materno in corso di gravidanza è stato associato ad un lieve aumento del rischio di specifiche anomalie congenite (gastroschisi, atresia anale, anomalie facciali) anche se non è stato definito se tale aumento è correlabile con i farmaci assunti dalla madre durante il primo trimestre o alla stessa malattia materna.

In corso di attacco asmatico, si può instaurare un'ipossia placentare che può compromettere l'ossigenazione fetale.

Il trattamento dell'asma si basa sull'identificazione e riduzione dell'esposizione a specifici fattori di rischio che causano gli attacchi d'asma e sulla terapia farmacologica. L'obiettivo della terapia dell'asma è quello di mantenere un'adeguata ossigenazione al feto evitando riacutizzazione della sintomatologia materna.

Le pazienti in gravidanza con sintomi molto sporadici e di breve durata non richiedono, in genere, alcun trattamento farmacologico continuativo.

- [Terapia Farmacologica in gravidanza](#)
- [Terapia Farmacologica in allattamento](#)
- [Bibliografia Essenziale](#)

Farmaci associati:

Aminofillina
 Betametasone
 Budesonide
 Fluticasone
 Formoterolo
 Ipratropio bromuro
 Maltiprednisolone
 Omalizumab

LA CAMPAGNA DI COMUNICAZIONE



**IN GRavidANZA NON TEMERE DI CURARMI
 ASSUMI I FARMACI
 Per TE e per ME,
 Mamma.**

La campagna
 Scarica l'opuscolo


BANCA DATI FARMACI

Segnalazioni reazioni avverse

per gli Operatori Sanitari

per le mamme

🔍



CERCA PRINCIPIO ATTIVO

Selezione il principio attivo

[Lista principi attivi](#)

Budesonide

Corticosteroidi, ha una azione immunosoppressiva ed antinfiammatoria. Somministrato prevalentemente per via inalatoria nella terapia dell'asma bronchiale. Può essere somministrato anche per via orale, topica, nasale e rettale nel trattamento di patologie allergiche ed infiammatorie. Dopo somministrazione topica/inalatoria si ritrova a livello sistemico in quantità molto limitate. Ha un'emivita di eliminazione di 2-4 ore. Può determinare alterazione dell'attività surrenalica.

È considerato uno dei farmaci di prima scelta in gravidanza nella terapia inalatoria/topica.

Gravidanza:
 1° Trimestre

I dati disponibili in campo umano, su ampi campioni di donne trattate per via inalatoria topica con Budesonide in gravidanza, non hanno ad oggi evidenziato un aumento di anomalie congenite nei nati esposti rispetto all'atteso.

Gli studi disponibili in campo umano, su ampi campioni di donne trattate per via sistemica con corticosteroidi in gravidanza, sono ancora controversi. Alcuni studi non hanno ad oggi evidenziato un incremento significativo di anomalie congenite, rispetto all'atteso. Altri segnalano un lieve incremento del rischio di labio-palatoschisi.

Le sporadiche segnalazioni di malformazioni in case report sono da considerare aneddotiche in quanto non presentano un pattern specifico e non sono state confermate dagli studi epidemiologici successivi.

2°-3° Trimestre

Ad oggi non vi sono segnalazioni di effetti tossici fetoneonatali, in caso di somministrazione per via inalatoria.

Per somministrazioni sistemiche di corticosteroidi in generale, alcuni studi segnalano un rischio aumentato di rallentata crescita fetale e basso peso neonatale, soprattutto in caso di terapia cronica e ad alte dosi. Non è stato definito se tale osservazione sia correlata alla terapia farmacologica o alla patologia cronica materna che ne ha richiesto l'assunzione.

Vi sono sporadiche segnalazioni di anomalie immunologiche, pancitopenia, ipoglicemia ed anomalie elettrolitiche neonatali in caso di terapia con corticosteroidi protratta per lunghi periodi, ad alte dosi e prevalentemente per via sistemica.

Allattamento:
 Passa nel latte materno. Dopo somministrazione materna topica/inalatoria si ritrova nel latte in quantità minime.

Non vi sono controindicazioni all'allattamento in caso di terapia locale con corticosteroidi.


In caso di somministrazioni ripetute per via sistemica è indicato allattare al seno 4 ore dopo l'assunzione del farmaco.

Revisione scientifica: Mercoledì, 13 Gennaio, 2016

Patologie associate:

Asma
 Malattie infiammatorie croniche intestinali
 Rinite allergica
 Epatite autoimmune

LA CAMPAGNA DI COMUNICAZIONE



**IN GRavidANZA NON TEMERE DI CURARMI
 ASSUMI I FARMACI
 Per TE e per ME,
 Mamma.**

La campagna
 Scarica l'opuscolo

BANCA DATI FARMACI

Segnalazioni reazioni avverse

per gli Operatori Sanitari

per le mamme

FARMACI E GRAVIDANZA

Home Il Progetto Comunicazione Patologie e farmaci Da sapere

Benvenuti sul sito AIFA dedicato ai farmaci in gravidanza e allattamento! Uno spazio pensato per le future mamme, le neo-mamme e per tutti gli operatori sanitari che vogliono conoscere quali farmaci siano più indicati per il trattamento delle patologie comuni e croniche nel periodo della gestazione e del puerperio **...perché non curarsi mette a rischio la propria salute e quella del nascituro!**

IN EVIDENZA

Comunicazione EMA sull'uso dei medicinali contenenti valproato
 Gli esperti di sicurezza dei medicinali del Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agencia Europea dei Medicinali (...)
 Leggi

Nuova revisione dell'uso del valproato in gravidanza e nelle donne in età fertile
 L'Agencia Europea per i Medicinali (EMA) ha iniziato una revisione relativa all'uso dei medicinali contenenti va...
 Leggi

Vai all'archivio >>

LA CAMPAGNA DI COMUNICAZIONE

IN GRAVIDANZA NON TEMERE DI CURARTI assumi i farmaci prescritti ascolta il tuo medico.
Per TE e per ME, Mamma.
 AIFA
 comunicazione istituzionale
 www.farmacigravidanza.gov.it

La campagna Scarica l'opuscolo

Seleziona il principio attivo

Consulta le schede scientifiche sulle principali

- 70 schede per operatori sanitari
- 70 schede per le mamme
- più di 240 schede principi attivi
- aggiornamento costante in base alle nuove evidenze scientifiche
- es. sono state aggiornate le schede dei farmaci SSRI per i disturbi d'ansia e depressione

Schede generali....

The screenshot displays the AIFA website interface. At the top, a blue navigation bar contains the following menu items: Home, Il Progetto, Comunicazione, Patologie e farmaci, and Da sapere. The main content area features a large image of a baby's eye. Overlaid on this image is the following text:

Benvenuti sul sito AIFA dedicato in gravidanza e allattamento
 neo-mamme e per tutti gli operatori. Scoprite quali farmaci siano più indicati per il vostro bambino nel periodo della gestazione e allattamento. **Non mettete a rischio il vostro bambino!**

To the right of the main content is a vertical list of menu items, each with a corresponding text snippet:

- Embriologia e sviluppo fetale
- Farmaci e allattamento: le future mamme, le neo-mamme, scoprite quali farmaci sono più indicati per il vostro bambino comuni e croniche
- Farmacocinetica in gravidanza: **Non curarsi da soli. Parlate con il medico. Non curarsi da soli. Parlate con il medico.**
- Il caso "Talidomide"
- Passaggio transplacentare dei farmaci
- Procreazione medicalmente assistita e farmaci
- Studi e pubblicazioni
- Terapie cosmetiche in gravidanza: scoprite quali farmaci sono più indicati per le patologie cutanee o intercorrenti in gravidanza e allattamento?

At the bottom of the menu items, there is a search bar with the text: "Effettua una ricerca tra le schede scientifiche".

Sezione dedicata alle mamme

Contatti Link Utili Portale Aifa

FARMACI E GRAVIDANZA

Home Il Progetto Comunicazione Patologie e farmaci Da sapere

Home

CERCA
PATOLOGIA MAMMA

Seleziona la patologia ▼

[Lista patologie mamma](#)

PATOLOGIE E FARMACI

[Lista patologie operatori](#)

[Lista patologie mamme](#)

[Schede principi attivi](#)

COSÌ PROTEGGI LA TUA SALUTE E LA MIA.

Benvenuta nella sezione dedicata alle mamme!

Se hai in programma una gravidanza o sei in attesa di un bimbo, in questo spazio troverai alcuni utili consigli per vivere con maggiore serenità questa fase importante e delicata della tua vita.

La maggior parte delle donne in gravidanza, nel timore di poter causare eventuali danni al feto, evita di assumere medicinali anche quando questi non comportano alcun rischio. In questa sezione troverai tutte le informazioni e le evidenze aggiornate relative alle patologie più comuni in gravidanza, strutturate in relazione ai disagi e malesseri che possono verificarsi nelle diverse settimane o trimestri di gestazione, e alle possibilità di cura disponibili in sicurezza.

Tiene sempre presente, comunque, che le informazioni che troverai in questo spazio non sostituiscono in alcun caso il tuo medico o lo specialista, che dovrai sempre consultare per adottare stili di vita e comportamenti sani e sicuri per te e il tuo bambino.

LA CAMPAGNA DI COMUNICAZIONE

IN GRAVIDANZA NON TEMERE: DI CURARTI assicurati i farmaci precorrendo ascolta il tuo medico

Per TE e per ME, Mamma.

www.farmacigravidanza.gov.it

La campagna Scarica l'opuscolo

BANCA DATI FARMACI

Segnalazioni reazioni avverse

per gli Operatori Sanitari

per le mamme

Disclaimer



- In ogni scheda tecnica è indicata la data dell'ultimo aggiornamento.
- Le possibili reazioni avverse materne ai farmaci sono elencate nelle schede tecniche dei principi attivi.
- Va ricordato che il rischio generico di anomalia congenita nella popolazione generale è del 2.5-3% per ogni prodotto del concepimento e che la percentuale di gravidanze che terminano con un aborto spontaneo è del 10-20% indipendentemente da ogni patologia della donna e/o dal trattamento eseguito.
- La decisione ultima per quanto riguarda il trattamento farmacologico utilizzato per una paziente è esclusiva responsabilità clinica del medico curante.
- Il contenuto delle monografie/schede tecniche presenti su questo sito può essere liberamente riprodotto da soggetti operanti nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, a fini didattici e/o illustrativi, purché sia citata la fonte (Agenzia Italiana del Farmaco-Progetto Farmaci e Gravidanza). In nessun caso può essere utilizzato per fini di lucro. La riproduzione da parte di organizzazioni commerciali è ammessa solo in caso di consenso scritto dell'Ufficio Stampa e della Comunicazione dell'AIFA.

Esempio di un altro sito utile

The screenshot shows the UKTIS website interface. At the top left is the UKTIS logo with the tagline 'uk teratology information service'. To its right is a search bar and a phone icon with the number '0344 892 0909'. Further right are the logos for 'Public Health England' and 'bumps best use of medicines in pregnancy'. Below these is a teal navigation bar with links for 'Home', 'UKTIS', 'Research', 'Surveillance', 'Resources', and 'News and events'. The main content area features a 'Maternal exposure' section with a line drawing of a woman's head and shoulders. To the right of the drawing are lists of letters: 'A, B, C', 'D, E, F', 'G, H, I', 'J, K, L', and 'M, N, O'. A thumbnail of a document is shown with the text 'You will need Adobe Reader to view any pdf file accessed from this website'. At the bottom of the screenshot is a purple banner for 'bumps best use of medicines in pregnancy' and the UKTIS logo.

The full UKTIS monograph and access to any hyperlinked related documents is available to health care professionals at www.toxbase.org.

This screenshot shows the 'Adalimumab' monograph page on the UKTIS website. At the top right is the UKTIS logo. Below it is a search bar. A navigation bar contains buttons for 'About us', 'Leaflets A to Z', 'Studies & surveillance', 'FAQ', 'Links', and 'Feedback'. The main content area is titled 'Adalimumab' with a sub-header '(Date: May 2015, Version: 2)'. There is a 'View printable version' link with a printer icon. The text states: 'This factsheet has been written for members of the public by the UK Teratology Information Service (UKTIS). UKTIS is a not-for-profit organisation funded by Public Health England on behalf of UK Health Departments. UKTIS has been providing scientific information to health care providers since 1983 on the effects that medicines, recreational drugs and chemicals may have on the developing baby during pregnancy.' Below this is a 'What is it?' section. The text reads: 'Adalimumab (Humira®) is a type of medicine called a TNF-alpha inhibitor and may also be referred to as a biologic, or a monoclonal antibody. It works by blocking molecules that cause inflammation in the body and is prescribed to treat a number of different auto-immune conditions including rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriasis, Crohn's disease, and ulcerative colitis.' At the bottom, there is a link for 'Is it safe to take adalimumab in pregnancy?'. On the left side of the page, there is a 'My bump's record' section with instructions to create a record and provide information to help women in the future, along with 'Login to my bumps' and 'Join my bumps' buttons.

Jelena Ivanovic, MD, PhD
Ufficio Attivita di Analisi e Previsione
Area Strategia ed Economia del Farmaco
AIFA

Tel. 06.5978 4437
e-mail: [j.ivanovic @aifa.gov.it](mailto:j.ivanovic@aifa.gov.it)



Alison Lapper incinta

www.aifa.gov.it

