

Procjena informacija o primjeni lijekova u trudnoći u sažecima opisa svojstava novoodobrenih lijekova u Europskoj uniji

Cesarec, Mateja

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:044822>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Mateja Cesarec

**PROCJENA INFORMACIJA O PRIMJENI LIJEKOVA U TRUDNOĆI U SAŽECIMA OPISA
SVOJSTAVA NOVOODOBRENIH LIJEKOVA U EUROPSKOJ UNIJI**

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

Poslijediplomski specijalistički studij: „Klinička farmacija“

Mentor rada: dr.sc. Viktorija Erdeljić Turk

Specijalistički rad obranjen je dana 06. rujna 2019. godine, u Velikoj predavaonici Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Ante Kovačića 1.

pred povjerenstvom u sastavu:

- 1) doc dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet
- 2) dr. sc. Viktorija Erdeljić Turk, znanstvena suradnica, Klinički bolnički centar Zagreb
- 3) prof. dr. sc. Vesna Bačić-Vrca, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Rad ima 104 lista.

PREDGOVOR

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom dr.sc. Viktorije Erdeljić Turk.

Zahvala:

Veliko hvala mentorici, dr.sc. Viktoriji Erdeljić Turk na stručnom vodstvu i konstruktivnim komentarima tijekom izrade specijalističkog rada.

Neizmjereno hvala Ogiju na podršci, savjetima, bodrenju i razumijevanju za svo vrijeme pisanja rada.

SAŽETAK

Primjena lijekova tijekom trudnoće i dojenja u stalnom je porastu, a podaci o njihovoj sigurnosti primjene još uvijek su nedostatni. Gotovo polovica trudnoća je neplanirana te žene u ranoj fazi trudnoće, posebno osjetljivoj za primjenu lijekova, nisu svjesne trudnoće, a samim time ni potencijalnih rizika.

Trudnice najčešće nisu uključene u kliničke studije te su podaci o primjeni lijekova tijekom trudnoće nedostupni za velik broj lijekova. Specifične informacije o primjeni lijekova tijekom trudnoće i dojenja, u žena fertile dobi kao i utjecaj lijekova na ljudsku plodnost, ukoliko dostupne, sadržane su u sažecima opisa svojstava lijekova.

Cilj ovog rada je procijeniti potpunost i primjenjivost informacija sadržanih u sažecima opisa svojstava novoodobrenih novih aktivnih supstanci u Europskoj uniji u periodu između 2010. i 2017. godine s obzirom na sigurnost njihove primjene tijekom trudnoće i dojenja. Rad također daje sistematski pregled izvora podataka i smjernica za procjenu rizika korištenja lijekova u trudnoći, s posebnim naglaskom na postmarketinško praćenje sigurnosti primjene lijekova.

Sažeci opisa svojstava lijekova za nove aktivne supstance odobrene od strane Europske agencije za lijekove u periodu od 2010. do 2017. godine prikupljeni su i analizirani s obzirom na dostupne informacije o primjeni lijekova u trudnoći i dojenju. Analizirani su sljedeći podaci: prelazak lijeka preko placente, dostupnost pretkliničkih i kliničkih studija te kliničkih podataka, preporuka s obzirom na primjenu tijekom trudnoće i dojenja, izlučivanje lijeka u majčino mlijeko, utjecaj lijekova na plodnost, te postojanje registara trudnoća. Dodatno, kako bi se istražilo postoji li povezanost između vremena

proteklog od odobrenja lijeka i kvalitete dostupnih informacija korišten je Mann-Whitney test.

Rezultati istraživanja pokazuju kako za nove aktivne tvari nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet nedostaju potrebne informacije o primjeni lijeka u trudnoći i dojenju te se većina podataka temelji na rezultatima pretkliničkih ispitivanja. U značajnom broju slučajeva podaci sadržani u sažecima opisa svojstava lijekova ne daju jasnu preporuku o primjeni lijekova u trudnoći (samo 42% jasnih preporuka) i dojenju (50% jasnih preporuka). Dodatno, kvaliteta podataka nije se statistički značajno poboljšala tijekom vremena kada je uzeto u obzir vrijeme proteklo od dobivanja datuma odobrenja.

SUMMARY

Drug use during pregnancy and lactation is increasing over time but data regarding their safety is still lacking. Since almost half of pregnancies are unplanned, women in early pregnancy are not aware of potential risks at this vulnerable stage.

Pregnant women are often excluded from clinical trials and data regarding use in pregnancy is therefore unknown for majority of drugs. Important information with regard to the use in pregnancy and lactation for women of childbearing potential as well as impact on fertility is, if available, summarised in the Summary of product characteristics.

The aim of this study is to assess the completeness and usefulness of information included in the SmPCs of centrally approved medicines in the period between 2010 and 2017 with regard to their use in pregnant patients. The study also provides a review of data sources and guidelines for the risk assessment with the main focus on post-marketing surveillance of drug use during pregnancy.

Summaries of product characteristics for new active substances approved by European Medicines Agency between 2010 and 2017 were retrieved and analysed with respect to available information regarding use during pregnancy and lactation. The following information was collected: drug crossing the placenta, the existence of pre-clinical and clinical studies and clinical experience, recommendations for use during pregnancy and lactation, drug excretion in human milk, effect on human fertility, and existence of pregnancy registry. Additionally, Mann-Whitney test was used to investigate whether the time elapsed since approval was associated with an increase in information quality.

The results demonstrated that important information on the use of new active substances during pregnancy and lactation is missing, and the information is based mainly on animal data. In significant number of cases recommendations for use during pregnancy and lactation were ambiguous (only 42% conclusive recommendations regarding use during pregnancy and 50% regarding use during lactation). In addition, no significant increase in information quality was detected considering the time elapsed since marketing authorisation.

SADRŽAJ

SAŽETAK	I
SUMMARY	III
POPIS KRATICA.....	VI
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Posebnosti primjene lijekova u trudnoći.....	4
1.2. Prepoznavanje rizika primjene lijekova u trudnoći	6
1.3. Teratogeni učinci lijekova i mehanizmi teratogeneze.....	8
1.4. Komuniciranje rizika primjene u trudnoći.....	16
1.5. Pregled dosadašnjih istraživanja	21
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	23
3. MATERIJALI I METODE.....	24
4. REZULTATI.....	29
4.1. Izvori podataka o primjeni lijekova u trudnoći i dojenju.....	29
4.1.1. Podaci dobiveni predmarketinški - pretklinički i klinički podaci	29
4.1.2. Postmarketinški podaci o sigurnosti primjene lijeka u trudnoći	36
4.2. Procjena rizika lijekova na ljudsku reprodukciju i dojenje.....	49
4.3. Rezultati procjene informacija o primjeni lijekova u trudnoći u Sažecima opisa svojstava novoodobrenih lijekova.....	54
4.3.1. Procjena podataka vezanih uz sigurnost primjene u trudnoći	57
4.3.2. Procjena podataka vezanih uz primjenu lijeka tijekom dojenja.....	63
4.3.3. Podaci vezani uz utjecaj lijeka na plodnost.....	66
5. RASPRAVA.....	69
6. ZAKLJUČAK	76
7. LITERATURA.....	77
8. PRILOG 1	88
9. ŽIVOTOPIS.....	94

POPIS KRATICA

ACE	<i>Angiotensin-Converting Enzyme</i> ; angiotenzin konverirajući enzim
ATK	anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Povjerenstvo za humane lijekove
CIOMS	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i> ; Vijeće međunarodnih organizacija za medicinske znanosti
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
EMA	<i>European Medicines Agency</i> ; Europska agencija za lijekove
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i> ; Europsko javno izvješće o ocjeni
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> ; Američka uprava za hranu i lijekove
GABA	<i>Gama-Aminobutyric Acid</i> ; Gama-amino maslačna kiselina
HALMED	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; virus humane imunodeficijencije
HMG-CoA	hidroksimetil-glutaril-koenzim A
NMDA	N-metil-D-aspartat
NSAR	nesteroidni protuupalni lijekovi
P-gp	P-glikoprotein
RNK	ribonukleinska kiselina
SAD	Sjedinjene Američke Države
SmPC	Sažetak opisa svojstava lijeka
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
5-HT	5-hidroksitriptamin (serotonin)

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Propisivanje i korištenje lijekova tijekom trudnoće i dojenja u stalnom je porastu. Prema dostupnim izvorima više od 80% žena koristi tijekom trudnoće barem jedan, a gotovo polovica 4 ili više lijekova u nekom od stadija trudnoće¹. U razdoblju između 1976. i 2008. godine korištenje lijekova na recept tijekom prvog tromjesečja trudnoće poraslo je za više od 60%². Prvo tromjesečje je kritično razdoblje za razvoj ploda s obzirom na formiranje posteljice te organogenezu, a pošto je značajan udio trudnoća još uvijek neplaniran, žena u tom ranom stadiju nije svjesna trudnoće, a samim time ni potencijalnih rizika. Prema novijim podacima procjenjuje se da je 44% trudnoća neplanirano, međutim, manji pad zabilježen je za zemlje u razvoju u odnosu na razvijene zemlje³.

Većina lijekova u trenutku odobravanja nema dostupne podatke o sigurnosti primjene lijeka u trudnoći, dojenju te u žena fertilne dobi. Trudnice se u pravilu ne uključuju u kliničke studije (osim kada je lijek namijenjen za primjenu u trudnoći), a ukoliko se dogodi trudnoća tijekom trajanja studije pacijentice se u pravilu isključuju iz studije. U većini kliničkih studija koje uključuju žene reproduktivne dobi propisuje se učinkovita kontracepcija. Stoga se informacije dostupne tijekom odobravanja temelje na podacima iz pretkliničkih studija koji se ne mogu s pouzdanošću ekstrapolirati na ljude. Posljedično, većina novih lijekova ne preporuča se tijekom trudnoće, predmet je posebnih upozorenja ili je odluka o primjeni u trudnoći na liječniku koji mora procijeniti prevladava li korist potencijalne rizike primjene⁴. Noviji lijekovi često su bolja terapijska rješenja te ukoliko ne postoji znanstveni ili etički razlog za isključivanjem, postoje mišljenja kako bi se trudnice pod određenim uvjetima trebale uključivati u fazu 4

kliničkih studija (postmarketinške studije) s ciljem saznanja informacija o koristima i rizicima primjene⁵.

Iako je danas prepoznata potreba za uključivanjem trudnica u kliničke studije, u periodu između 1960. i 2013. trudnice su bile uključene u svega nešto više od 1% farmakokinetičkih studija. Većina tih studija uključivala je lijekove koji se primjenjuju tijekom poroda, za liječenje infektivnih bolesti tijekom trudnoće ili za liječenje stanja i komplikacija pred porođaj⁶. Jedno istraživanje je pokazalo kako je isključivanje trudnica iz kliničkih ispitivanja sponzoriranih od industrije postala praksa, te su bile uključene u svega 1% istraživanja, te 5% kliničkih ispitivanja faze IV⁷. Iz pregleda registara kliničkih studija vidljivo je da prosječno 0,32% od svih registriranih studija otpada na ispitivanja koja uključuju trudnoću (0 -7,4%). To pokazuje trend koji je teško mijenjati te svrstava trudnice u skupinu terapijske siročadi⁸.

Posljedično, informacije u sažetku opisa svojstava lijeka najčešće se temelje na podacima dobivenim iz pretkliničkih ispitivanja, bez ili s vrlo ograničenim podacima dobivenim na ljudima. Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC, u daljem tekstu i „sažetak“) je stručna informacija o lijeku odobrena u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i namijenjena je zdravstvenim djelatnicima. To je službeni i jedan od najčešćih izvora podataka za zdravstvene djelatnike koji sadrži informacije kako na siguran i učinkovit način primijeniti lijek⁹. Istraživanja pokazuju da je informacija o primjeni u trudnoći i dojenju sadržana u sažetku opisa svojstava lijeka često prekonzervativna i kliničarima ne pruža dovoljno podataka i smjernica za procjenu rizika i odluku o primjeni^{10,11}.

Takav manjak informacija primorava pacijente, a i zdravstvene djelatnike da nevoljko liječe osnovnu bolest što nekad uzrokuje više štete nego koristi za majku i dijete. Drugu

pak krajnost predstavlja primjena lijeka u trudnoći bez jasne medicinske indikacije te razumijevanja rizika za plod¹².

Percepcija rizika primjene lijeka u trudnoći od strane zdravstvenih djelatnika i pacijenata velika je čak i za lijekove bez pokazanih štetnih učinaka te često konzervativna informacija sadržana u sažetku opisa svojstava lijeka dodatno podupire tu percepciju i ne pruža uvjerljivu informaciju o mogućoj sigurnoj primjeni lijeka¹³. Osim navedenih opažanja, uočena je i neusklađenost između informacija iz sažetaka opisa svojstava lijekova odobrenih u različitim regijama čak i za lijekove istih nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet^{14,15}. To doprinosi smanjenju povjerenja u dane upute te može izazvati zbunjenost kako kod pacijenata tako i zdravstvenih djelatnika. Prijenos informacija iz dostupnih izvora prema krajnjim korisnicima pokazao se neadekvatnim te treba težiti poboljšanju, pri čemu bi veća dostupnost pravovremenih informacija utjecala na odluke o nastavku ili prekidu terapije¹⁶.

Primjena i odabir lijekova tijekom trudnoće kompleksni su te unatoč stalnim napretcima u farmakoterapiji različitih bolesti i stanja predstavljaju izazov za kliničare. Manjak podataka iz formalnih kontroliranih kliničkih ispitivanja čini nove lijekove gotovo nedostupnima za primjenu kod trudnica. U ovom radu stoga će se prikazati i procijeniti kvaliteta podataka o primjeni lijekova u trudnoći sadržanih u sažecima opisa svojstava za nove aktivne supstance odobrene od strane Europske agencije za lijekove u razdoblju od 2010. do 2017. godine.

Nedovoljno je istraživanja do sada učinjeno na ovu temu, a pregledom dostupnih podataka o sigurnosti lijekova u trudnoći i dojenju uočeno je da takvih podataka za nove aktivne supstance na području Europske unije nema te je ovo prvi rad na tu temu. Ovim radom dobit će se nove i vrijedne informacije koje će omogućiti bolje sagledavanje

problematike propisivanja lijekova trudnicama i dojiljama te dati smjernice za daljnje istraživanje i djelovanje. Pregled dosad objavljenih istraživanja na ovu temu detaljnije je prikazan u poglavlju 1.5.

1.1. Posebnosti primjene lijekova u trudnoći

Iako se učinak lijekova na fetus i novorođenče temelji na osnovnim principima farmakologije, fiziološko okruženje u kojem se ti temeljni principi odvijaju je bitno drugačije. Farmakokinetičke posebnosti u trudnoći sve se bolje razumiju, međutim, saznanja o farmakodinamskim posebnostima nisu potpuna¹⁷.

Farmakokinetika lijekova mnogo je kompleksnija u trudnoći u odnosu na prosječnu odraslu osobu. Sljedeći čimbenici mogu utjecati na koncentraciju lijeka i njegovih metabolita: promijenjena farmakokinetika majke, prolazak lijeka i metabolizam u žumančanoj vrećici i placenti, farmakokinetika u embrija ili fetusa (raspodjela, metabolizam i eliminacija), reapsorpcija i gutanje iz plodne vode¹⁸.

Tablica 1: Promjene u trudnoći koje utječu na farmakokinetiku lijekova (prilagođeno prema referenci 18)

Parametar	Promjena u trudnoći
Apsorpcija	Smanjen motilitet gastrointestinalnog trakta Povećana funkcija pluća Povećana cirkulacija kroz kožu
Raspodjela	Povećan volumen plazme Povećan udio vode u organizmu Smanjena koncentracija proteina plazme Povećan udio masnog tkiva
Metabolizam	Povećana aktivnost jetrenih enzima
Izlučivanje	Povećan stupanj glomerularne filtracije

Izloženost embrija i fetusa farmakološkim učincima lijekova ovisi u velikoj mjeri o stupnju prolaska kroz placentu. Glavni čimbenici koji utječu na prolazak lijeka kroz placentu i njegov učinak na fetus jesu: fizikalno-kemijska svojstva lijeka, stopa prolaska lijeka i količina lijeka koja dolazi do fetusa, vrijeme trajanja izloženosti lijeku, značajke distribucije lijeka u fetalna tkiva, stupanj razvoja placente i fetusa u vrijeme izloženosti lijeku i učinak kombinacije lijekova¹⁷.

Kao i kod ostalih bioloških membrana prolazak kroz placentu ovisi o topljivosti u lipidima te stupnju ioniziranosti lijeka. Lipofilniji lijekovi lakše prolaze kroz placentu, međutim nepropusnost placente za polarne molekule je relativna, tj. ovisna o koncentracijskom gradijentu.

Veličina molekule također utječe na stupanj prolaska kroz placentu. Manje molekule veličine do 600 Da lako prolaze kroz placentu, ovisno o topljivosti u lipidima i stupnju ionizacije, dok lijekovi s M_r većom od 1.000 vrlo malo prolaze kroz placentu¹⁹. Veće molekule poput vitamina B12, te imunoglobulina prolaze placentu pomoću procesa posredovanih specifičnim receptorima. Placenta kao polupropusna membrana posjeduje brojne transportne sustave koji utječu na prijenos ksenobiotika. Neki od primjera su P-glikoproteini koji brojne lijekove vraćaju natrag u cirkulaciju majke, te BCRP i MRP3 transporter¹⁸.

Stupanj vezivanja lijekova na proteine plazme također utječe na brzinu i opseg prolaska lijeka kroz placentu. Viši stupanj vezivanja za proteine plazme bitno umanjuje i opseg prelaska preko placente za slabo liposolubilne i ionizirane lijekove. Za razliku od njih visoko liposolubilni lijekovi brzo prolaze preko placente te brzina uspostavljanja ravnotežnog stanja ne ovisi o koncentraciji slobodnog lijeka¹⁷.

Placenta osim kao polupropusna membrana djeluje i kao mjesto metabolizma lijekova. Navedeno predstavlja izazov u korištenju lijekova u trudnoći s obzirom da je već u trećem mjesecu trudnoće jetra fetusa sposobna metabolizirati (tj. oksidirati) određene lijekove^{17,18}.

Terapijski učinci lijeka na fetus predmet su istraživanja čiji rezultati omogućuju liječenje određenih patoloških stanja tijekom trudnoće. Kortikosteroidi se tako danas rabe za stimuliranje sazrijevanja fetalnih pluća kod prijetućeg prijevremenog porođaja. Također, primjena antivirusika kod majke koristi se kako bi se smanjio rizik od vertikalnog prijenosa virusa HIV-a s majke na dijete¹⁷.

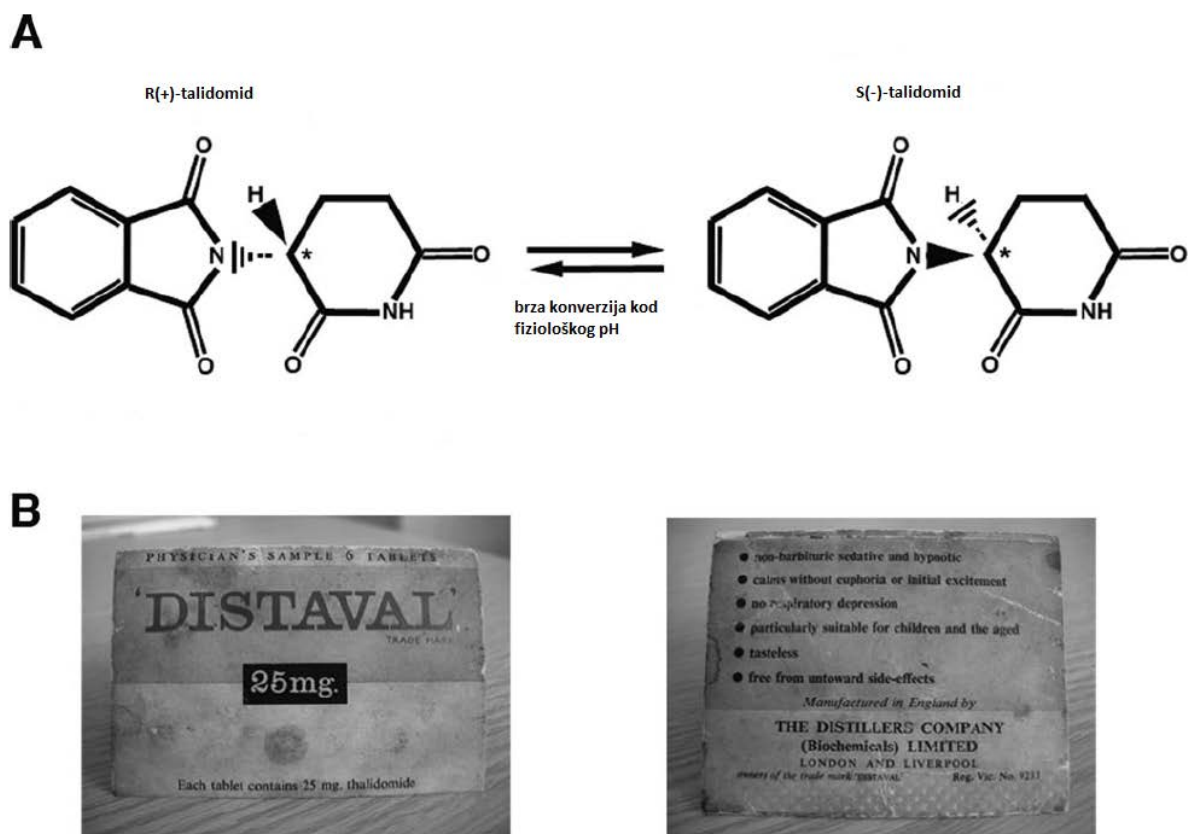
1.2. Prepoznavanje rizika primjene lijekova u trudnoći

Prve ozbiljne percepcije o potencijalnim rizicima primjene lijekova u trudnoći potječu iz druge polovice 20. stoljeća. Naime, prošlo je gotovo 60 godina od prepoznavanja teratogenog učinka talidomida, lijeka propisivanog za liječenje jutarnjih mučnina kod trudnica. Talidomid je sintetiziran 1953. od njemačke tvrtke Chemie-Grünenthal. Krajem 1950-tih prepoznat je njegov sedativni učinak bez razvoja ovisnosti, a potom i antiemetički učinak te je smatran vrlo sigurnim lijekom. Talidomid se počeo koristiti kao lijek za liječenje jutarnjih mučnina u trudnica te je korišten u 46 zemalja diljem svijeta pod različitim nazivima. Postao je jedan od najprodavanijih lijekova jer je smatran sigurnim sve do povlačenja s tržišta početkom 1960-tih kada je prepoznat njegov teratogeni učinak^{20,21}.

Tek je 1961. i 1962. teratogenost talidomida prepoznata od strane medicinske struke, te je potvrđena jedna većih medikacijskih pogrešaka u povijesti^{22,23}. Talidomid je posljedično povučen s tržišta u Ujedinjenom Kraljevstvu i Novom Zelandu 1961., a 1962. u ostatku svijeta. Procjenjuje se da je više od 10.000 djece rođeno s prirođenim manama

kao posljedica izloženosti talidomidu tijekom trudnoće, a to je razdoblje zapamćeno kao jedno od najmračnijih u povijesti farmaceutske industrije. Međutim, nametnulo se pitanje je li takva katastrofa mogla biti spriječena²⁰. Tragedija tog razmjera dovela je na vidjelo tadašnje kritične probleme kao što su manjak pretkliničkih ispitivanja te nedostatak postmarketinškog praćenja. Posljedično je pokrenuto uspostavljanje novih standarda vezanih za sigurnost lijekova.

Osnovna svrha pretkliničkih ispitivanja reproduktivne toksičnosti je detekcija bilo kakvog štetnog učinka na ljudsku reprodukciju. Ispitivanja se provode na sisavcima, a poželjno na istim vrstama kao i u drugim pretkliničkim ispitivanjima farmakologije, toksikologije, itd. Značajno za ispitivanja embriotoksičnosti je provođenje ispitivanja na dvije životinjske vrste od čega jedna nije glodavac²⁴. Uz opsežna pretklinička istraživanja, uspostavljena su načela dobre kliničke prakse te cijeli sustav farmakovigilancije koji uključuje i aspekt sigurnosti primjene lijekova u trudnoći. Nakon tadamidske katastrofe kreće snažan razvoj farmakovigilancije, a spontano prijavljivanje nuspojava postaje sustavno, organizirano i regulirano²⁵. Postmarketinškim praćenjem i boljom regulacijom kontinuirano se poboljšavaju podaci dostupni u sažecima opisa svojstava lijekova. Zanimljivo, iako prvotno povučen zbog nepovoljnog omjera koristi i rizika primjene, talidomid i lijekovi slični talidomidu iz skupine drugih imunosupresiva koriste se i danas u terapiji multiplog mijeloma zbog njihovih antineoplastičnih, antiangiogenih, proeritropoetskih i imunomodulatorskih svojstva²⁶. Primjena lijeka takvog teratogenog potencijala moguća je danas zbog uspostavljanja detaljnog plana upravljanja rizicima i uvođenja dodatnih mjera minimizacije rizika. Pregled izvora podataka i smjernica za procjenu rizika primjene lijekova u trudnoći i dojenju prikazani su u poglavljima 4.1 te 4.2.



Slika 1: Struktura enantiomera talidomida te vanjsko pakiranje lijeka (prilagođeno prema referenci 20)

1.3. Teratogeni učinci lijekova i mehanizmi teratogeneze

Kongenitalne anomalije ili urođene greške mogu se definirati kao strukturalni ili funkcionalni poremećaji (npr. metabolički poremećaji) nastali tijekom intrauterinog života koji se mogu identificirati prenatalno, kod porođaja, a ponekad se mogu detektirati kasnije tijekom razvoja, kao što je npr. poremećaj sluha. Kongenitalne malformacije značajan su uzrok kronične bolesti, invaliditeta te prenatalne ili rane postnatalne smrti. Procjenjuje se da oko 303.000 novorođenčadi diljem svijeta premine unutar 4 tjedna od rođenja upravo zbog kongenitalnih malformacija²⁷. Prema podacima Europske komisije od ukupno 5,2 milijuna porođaja u Europskoj uniji svake godine, oko 104.000 (2,5%) se rodi s nekom vrstom malformacije²⁸. Podaci za Sjedinjene Američke

Države govore kako prirodene greške pogađaju 1 od 33 novorođenčeta (oko 3% djece) svake godine²⁹.

Razumijevanje uzroka kongenitalnih malformacija još uvijek je nepotpuno, te se za 50% urođenih grešaka ne nađe uzrok. Međutim, mora se naglasiti razlika između intrinzičnih i egzogenih čimbenika. Intrinzični čimbenici uključuju genetske čimbenike (naslijeđeni geni koji kodiraju određene anomalije ili genske mutacije), kromosomske greške, te greške u kompleksnim razvojnim procesima. Socioekonomski i demografski čimbenici (poput nedostatka hrane bogate nutrijentima ili povećana izloženost infekcijama i alkoholu u nerazvijenim zemljama), okolišni čimbenici (izloženost pesticidima, kemikalijama, lijekovima, alkoholu, zračenju), infekcije (npr. sifilis, rubeola, Zika virus) te nutritivni status majke (nedostatak folata i defekt neuralne cijevi) predstavljaju egzogene čimbenike²⁷.

Procjena učestalosti uzroka razvojnih poremećaja u trudnoći prikazana je u tablici 2.

Tablica 2: Procjena učestalosti uzroka razvojnih poremećaja u trudnoći (u postocima, %; prilagođeno prema referenci 18)

	Wilson 1977	Kalter 1983	Nelson 1989	Rösch 2003
Monogenetski uzroci	20	7,5	17,6	8,3
Kromosomski poremećaji	3-5	6,0	10,1	7,3
Okolišni čimbenici	8,5	5,0	6,1	2,0
Infekcije kod majke		2,0		1,1
Dijabetes		1,4		0,1
Lijekovi		1,3		0,2

Ostala stanja majke	0,3	2,9	0,6
Multifaktorijski i interakcije	20	23	48,8
Nepoznati uzrok 65-70	61,5	43,2	33,6

Pod pojmom teratogen podrazumijevamo agens koji ima potencijal da pod određenim okolnostima uzrokuje nenormalan razvoj ploda³⁰. Tvar koju smatramo teratogenom posjeduje neka od sljedećih svojstva:

- može uzrokovati skup karakterističnih malformacija, uključujući selektivnost prema određenom organu;
- pokazati učinke u određenom stadiju fetalnog rasta (tijekom razdoblja organogeneze na ciljnim organima);
- imati učinak ovisan o dozi (incidencija ovisna o dozi)¹⁷.

Teratogeni učinci ne uključuju samo velike strukturne malformacije ploda nego mogu uzrokovati i sljedeće: promjenu (usporenje) rasta i razvoja, funkcionalne učinke (sedacija, hipoglikemija, bradikardija, poremećaji ustezanja), poremećaje središnjeg živčanog sustava (uključujući poremećaje ravnoteže, ili poteškoće u učenju), poremećaje imunološkog sustava, te reproduktivne poremećaje, povećan rizik od spontanih pobačaja, te mortalitet^{31,32}.

Mehanizmi teratogeneze

Mehanizmi teratogeneze lijekova još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni te najčešće uključuju kombinaciju različitih učinaka¹⁷. Iako je James Wilson već 1977. predložio 6 principa teratologije, to područje se kontinuirano istražuje. Šest osnovnih principa prema Wilsonu uključuju:

- podložnost utjecaju teratogena ovisi o genotipu konceptusa te kako djeluje uzajamno s okolišnim čimbenicima,
- podložnost učinku teratogena ovisna je o razvojnoj fazi u vrijeme izloženosti teratogenu,
- teratogeni djeluju na specifične načine na razvojne stanice i tkiva koja se diferenciraju te mijenjaju normalan proces embriogeneze,
- krajnje manifestacije abnormalnog razvoja su mortalitet, malformacije, zastoje u rastu te funkcionalni poremećaji,
- doseg štetnih učinaka na tkiva u razvoju ovisi o prirodi agensa,
- manifestacije abnormalne diferencijacije povećavaju se s povećanjem doze od nema učinka do letalnog učinka^{33,34}.

Mehanizmi teratogeneze koji su predstavili Wilson i Fraser 1977. uključuju mutacije, greške u podjeli kromosoma, pogreške tijekom mitoze, promjenu integriteta ili funkcije jezgre, manjak prekursora ili supstrata potrebnih za biosintezu, promijenjene izvore energije, inhibiciju enzima, disbalans osmolarnosti, te promjenu karakteristika membrana. Osim navedenih, posljednjih se desetljeća istražuju i mehanizmi kao što su epigenetska kontrola genske ekspresije, učinci malih regulatornih RNK, disbalans genskih produkata, promjene citoskeleta, promjene u unutarstaničnom i izvanstaničnom signaliziranju, promjene izvanstaničnog matriksa, promjene integriteta unutarstaničnih organela itd³⁴.

U radu autora van Gelder i suradnici predstavljeno je šest osnovnih mehanizama teratogeneze, a oni uključuju: antagonizam folata, poremećaj neuralnog grebena (eng. *neural crest cell disruption*), endokrina disrupcija, oksidativni stres, vaskularna

disrupcija te specifičnim enzimima ili receptorima posredovana teratogeneza (Tablica 3)³⁵.

Tablica 3: Mehanizmi teratogeneze lijekova (prilagođeno prema referenci 35)

Mehanizam teratogeneze	Učinci	Primjer
Antagonizam folata	Derivati folne kiseline djeluju u stanici kao esencijalni koenzimi u mnogim biokemijskim reakcijama, primjerice prilikom sinteze purinskih i pirimidinskih baza te reakcijama metilacije DNK koje imaju ulogu u epigenetskoj kontroli genske ekspresije. Lijekovi koji remete metabolizam folata mogu djelovati teratogeno putem inhibicije ciklusa metilacije folata.	Metotreksat, sulfasalazin, triamteren, trimetoprim, lamotrigin – kompetitivni inhibitori dihidrofolat reduktaze Valproat, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital – antagonizam ostalih enzima u metabolizmu folata, smanjena apsorpcija folata, povećana razgradnja folata
Poremećaj neuralnog grebena	Stanice neuralnog grebena su iznimno važne pluripotentne stanice iz kojih se razvijaju brojne strukture. U kraniofacijalnoj regiji razvijaju se kosti, hrskavica, živci, mišići. Iz trunkalnog neuralnog grebena razvijaju se komponente perifernog živčanog sustava, dok je subpopulacija kranijalnog neuralnog grebena preteča timusa, štitne i doštitnih žlijezda. Kardiovaskularne malformacije povezane s razvojem neuralnog grebena uključuju poremećaje aortnog luka, ventrikularne septalne defekte, itd.	Bosentan – malformacije povezane s razvojem neuralnog grebena Isotretinoin, tretinoin, etretinat, acitretin – teratogenost posredovana retinoidnim receptorima (RARs- eng. <i>retinoic acid receptors</i> , RXRs – eng. <i>retinoid X receptors</i>); retinoična kiselina jedna od najvažnijih signalnih molekula u razvoju neuralnog grebena
Endokrina	Spolni hormoni, kontraceptivi, dietilstilbestol,	Dietilstilbestrol –

disrupcija spolni hormoni	- endokrini disruptori poput bisfenola A i ftalata mogu interferirati s fiziološkim funkcijama endogenih hormona djelujući na njihovo otpuštanje, vezanje za receptore ili metabolizam te uzrokovati poremećaje reproduktivnog sustava.	adenokarcinom vagine
Oksidativni stres	Embrij u razvoju podložan je učinku visokih razina slobodnih radikala (eng. <i>reactive oxygen species</i> - ROS) zbog slabe obrane antioksidansima posebice u ranim fazama organogeneze. Oksidativni stres je uključen u patogenezu brojnih prirođenih mana kao što su malformacije koštanog sustava, udova, poremećaji neuralne cijevi, rascjep usne/nepca, te kardiovaskularni poremećaji.	Talidomid, fenitoin, valproična kiselina, klasa III antiaritmika, nadomjesci željeza, različiti kemoterapeutici
Poremećaji vaskularizacije	Poremećaj vaskularizacije (vaskularna disrupcija) uključuje promjene u cirkulaciji samog fetusa, veze između placente i fetusa te veze između placente i uterusa. Navedeni poremećaji uključuju hiperperfuziju, hipoperfuziju, hipoksiju te opstrukciju.	Misoprostol, acetil-salicilna kiselina, ergotamin, pseudoefedrin – vezoaktivni lijekovi koji se povezuju s poremećajima vaskularizacije
Specifičnim enzimima ili receptorima posredovana teratogeneza	Angiotenzin-konvertaza (ACE) i receptori angiotenzina II – komponente sustava renin-angiotenzin prisutne su u fetusu, ali njihova distribucija različita je od one kod odraslog čovjeka. Karakteristične malformacije koje uzrokuju lijekovi iz ove skupine su smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, plućna hipoplazija i hipokalvarija.	ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II
	HMG-CoA reduktaza: U tkivu embrija kolesterol je potreban za normalan rast, signaliziranje putem bioloških membrana, sintezu steroidnih hormona. Inhibicija HMG-Co-A reduktaze u	Statini

sintetskom putu mevalonata može dovesti stoga do različitih prirodnih grešaka.

Ciklooksigenaza I: Inhibicija ciklooksigenaze I neselektivnih ne-steroidnih antireumatika (NSAR) s visokim COX-I/COX-II omjerom povezuje se s kardiovaskularnim poremećajima i poremećajima dijafragme kod štakora i zečeva. Acetilsalicilna kiselina koja ireverzibilno inhibira COX enzime povezuje se s povećanim rizikom od malformacija.

N-metil-D-aspartat receptori (NMDA): značajna uloga kod migracije neurona te stvaranja i pucanja sinapsi; ekspresija najizraženija od 20. do 22. gestacijskog tjedna kada počinje razvoj mozga te se nastavlja kroz treće tromjesečje i postnatalno.

5-hidroksi triptamin (5-HT) receptori i transporteri: uključeni u velik broj procesa tijekom razvoja, uključujući morfogenezu kraniofacijalnih struktura, migraciju neuralnog grebena te staničnu proliferaciju. Učinci serotonina uvjetovani su također ponovnom pohranom neurotransmitera pomoću transportera.

Receptori za gama-aminomaslačnu kiselinu (GABA): GABA je glavni inhibitorski neurotransmiter koji se veže za specifične transmembranske GABA receptore. Receptori za GABA-u postoje i u brojnim tkivima van živčanog sustava, uključujući testise, ovarije, gušteraču gdje se pretpostavlja da GABA ima značajnu ulogu tijekom embrionalnog razvoja. Pretpostavlja se da GABA-ergički sustav

također ima ulogu u normalnom razvoju nepca, ali se njegove uloge još istražuju.

Karboanhidraza: Karboanhidraze su Acetazolamid – inhibitor metaloproteini koji kataliziraju biokemijske karboanhidraze povezuje reakcije uključene u brojne biološke procese, se s deformacijom udova uključujući homeostazu pH, disanje, biosintetske reakcije te resorpciju kosti. Izoenzimi u citoplazmi ili vezani na membranama su prisutni i u različitim tkivima embrija.

Iako određeni lijekovi imaju teratogeni potencijal, otrebno je spomenuti da će čak i za lijekove s velikim teratogenim potencijalom većina trudnoća rezultirati pozitivnim ishodom, odnosno rođenjem zdravog djeteta. Utjecaj lijeka na trudnoću ovisi o brojnim čimbenicima kao što su primijenjena doza, put i trajanje primjene te gestacijsko razdoblje u trenutku izloženosti^{36,37}. Unatoč percepciji kako su lijekovi uzrok velikog broja kongenitalnih malformacija, procjenjuje se da je svega oko 1% svih prirodnih grešaka uzrokovano teratogenim djelovanjem lijekova³⁸.

Lijekovi su samo jedan od uzroka koji se povezuju sa štetnim učincima u trudnoći, međutim, uzimajući u obzir da učestalost uzimanja lijekova tijekom posljednjih desetljeća raste, njihovi potencijalni štetni učinci sve više dolaze do izražaja. Procjenjuje se da gotovo 70% žena uzima lijekove tijekom razdoblja organogeneze³¹.

Svijest o rizicima primjene lijekova u trudnoći postoji i sve se više razvija, međutim, prema podacima iz kanadske studije provedene s ciljem procjene učestalosti propisivanja lijekova iz kategorija C, D, te X, 19,4% žena koristilo je lijekove iz tih skupina barem jednom tijekom trudnoće. Kategorija C bila je najčešće propisivana (15,8%), zatim D (5,2%) te X (3,9%). Najviše propisivani lijekovi bili su albuterol, ko-

trimoksazol, ibuprofen, naproksen te oralni hormonski kontraceptivi. Žene s kroničnim zdravstvenim tegobama imale su četverostruko veći rizik od propisivanja, a bez obzira na zdravstveno stanje žene mlađe od 20 godina, žene s 3 ili više djece, ili primateljice socijalne pomoći imale su veći rizik od propisivanja tih kategorija lijekova³⁹.

Jedna od važnijih uloga zdravstvenih djelatnika koji skrbe za trudnice i žene reproduktivne dobi je adekvatna procjena koristi i rizika primjene, temeljeno na najnovijim dostupnim informacijama.

1.4. Komuniciranje rizika primjene u trudnoći

U žena fertile dobi s određenim medicinskim stanjem koje zahtjeva farmakoterapiju tijekom trudnoće potrebno je izabrati najsigurniju terapijsku opciju. Vrsta farmakološke terapije mora se procijeniti specifično za svaku pacijenticu. Međutim, u slučaju neplanirane trudnoće, rizik se može procijeniti tek nakon izloženosti lijeku.

Izloženost lijeku u trudnoći može nastupiti kao posljedica nenamjernog izlaganja ili namjernog nastavka ili uvođenja terapije tijekom trudnoće zbog prisutnosti akutne bolesti ili kroničnog stanja (Tablica 4)³¹.

Tablica 4: Načela primjene lijekova u trudnoći (prilagođeno prema referenci 31)

Nenamjerna izloženost lijeku	Namjera uvođenja lijeka ili nastavak terapije
prikupiti točne podatke o izloženosti i gestacijskoj dobi	primjena lijeka može se nastaviti jedino u slučaju da je korist za majku veća od rizika za fetus
provjeriti obiteljsku i osobnu anamnezu	pokušati izbjeći primjenu tijekom prvog tromjesečja
prikupiti svježije informacije o rizicima primjene lijeka kod ljudi	primjenjivati lijekove za koje postoji iskustvo primjene u trudnoći, a ne nove lijekove
naglasiti rizik od teratogenosti u općoj	primjenjivati minimalne učinkovite doze

populaciji

jasno naglasiti što je poznato (odsustvo imati na umu da odsustvo podataka ne znači informacija ne znači da rizik ne postoji) sigurnost

Prilikom savjetovanja pacijentica mora se napraviti razlika između sljedećih situacija⁴⁰:

- 1) komuniciranje rizika prije nego što je lijek primijenjen ili prije nastupa same trudnoće,
- 2) komuniciranje rizika primjene lijeka u trudnoći kada je lijek već primijenjen, tj. izloženost fetusa lijeku je nastupila – nenamjerna izloženost lijeku,
- 3) te komuniciranje rizika u slučajevima kada je dijete rođeno s poremećajem u razvoju nakon primjene lijeka u trudnoći.

Svaka od tri situacije zahtjeva različite pristupe. U drugoj situaciji, postavlja se pitanje je li razvoj fetusa ugrožen te treba li poduzeti dodatne dijagnostičke postupke, dok se u trećoj opciji postavljaju pitanja o čimbenicima rizika, kao što su genetski ili čimbenici okoline. Ukoliko nakon procjene nema povećanog rizika vezanog za izloženost lijeku potrebno je dati jasan odgovor kako nema razloga za zabrinutost zbog primjene lijeka. U slučaju povećanog rizika potrebno je objasniti relativni rizik, specifičnost za organski sustav te dijagnostički postupak koji se preporučuje. Procjenjuje se da je učestalost kongenitalnih malformacija u populaciji oko 2-4%^{40, 41}.

Prilikom propisivanja lijekova ženama reproduktivne dobi mogu se primijeniti neka od sljedećih načela:

- prije propisivanja lijekova provjeriti je li trudnoća planirana ili postoji li mogućnost trudnoće

- kod kroničnih terapija mora se razmotriti mogućnost trudnoće te procijeniti rizik trenutne terapije
- kod lijekova s teratogenim potencijalom razmotriti i primijeniti učinkovite mjere kontracepcije, a kod lijekova s dugim vremenom polueliminacije razmotriti primjenu kontracepcije i određeno vrijeme nakon prestanka terapije
- koristiti pouzdane izvore i dostupne baze podataka o sigurnosti lijekova u trudnoći
- lijekovi koji su se pokazali sigurnima tijekom trudnoće prvi su izbor kod žena reproduktivne dobi
- lijekovi koji su duže vremena na tržištu trebaju biti prvi izbor (ukoliko nije pokazan štetan učinak) jer je bolje poznata njihova učinkovitost te sigurnost za fetus u odnosu na nove lijekove
- monoterapija ima prednost pred kombinacijskom terapijom
- propisuje se najmanja učinkovita doza
- trebaju se razmotriti nefarmakološke mjere
- bolest sama može predstavljati veći rizik za dijete nego farmakoterapija, npr. astma, depresija, dijabetes, alergije, poremećaji štitnjače, mučnina i povraćanje u trudnoći, migrena, infekcije, itd.
- razmotriti karakteristike bolesti i lijeka prilikom davanja savjeta o uvođenju lijeka, nastavku terapije, prestanku primjene ili promjeni doziranja lijekova^{16,31,40,42}.

Kako bi mogli dati što kvalitetniju preporuku vezanu za primjenu lijekova u trudnoći zdravstveni djelatnici koriste brojne izvore informacija kao primjerice: sažetak opisa svojstava lijeka, stručna literatura, sustavi klasifikacije i kategorizacije rizika primjene lijekova u trudnoći, informacijski sustavi, monografije lijekova, itd^{43,44}.

Pojedine zemlje, primjerice SAD, Australija te Švedska, uvele su sustave klasifikacije lijekova s obzirom na rizik primjene lijeka u trudnoći. Najpoznatija je američka klasifikacija u 5 kategorija (slovima A, B, C, D, X) s obzirom na mogućnost teratogeneze utemeljene na animalnim studijama i kontroliranim studijama u žena. Klasifikacija je bila u uporabi od 1979. godine. Međutim, nakon značajne revizije ukinuta je klasifikacija na kategorije te se uveo narativni oblik, a novo pravilo stupilo je na snagu 30. lipnja 2015. Švedska klasifikacija kao nastarija u upotrebi je od 1978. godine, a dijeli lijekove u 4 osnovne kategorije (A, B, C, D) i 3 potkategorije (B1, B2, B3) s obzirom na podatke dobivene iz pretkliničkih ispitivanja⁴⁵. Australijska klasifikacija svrstava lijekove u 7 kategorija označenih slovima i brojevima (A, B1, B2, B3, C, D, X) te je kombinacija američke i švedske klasifikacije. Kategorije ne slijede hijerarhijsku strukturu, primjerice, kategorija B ne znači veću sigurnost primjene u trudnoći od kategorije C, a lijekovi koji pripadaju kategoriji D nisu apsolutno kontraindicirani za primjenu u trudnoći (npr. antiepileptici)⁴⁶.

Iako su sustavi klasifikacije rizika primjene lijekova u trudnoći stekli popularnost, tijekom vremena se uočavaju njihovi nedostaci u interpretaciji.

Studija provedena u Hrvatskoj pokazala je kako je procjena rizika od strane stručnjaka s iskustvom u procjeni rizika primjene lijekova u trudnoći i dojenju (kliničkog farmakologa) bolji procjenitelj ishoda trudnoće u odnosu na sustav klasifikacije rizika⁴⁷.

S ciljem kvalitetnije edukacije o teratogenim učincima lijekova i rizicima primjene lijekova u trudnoći razvijeno je više baza podataka i informacijskih sustava koji zdravstvenim djelatnicima mogu olakšati procjenu rizika. Neki od izvora prikazani su u tablici 5.

Tablica 5: Primjeri informacijskih sustava i baza podataka za procjenu rizika primjene lijeka u trudnoći (izrada autora)

Informacijski sustav/ baza podataka	Opis	Poveznica
UK Teratology Information Service (UKTIS)	Pružanje dokaza utemeljenih na činjenicama (<i>evidence-based</i>) o rizicima izloženosti lijekovima i drugim potencijalno štetnim čimbenicima u trudnoći.	http://www.uktis.org/index.html
Teratogen Information System (TERIS)	Kompjutorizirana baza podataka dizajnirana za liječnike i druge zdravstvene djelatnike s ciljem olakšavanja procjene rizika izloženosti lijekova u trudnoći.	http://depts.washington.edu/terisdb
Reprotox	Sadrži sažetke o učincima lijekova, kemikalija, infekcija na trudnoću, plodnost te razvoj ploda. Sustav je razvijen s ciljem pružanja dodatnih informacija kliničarima, znanstvenicima te vladinim agencijama.	https://reprotox.org/
LactMed (Drugs and Lactation Database)	Sadrži informacije o lijekovima i ostalim kemikalijama kojima dojilje mogu biti izložene. Uključuje podatke o razinama supstanci u majčinom mlijeku i krvi dojenčeta te moguće štetne učinke na dojenče. Navedene su također moguće terapijske alternative, a podaci su dobiveni iz znanstvene literature.	https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm

1.5. Pregled dosadašnjih istraživanja

Pregledom literature korištenjem ključnih riječi opisanima u poglavlju 3 pronađeno je nekoliko relevantnih studija koje su uzete u obzir tijekom pripreme koncepta i metodologije ovog rada. U studiji objavljenoj 2002. godine Lo i Friedman istraživali su koliko je vremena potrebno nakon odobravanja novog lijeka kako bi se utvrdila sigurnost primjene u trudnoći te ustanovilo posjeduje li lijek teratogeni rizik. Rezultati studije pokazali su da više od 90% lijekova odobrenih u SAD-u između 1980. i 2000. nema utvrđen rizik od teratogenosti. Autori su također zaključili kako dostupne informacije ne pružaju pacijenticama i njihovim liječnicima dovoljno podataka na temelju kojih bi se odredio omjer koristi i rizika primjene za pacijente⁴⁸.

U studiji provedenoj 9 godina kasnije, rezultati su pokazali da 98% od 172 novoodobrena lijeka u SAD-u između 2000. i 2010. ne posjeduje dovoljno podataka da bi se odredio rizik reproduktivne toksičnosti kod ljudi⁴⁹.

Arguello i suradnici analizirali su potpunost i primjenjivost informacija o primjeni lijekova u trudnoći i dojenju u sažecima opisa svojstava lijekova odobrenih u Europskoj uniji za razdoblje od prvog odobrenja sve do travnja 2011. godine. Iz rezultata spomenute studije uočen je značajan manjak informacija o primjeni lijekova u trudnoći i dojenju, a studija je uključivala sva odobrenja uključujući poznate i nove lijekove⁵⁰.

U studiji objavljenoj 2014. godine također je uočeno da su podaci o sigurnosti primjene novih lijekova u trudnoći nedostatni. Naime, od 213 lijekova odobrenih od strane Agencije za hranu i lijekove (FDA) između 2003. i 2012. većina lijekova (93%) imalo je samo podatke iz studija na životinjama, dok je tek 5% sadržavalo podatke o primjeni na ljudima. Što se tiče korištenja lijekova tijekom dojenja, u gotovo 50% slučajeva podaci su manjkali, rezultati dobiveni iz pretkliničkih studija bili su prisutni u

43% slučajeva, dok su za samo 5% novih lijekova navedeni podaci o primjeni tijekom dojenja kod ljudi⁵¹.

Od navedenih istraživanja, samo je jedno (Arguello i sur.) uključivalo podatke s područja Europske unije⁵⁰. Međutim, u studiju su uključeni svi lijekovi odobreni centraliziranim postupkom, tj. nove kao i već poznate aktivne tvari. Ovaj rad usmjerit će stoga istraživanje informacija o trudnoći i dojenju na nove aktivne tvari odobrene od strane Europske agencije za lijekove. Na temelju opisanog pregleda literature može se zaključiti kako postoji konstantan nedostatak informacija o primjeni lijekova u trudnica i dojilja što ih čini posebno ranjivima. Najveći manjak podataka očekuje se za nove lijekove te su posljedično nove terapijske opcije nedostupne za primjenu u trudnoći i tijekom dojenja.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Pouzdana, pravovremena i potpuna informacija o primjeni lijekova tijekom trudnoće i dojenja od iznimne su važnosti za pacijente i zdravstvene djelatnike.

- Osnovni cilj ovog istraživanja je stoga procijeniti potpunost i dostatnost informacija o primjeni lijekova u trudnoći i dojenju iz sažetaka opisa svojstava lijekova za novoodobrene lijekove, tj. nove aktivne supstance u Europskoj uniji u periodu između 2010. i 2017. godine.
- Radom se također žele sistematski prikazati izvori podataka i smjernica koji se koriste u procjeni rizika korištenja lijekova u trudnoći i dojenju s naglaskom na postmarketinško praćenje sigurnosti primjene lijekova u trudnoći, tj. podatke prikupljene nakon registracije lijeka.

Hipoteza rada: Informacije o primjeni lijekova tijekom trudnoće i dojenja sadržane u sažecima opisa svojstava lijekova za nove aktivne supstance su nedovoljno karakterizirane. Potpunost i primjenjivost podataka u sažecima opisa svojstava lijekova ovise o vremenu provedenom na tržištu, a lijekovi koji su duže vremena na tržištu sadrže kvalitetnije informacije o primjeni lijekova u trudnoći i dojenju te jasnije upute za zdravstvene djelatnike.

3. MATERIJALI I METODE

Pretraga dostupne literature učinjena je korištenjem baze podataka PubMed/Medline s ključnim riječima: *pregnancy, labelling, Summary of product characteristics, pharmacoepidemiology, postmarketing, drug safety*. Dodatno, pregledane su i smjernice regulatornih agencija: Europske agencije za lijekove (EMA, od engl. *European Medicines Agency*) te američke Agencije za hranu i lijekove (FDA, od engl. *Food and Drug Administration*) o procjeni rizika lijekova tijekom trudnoće i dojenja te smjernice o označavanju lijekova s obzirom na rizik primjene u trudnoći i dojenju te utjecaj lijekova na reproduktivni potencijal. U radu su također prikazani izvori i načini prikupljanja podataka, načini procjene rizika te načini postmarketinškog praćenja primjene lijekova u trudnoći i dojenju.

Sažeci opisa svojstava lijekova za nove aktivne supstance odobrene od strane Europske agencije za lijekove javno su dostupni na internetskim stranicama Agencije. Lijek je smatran novom aktivnom supstancom ukoliko je odobren na temelju pravne osnove članka 8(3) direktive 2001/83/EC te sadrži aktivnu tvar prvi put odobrenu u Europskoj uniji. Za lijekove odobrene nakon 2013. godine, lista novih aktivnih supstanci zatražena je od EMA-e, dok je za odobrenja između 2010. i 2013. napravljena dodatna provjera Europskog javnog izvješća o ocjeni (eng. *European Public Assessment Report (EPAR)*) također dostupnog na internetskim stranicama Agencije.

Prikupljeni su sljedeći podaci o postupku odobravanja:

- zaštićeno ime lijeka
- međunarodno nezaštićeno ime
- datum i godina odobravanja

- ATK klasifikacija
- datum prve publikacije Europskog javnog izvješća o ocjeni te datum posljednje revizije.

Lijekovi s indikacijama koje isključuju primjenu kod žena reproduktivne dobi isključeni su iz analize, primjerice lijekovi namijenjeni za primjenu u post-menopauzi, pedijatrijskoj populaciji i muškom spolu. Također su isključeni i lijekovi koji se koriste u kontracepcijske svrhe, lijekovi za primjenu kod postupaka medicinski potpomognute oplodnje te cjepiva.

Sažeci opisa svojstava lijekova analizirani su s obzirom na podatke dostupne u poglavlju *4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje*.

Prikupljeni su sljedeći podaci:

- prelazak lijeka preko placente
- dostupnost prekliničkih i kliničkih studija te kliničkih podataka
- preporuka s obzirom na primjenu tijekom trudnoće
- prelazak lijeka u majčino mlijeko
- izvori podataka o dojenju i preporuka s obzirom na primjenu tijekom dojenja
- utjecaj lijekova na plodnost
- ograničenja primjene kod žena reproduktivne dobi
- nužnost korištenja kontracepcije
- postojanje registra trudnoća.

Podaci su također dopunjeni informacijama iz poglavlja 5.3 *Pretklinički podaci* te ostalih poglavlja ukoliko su dostupni, npr. 4.3 *Kontraindikacije* te 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi*.

Informacije o primjeni u trudnoći i dojenju klasificirane su kao jasne ili višeznačne na temelju jasnoće preporuke zdravstvenim djelatnicima ili nedostatka iste. Primjerice, preporuka da se lijek može primijeniti ovisno procjeni zdravstvenog djelatnika o koristima i rizicima primjene u trudnoći smatra se višeznačnom, dok se preporuke za kontraindikaciju, tvrdnje kao što su lijek se ne smije primijeniti, ili primjena bez posebnih ograničenja smatraju jasnima.

Tablica 6: Primjeri jasne i višeznačne preporuke

Jasna informacija	Višeznačna informacija
lijek se može primijeniti	kao mjera opreza lijek se ne preporuča za primjenu
lijek se smije primijeniti	lijek je potrebno primjenjivati s oprezom
lijek se ne smije primijeniti	preferira se izbjeći primjena
lijek se ne preporuča primijeniti	može se koristiti samo ako
lijek je kontraindiciran za primjenu	ne smije se koristiti osim ako
prije primjene mora se isključiti trudnoća	ne smije se primijeniti osim ako koristi premašuju rizik primjene
tijekom primjene potrebno je izbjeći trudnoću	može se primijeniti nakon pažljive procjene koristi i rizika primjene

Statistička obrada podataka

Podaci iz sažetaka opisa svojstava lijekova prikupljeni su u programu Microsoft Excel. U navedenom programu izrađeni su i svi grafikoni korišteni u radu te je napravljena

statistička analiza podataka. Dodatno, kako bi se istražilo utječe li vrijeme od prvog odobrenja na kvalitetu podataka iz sažetka opisa svojstava lijeka, korišten je Mann-Whitney test. U modelu je promatran utjecaj vremena trajanja od odobrenja na pojedine varijable. Za analize je korišten softver IBM SPSS Statistics.

Mann-Whitney test je neparametrijski test pomoću kojeg se može odrediti postoje li razlike između dviju grupa nezavisnih varijabli koje nisu normalno distribuirane⁵². Nulta hipoteza testa glasi kako ne postoji statistički značajna razlika između medijana godina koliko je lijek na tržištu za promatrane grupe, dok alternativna hipoteza glasi kako postoji statistički značajna razlika između navedenih medijana. Za potrebe ovog rada, statistička signifikantnost promatrana je na razini signifikantnosti 5% ($p=0,05$).

U tablici 7 prikazane su varijable te njihove grupe za koje je analizirano postoje li razlike među grupama ovisno o vremenu trajanja odobrenja. S obzirom na broj odobrenja ($n=212$), normalnost distribucije je izračunata putem Shapiro-Wilk testa. Varijabla vrijeme trajanja unutar grupa nije normalno distribuirana, što je ključna pretpostavka za provođenje Mann-Whitney testa, ako je $p < 0,05$. Iz tablice je vidljivo kako za sve varijable i grupe vrijeme proteklo od dobivanja odobrenja trajanja nije normalno distribuirano što znači da je opravdano korištenje Mann-Whitney testa za testiranje razlike među grupama.

Tablica 7: Varijable ispitivane pomoću Mann-Whitney testa

Varijabla	Grupa	Broj odobrenja	p-vrijednost (Shapiro-Wilk)
Lijek prelazi preko placente	Postoji informacija	46	0,002
	Ne postoji informacija	166	0,000
Kliničko iskustvo	Postoje klinički podaci	81	0,001

primjene	Ne postoje klinički podaci	131	0,000
Preporuka za primjenu tijekom trudnoće	Procjena koristi i rizika primjene	82	0,000
	Ostale preporuka	130	0,000
Jasnoća preporuke za primjenu lijeka u trudnoći	Višeznačna	123	0,000
	Jasna	89	0,001
Jasnoća preporuke za primjenu lijeka tijekom dojenja	Višeznačna	106	0,000
	Jasna	106	0,000

Za svaku varijablu rađena je zasebna analiza putem Mann-Whitney testa, pri čemu su korištene dvije skupine podataka. Prvu skupinu podataka za svaku varijablu činio je broj godina koliko je lijek odobren na tržištu (u rasponu od 1 do 8), dok su drugu skupinu podataka činile dvije grupe za svaku varijablu kao što je navedeno u tablici 7. Nakon provjere normalne razdiobe varijabli, metoda rangira brojeve godine odobrenja za svaki lijek pri čemu najmanja vrijednost dobije vrijednost 1. Potom se računa suma rangova za dvije promatrane grupe. U slučaju da ne postoji značajna razlika između sume rangova, grupe se ne razlikuju (nulta hipoteza). Rezultat testa iskazuje se pomoću p-vrijednosti koja pokazuje vjerojatnost da slučajno odabrana vrijednost iz grupe s većom sumom rangova ima veću vrijednost nego slučajno odabrana varijabla iz druge grupe (manja suma rangova).

Ako je dobivena p-vrijednost veća od prihvaćene razine signifikantnosti (0,05 za potrebe ovog rada) prihvaća se nulta hipoteza o tome kako ne postoji statistički značajna razlika između medijana promatranih grupa, odnosno u ovom slučaju kako se grupe varijabli ne razlikuju ovisno o tome koliko je godina lijek odobren na tržištu.

4. REZULTATI

4.1. Izvori podataka o primjeni lijekova u trudnoći i dojenju

Prilikom procjene rizika te kako bi se ustanovio manjak informacija vezano uz primjenu pojedinog lijeka u trudnoći koriste se različiti izvori informacija. Izvore možemo podijeliti na one prikupljene prije odobravanja samog lijeka ili one dobivene postmarketinški.

4.1.1. Podaci dobiveni predmarketinški - pretklinički i klinički podaci

Tijekom postupka odobravanja novog lijeka potrebno je procijeniti sve dostupne podatke (pretkliničke i kliničke) o mogućem štetnom utjecaju na trudnoću, dojenje te plodnost. Integracija pretkliničkih i kliničkih podataka na procjenu rizika primjene u trudnoći i dojenju vrlo je bitan korak jer će se na njemu temeljiti informacije u sažecima opisa svojstava lijekova te preporuka za primjenu u trudnoći i dojenju⁴. Za nove lijekove to je od dodatnog značaja zbog relativno malog broja objavljene stručne literature u odnosu na lijekove koji su više godina ili desetljeća na tržištu.

Procjena pretkliničkih podataka temelji se na podacima iz studija reprodukcijske toksičnosti te pretkliničkih istraživanja farmakologije i toksikologije (jednokratne doze, ponavljane doze, itd.). Osnovni cilj studija reprodukcijske toksičnosti je otkrivanje učinaka lijekova na reprodukciju sisavaca. Reprodukcijska toksičnost uključuje učinke na roditeljsku generaciju (učinci na reproduktivne organe, endokrini sustav, proizvodnju gameta, spolno ponašanje, plodnost, tijek i ishod trudnoće, dojenje, itd) te bilo kakav štetan učinak na potomstvo (embrionalni i fetalni razvoj, postnatalni razvoj).

U procesu evaluacije navodi se jesu li uočeni štetni učinci, njihova karakterizacija te daje obrazloženje u slučaju manjka pretkliničkih podataka⁴.

Trudnice su skupina pacijenata slabo zastupljena u kliničkim ispitivanjima, dijelom i zbog povijesnih razloga koji su oblikovali takvu praksu. Pregled smjernica koje se odnose na uključivanje trudnica u klinička ispitivanja prikazan je u tablici 8.

Tablica 8: Pregled smjernica vezanih uz uključivanje trudnica u klinička ispitivanja (izrada autora)

Godina	Smjernica	Opis
1977.	<i>FDA Guidance General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs</i>	Nakon dokaza da je primjena talidomida dovela do velikih malformacija ploda FDA izdaje smjernicu koja isključuje žene reproduktivne dobi iz kliničkih studija faze I i rane faze II.
1991.	<i>FDA Federal Policy for the Protection of Human Subjects - "The Common Rule", Subpart B</i>	Regulativa propisuje dodatnu zaštitu za posebno osjetljive populacije - poglavlje B određuje posebne uvjete pod kojima se odvijaju ispitivanja koja uključuju trudnice, medicinski potpomognutu oplodnju te fetuse.
1993.	<i>FDA Guidance Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs</i>	Ukinuta restrikcija iz 1977. o sudjelovanju žena reproduktivne dobi u ranim kliničkim ispitivanjima.
1997.	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for Human Use: General Considerations for Clinical Trials E 8</i>	Prema smjernici trudnice se u pravilu isključuju iz kliničkih ispitivanja ukoliko se ispituje lijek koji nije namijenjen za primjenu u trudnoći. Ukoliko žena reproduktivne dobi ostane trudna za vrijeme trajanja studije lijek se prestaje davati ukoliko se to može učiniti bez rizika za pacijenta. Izlučivanje lijeka ili metabolita u majčino mlijeko treba se

		ispitati ako je to moguće. Također se ispituju učinci na dojenče ukoliko je u ispitivanje uključena dojilja.
2002.	<i>FDA Guidance on Establishing Pregnancy Exposure Registries</i>	Smjernicom je objašnjena potreba za registrima trudnoća te struktura i metodologija registara.
2004.	<i>FDA Guidance for Industry Pharmacokinetics in Pregnancy — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling</i>	Smjernica opisuje osnovni okvir za dizajn i provođenje farmakokinetičkih i farmakodinamičkih studija kod trudnica.
2005.	<i>FDA Reviewer Guidance Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies</i>	Cilj smjernice je olakšati evaluaciju podataka o ishodima prikupljenim nakon izlaganja lijeku u trudnoći.
2012.	<i>UNAIDS Ethical Considerations in Biomedical HIV Prevention Trials</i>	Smjernica podupire uključivanje žena u klinička ispitivanja za terapiju HIV-a jer predstavljaju dio populacije kojoj je potrebna sigurna i učinkovita terapija u borbi protiv HIV-a. Moguća su ispitivanja koja uključuju trudnice te smjernica daje uvjete koji moraju biti zadovoljeni.
2013.	<i>Helsinška deklaracija</i>	Skupine pacijenata koje su manje zastupljene u ispitivanjima trebaju imati pristup sudjelovanju u ispitivanjima. Trudnice i žene reproduktivne dobi se ne spominju posebno.
2014.	<i>Regulation (Eu) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC</i>	Klinička ispitivanja na trudnicama i dojiljama mogu se provoditi kada ispitivanje dovodi do koristi za trudnicu, dojilju, fetus, novorođenče, kada predstavlja minimalan rizik za ispitivanu populaciju ili se ne može provesti na ženama koje nisu trudne ili ne doje.

- 2016.** *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO): International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, smjernice 18 i 19* Prema smjernici žene ne treba isključivati iz istraživanja isključivo zbog činjenice da mogu ostati trudne, već trebaju biti zastupljene u ispitivanjima ukoliko ne postoji opravdan znanstveni razlog za suprotno. Zbog različite fiziologije potrebna je posebna pažnja od strane istraživača.
- Trudnice se mogu uključiti u ispitivanje nakon pažljive procjene relevantnih podataka. Rizik se mora svesti na najmanji mogući, a svrha ispitivanja je prikupljanje znanja o zdravstvenim potrebama trudnica, dojilja, fetusa ili dojenčadi. Obavezno je potpisivanje informiranog pristanka, a ispitivanja s potencijalnim rizikom za fetus mogu se provoditi samo ukoliko je osigurana mogućnost za legalan i siguran prekid trudnoće.
- 2018.** *FDA Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials Guidance for Industry - draft guidance* Smjernica u izradi koja daje preporuku kada i na koji način uključivati trudnice u klinička ispitivanja lijekova i biološke terapije.

Iz navedenog sažetka smjernica može se zaključiti kako trenutne međunarodne smjernice dozvoljavaju uključivanje žena reproduktivne dobi, trudnica i dojilja u klinička ispitivanja pod uvjetima koji moraju biti zadovoljeni. Nakon zabrana potaknutih pogreškama koje su nastupile uslijed manjka kliničkih ispitivanja na ciljanoj populaciji pacijenata, paradigma se sada pomiče s preporuke za isključivanjem žena reproduktivne dobi iz ispitivanja (restrikcije) prema preporuci za uključivanjem (dobrom regulacijom).



Slika 2: Odnos između razine regulacije i ishoda

Postoji više razloga zašto se razmotra uključivanje većeg broja trudnica u klinička ispitivanja⁵³:

- žene trebaju sigurnu i učinkovitu terapiju u trudnoći
- nemogućnost odabira doze i režima doziranja te nedostatnost podataka o sigurnosti i učinkovitosti terapije mogu kompromitirati zdravlje žene i ploda
- u određenim okolnostima, uključivanje u kliničke studije može biti jedini način koji omogućuje liječenje i samim time korist za majku i dijete
- također, razvoj terapijskih opcija za trudnice značajan je javnozdravstveni izazov današnjice.

Ishod same trudnoće te utjecaj na plod i novorođenče prate se i analiziraju u kliničkim ispitivanjima. Takva nenamjerna izloženost lijeku u trudnoći javlja se u ranom prvom tromjesečju, a učinci kako na majku tako i na plod pomno se prate. Ukoliko medicinsko stanje nužno zahtjeva primjenu lijeka tijekom trudnoće, majka mora biti upoznata sa svim koristima i rizicima same primjene. Ispitivači u tom slučaju trebaju razmotriti priliku za prikupljanje farmakokinetičkih podataka uspoređujući farmakokinetičke

parametre između žena u različitim tromjesečjima trudnoće te pacijentica koje nisu trudne⁵⁴.

Kada je to moguće, potrebno je ispitati izlučuje li se lijek ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ukoliko je dojilja uključena u studiju, prate se i učinci na dijete⁵⁵.

Smjernica američke Agencije za hranu i lijekove u izradi navodi da primjerice u slučaju ispitivanja lijeka bez dostupne terapijske alternative jedino primjena lijeka kroz klinički program može osigurati očekivani benefit za majku i plod. Kliničke studije za lijekove kod liječenja HIV-a, tuberkuloze i malarije mogu uključivati trudnice s obzirom na ozbiljnost same bolesti⁵³.

Sljedeći uvjeti moraju biti zadovoljeni prilikom uključivanja trudnica u predmarketinšku fazu razvoja lijekova: provedene su adekvatne pretkliničke studije (uključujući studije na trudnim životinjama), a kliničko ispitivanje omogućuje trudnici i/ili fetusu izravnu korist koju nije moguće ostvariti izvan ispitivanja ili na drugi način (npr. terapijski odgovor nije postignut drugom odobrenom terapijskom opcijom ili nema drugih terapijskih opcija) . Navedeni uvjeti primjenjivi su i na lijekove koji se istražuju za liječenje patoloških stanja u trudnoći⁵³.

Ukoliko se trudnoća ustanovi za vrijeme trajanja kliničkog ispitivanja, sudionica se odsljepljuje kako bi se omogućilo savjetovanje i saznalo je li fetus bio izložen ispitivanom lijeku, placebo ili kontroli. Koristi i rizici nastavka ili prestanka primjene trebaju se detaljno pojasniti. Ukoliko je plod bio izložen ispitivanom lijeku trudnici se može nastaviti terapija ukoliko potencijalne koristi primjene premašuju rizike za fetus, rizike vezane za prestanak terapije, i/ili rizike od izlaganja dodatnom lijeku/lijekovima ukoliko se razmatra alternativna terapija. Bez obzira na prestanak/ nastavak terapije, bitno je prikupiti i prijaviti ishod trudnoće⁵³.

Sva ispitivanja moraju biti dizajnirana na način da maksimalno smanje rizik, a da se istovremeno ostvari mogućnost postizanja željenih rezultata. Potrebno je identificirati onu populaciju koja će imati najviše koristi od primjene ispitivanog lijeka, a istovremeno najmanje potencijalnih rizika te razmotriti trenutak izloženosti ispitivanom lijeku u odnosu na stupanj razvoja ploda. Stoga, naručitelj (sponzor) ispitivanja kod dizajniranja studije koja će uključivati trudnice treba razmotriti različita pitanja (tablica 9)⁵³.

Tablica 9: Čimbenici koji utječu na uključivanje trudnica u klinička ispitivanja (prilagođeno prema referenci 53)

Čimbenik	Preporuka
Vrsta bolesti i dostupnost terapijskih opcija za trudnice	Potrebno je uzeti u obzir incidenciju i ozbiljnost bolesti (npr. je li to životno ugrožavajuće stanje), dostupnost drugih terapijskih opcija i njihovih rizika. One ispitanice bez dostupnih drugih terapijskih opcija (zbog rezistencije, nepodnošljivosti, kontraindikacije, alergije na lijek) za liječenje ozbiljnih i životno ugrožavajućih stanja prikladni su kandidati za uključivanje u studiju.
Vrijeme uključivanja u studiju	<p>Pretkliničke studije ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti te faza 1 i 2 kliničkog ispitivanja koje uključuju žene u reproduktivnoj dobi trebaju biti završene prije nego što se razmotri uključivanje trudnica u kliničko ispitivanje.</p> <p>Ukoliko postoje ograničeni podaci o učinkovitosti i sigurnosti ili postoje druge odobrene terapijske opcije, savjetuje se najprije završiti fazu 3 kliničkih ispitivanja na ženama reproduktivne dobi. Ukoliko ne postoje druge terapijske opcije ili postoje podaci o sigurnosti za lijek koji je ispitivan u kliničkim studijama za druge indikacije ili populacije, omjer koristi i rizika primjene može prevagnuti prema uključivanju trudnica u ranije faze kliničkih ispitivanja.</p>

Farmakokinetički podaci S obzirom na fiziološke promjene tijekom trudnoće, farmakokinetički podaci mogu se razlikovati, ponekad dovoljno da opravdaju promjene u dozi i režimu doziranja. Za lijekove u razvoju, farmakokinetički podaci kod trudnica trebaju se prikupiti tijekom faze 2 ako je moguće kako bi se omogućilo prikladno doziranje u fazi 3. U određenim situacijama, žene koje ostanu trudne za vrijeme trajanja kliničkog ispitivanja i pristanu ostati u ispitivanju mogu također dati pristanak na prikupljanje farmakokinetičkih podataka. U farmakokinetičkim studijama koje uključuju trudnice fiziološke promjene tijekom i nakon trudnoće moraju se uključiti u model.

Prikupljanje podataka o sigurnosti primjene i nadzor Najmanje sljedeći podaci trebaju se zabilježiti kada je trudnica uključena u kliničko ispitivanje: gestacijska dob kod uključivanja, trajanje izloženosti lijeku i gestacijsko doba, ishod trudnoće uključujući nuspojave kod majke, fetusa te nuspojave kod novorođenčeta. Novorođenčad majki izloženih ispitivanom lijeku mora se pratiti (eng. *follow up*) kako bi se prikupile dodatne informacije. Koncentracije lijeka kod fetusa/novorođenčeta mogu se evaluirati analizom krvi iz pupkovine ili krvi novorođenčeta, ovisno o vremenu primjene i vremenu polu-eliminacije lijeka.

Klinička ispitivanja koja uključuju trudnice moraju uključiti istraživača ili savjetnika koji posjeduje ekspertizu u polju obstetricije i/ili fetalne medicine.

Prekid ispitivanja koje uključuje trudnice Prekid randomiziranog kontroliranog kliničkog ispitivanja potrebno je razmotriti kada međuanaliza pokazuje značajnu superiornost u učinkovitosti kontrolne skupine ili aktivnog komparatora te kada su dokumentirani ozbiljni štetni učinci na majku ili plod koji se mogu pripisati primjeni lijeka, a nadmašuju potencijalne koristi liječenja. Treba razmotriti druge učinkovite terapijske alternative i rizike same osnovne bolesti.

4.1.2. Postmarketinški podaci o sigurnosti primjene lijeka u trudnoći

Ispitivanja na životinjama te nedostadni podaci o sigurnosti primjene u trudnoći iz kliničkih ispitivanja (ukoliko uopće postoje) imaju velika ograničenja u predviđanju

teratogenosti kod ljudi. Stoga sigurnost primjene za većinu lijekova nije ustanovljena u trenutku odobravanja te je postmarketinško praćenje sigurnosti ključno⁵⁷. Postmarketinški izvori informacija koji se koriste u procjeni sigurnosti primjene lijeka u trudnoći uključuju: prikaze slučajeva, serije slučajeva, retrospektivna kohortna istraživanja, istraživanje parova, podatke iz registara trudnoća, povezivanje podataka iz registara i baza podataka zdravstvenih sustava, itd.

- **Prikazi slučajeva (jednog slučaja ili više slučajeva)**

Pojedinačni slučajevi (eng. *case reports*) primjene lijeka u trudnoći najčešći su izvor dostupnih postmarketinških informacija o sigurnosti primjene u trudnoći te uključuju slučajeve iz baza regulatornih agencija, registara kongenitalnih malformacija, baza prijava nuspojava nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, itd⁵⁴. Prikazi slučajeva uključuju detaljan opis kliničkih opažanja tijekom izloženosti lijeku u trudnoći kod određenog pacijenta ili više pacijenata koji mogu biti izvor informacija za neuobičajene situacije i rijetke događaje. Prikazi izoliranih slučajeva ne mogu služiti za određivanje uzročno posljedične veze, odnosno prisustvo ili odsustvo teratogenog rizika zbog manjka kontrole, ali predstavljaju izvor signala koji se tada dalje istražuju⁵⁷.

Sustavi spontanog prijavljivanja nuspojava

Prikazi slučajeva vezanih uz primjenu lijekova u trudnoći u farmakovigilanciji uključuju situacije u kojima je embrij ili fetus izložen lijeku bilo preko majke (prijelazom preko placente) ili preko oca (putem sjemene tekućine), dok je kod lijekova s dugačkim vremenom polueliminacije potrebno procijeniti mogućnost štetnog učinka i u slučaju primjene lijeka čak i prije ustanovljene trudnoće⁵⁸.

Prijave slučajeva izloženosti u trudnoći moraju sadržavati što više detalja kako bi se mogla ustanoviti mogućnost postojanja uzročno-posljedične veze između uzimanja

lijeka i štetnog događaja. U sustavu farmakovigilacije odnosno spontanog prijavljivanja nuspojava, poseban naglasak stavlja se na prijave slučajeva kongenitalnih malformacija, zastoja u razvoju fetusa ili djeteta, slučajeva smrti fetusa ili spontanog pobačaja te ozbiljnih nuspojava kod novorođenčeta⁵⁸.

Sustavi spontanog prijavljivanja nuspojava uključuju prijave od pacijenata, zdravstvenih djelatnika, objavljene literature, ali i poticanog prikupljanja nuspojava kao što su registri te programi podrške pacijentima. Iako priroda spontanog prijavljivanja nuspojava najčešće ne omogućuje određivanje uzročno-posljedične veze između pojedinog lijeka i ishoda, prijavljivanje više slučajeva specifične malformacije može dovesti do sigurnosnog signala. To je jedna od najvažnijih aktivnosti prilikom praćenja sigurnosnog profila lijekova jer dovodi do otkrivanja novih informacija i rizika primjene lijeka. U tu svrhu koriste se statističke metode i stručna analiza podataka o kvaliteti, klinički i neklinički podatci, farmakovigilancijska i farmakoepidemiološka saznanja kao i objavljena znanstvena literatura s ciljem otkrivanja novih saznanja o lijekovima pa tako i teratogenosti⁵⁹.

Vezano uz spontano prijavljivanje uporabe lijekova u trudnoći potrebno je naglasiti kako je potrebno prijaviti i samu izloženost lijeku tijekom trudnoće (tzv. prospektivna prijava). Međutim, za takve prijave nositelj odobrenja ili nadležna agencija za lijekove treba tražiti nastavna izvješća od prijavitelja kako bi se saznao ishod trudnoće⁵⁶. Mane spontanog prijavljivanja uključuju različite stope prijavljivanja ovisno o stupnju osvještenosti o nužnosti prijavljivanja nuspojava, otežano razlikovanje učinaka lijeka od podležće bolesti te pristranost tijekom prijavljivanja s obzirom na dobrovoljnu prirodu^{57,60}.

Prilikom prijave nuspojave ili drugih podataka vezanih za primjenu u trudnoći nositelj odobrenja prikuplja i daje što je moguće više podataka kako bi se omogućila evaluacija. Minimalni podaci koji su potrebni kako bi prijava nuspojave ili prijava o izloženosti bez nuspojave bila valjana su pacijent kojeg je moguće identificirati, prijavitelj kojeg je moguće identificirati, nuspojava te lijek (ili više lijekova) za koji se sumnja da je uzrokovao nuspojavu⁶¹.

Kako bi se mogla napraviti potrebna procjena uzročno-posljedične veze između lijeka i štetnog događaja potrebno je prikupiti sljedeće podatke:

- Tip izvješća/prijave: retrospektivno ili prospektivno
 - Prospektivni podaci o prijavi izloženosti u trudnoći prikupljeni su prije saznanja o ishodu ili prije nego što je uočen štetni učinak (npr. prirođena anomalija) kod prenatalnog pregleda (npr. ultrazvučni pregled, serumski biljezi).
 - Retrospektivni podaci o izloženosti te primjeni lijeka u trudnoći prikupljeni su nakon što je ishod trudnoće poznat ili prirođena anomalija utvrđena na prenatalnom testu.
- Vrijeme izloženosti lijeku: podaci o primjeni lijeka u trudnoći trebaju sadržavati vrijeme izloženosti što je moguće preciznije i izraženo kao gestacijska dob (tjedni+dani) kako bi se ustanovila vremenska povezanost.
- Izloženost drugim teratogenima (primjerice infekcije, bolest majke, okolišni čimbenici, lijekovi koji su istovremeno primjenjivani), obiteljska anamneza, itd.

- Rezultati provedenih pretraga: prenatalni ultrazvuk, amniocenteza, laboratorijski podaci, itd⁵⁴.

Ukoliko neki od značajnih podataka nedostaju u prijavi, nositelj odobrenja treba od prijavitelja zatražiti dodatne podatke (eng. *follow up*), najčešće u obliku predefiniranog upitnika. Slučajevi koji su prijavljeni od strane zdravstvenih radnika prate se do ishoda trudnoće, dok se dodatni podaci, tzv. nastavna izvješća traže u svim slučajevima prijavljenima od strane pacijenata^{54,58}. Posebni naponi trebaju se uložiti u sljedećim situacijama:

- Za slučajeve prijavljenih prirodnih anomalija kako bi se dobila medicinska potvrda i detaljan opis događaja
- Za prijave spontanih pobačaja, kako bi se utvrdilo točno vrijeme događaja i osobna anamneza
- Kod slučajeva prekida trudnoće nakon prvog tromjesečja, kako bi se dobili rezultati obdukcije i prenatalnih testova
- Kod slučajeva kasne fetalne smrti, kako bi se prikupili rezultati prenatalnih testova (ultrazvuk, amniocenteza, serumski markeri), rezultati obdukcije, ili ostalih čimbenika koji su mogli imati učinak na takav ishod (npr. druga bolest)
- Za slučajeve izloženosti putem oca, kako bi se prikupile informacije o ocu (vrijeme izloženosti i uzimanja lijeka, zanimanje, okolišni čimbenici, medicinska povijest, drugi lijekovi) i majci (druge bolesti, vrijeme začeća, tijek trudnoće, liječenje)

- Ukoliko je lijek poznati ili potencijalan teratogen, može prouzročiti štetne učinke na plod te je samim time kontraindiciran za primjenu u trudnoći, trebaju se opisati okolnosti pod kojima je došlo do trudnoće (pacijent nije svjestan rizika, greška u korištenju kontracepcijske metode) te ishod trudnoće⁵⁴.

Svi slučajevi u kojima je prijavljen štetan događaj povezan s primjenom lijeka u trudnoći smatraju se ozbiljnim te ga nositelj odobrenja mora prijaviti nadležnoj agenciji za lijekove bez odgađanja, a najkasnije unutar 15 kalendarskih dana od zaprimanja. To se posebno odnosi za slučajeve prirođenih anomalija, smrti fetusa, spontanih pobačaja te prijava ozbiljnih nuspojava kod novorođenčeta (npr. nuspojava sa smrtnim ishodom, ili nuspojava koja je životno ugrožavajuća, rezultira u trajnoj ili značajnoj nesposobnosti ili produljenjem bolničkog liječenja)⁶¹.

- **Kohortna istraživanja**

Kohortna istraživanja (eng. *cohort studies*) uključuju podgrupe populacije te ih prate tijekom vremena promatrajući razlike u ishodima. Takav tip studije koristi se kako bi se usporedili ishodi kod ispitanika izloženih određenom učinku i neizloženih ispitanika. Prednost kohortnih istraživanja prospektivnog dizajna je identifikacija pacijenata prije nego što je poznat sam ishod što smanjuje pristranost same studije. Kohortne studije moraju biti kontrolirane s obzirom na medicinsko stanje, ozbiljnost bolesti, ostale lijekove u terapiji te demografske čimbenike. Te uvjete je ponekad teško ispuniti, ali unatoč tome kohortna istraživanja su korisna i laka za interpretaciju⁵⁴.

Retrospektivna kohortna istraživanja

Studije ovog tipa mogu otkriti nove povezanosti između štetnog ishoda trudnoće i izloženosti lijeku, ali ne mogu uspostaviti uzročno-posljedičnu vezu. Kao i kod

prospektivnih kohortnih studija ishodi se uspoređuju s kontrolnom skupinom. Pošto se podaci prikupljaju nakon što je ishod poznat postoji mogućnost pristranosti (*eng. recall and selection bias*)⁵⁷.

Istraživanje parova

Istraživanja tog tipa (*eng. case-control study*) nastoje identificirati pojedince sa specifičnim ishodom (slučaj), usporediti s kontrolnom skupinom te obje skupine procijeniti s obzirom na izloženost. U slučaju specifičnih malformacija, takve studije obično imaju dovoljnu statističku značajnost, ali postoji rizik od pristranosti ako su podaci prikupljeni retrospektivno⁵⁴. Prednost ovog tipa studije je mogućnost uočavanja rijetkih događaja⁵⁷.

- **Registri**

Prilikom prikupljanja podataka o primjeni u trudnoći razlikujemo dvije vrste registara: registre kongenitalnih malformacija (prirođenih mana) i registre trudnoća.

Registri kongenitalnih malformacija

Populacijski registri djece rođene s prirođenim manama su jedan od dostupnih alata za istraživanje urođenih mana te se koriste kod provođenja studija slučajeva i kontrola⁵⁴.

Na europskoj razini 1979. osnovana je mreža regionalnih registara EUROCAT koja uključuje 43 registra iz 23 zemlje te time pokriva gotovo 30% europske populacije. Registar EUROCAT sakuplja informacije o prirođenim manama te na temelju tih podataka omogućava istraživanja, olakšava rano otkrivanje izloženosti teratogenima i identifikaciju nakupljanja prirođenih mana u vremenu i prostoru, pomaže u evaluaciji prenatalnog probira te daje poticaj za širenje kvalitetne mreže registara koji prate rijetke genetičke poremećaje⁶². Hrvatski registar, sa središnjicom u Referentnom centru

Ministarstva zdravstva za praćenje kongenitalnih anomalija Republike Hrvatske u Klinici za dječje bolesti Zagreb, djeluje kao članica projekta EUROCAT od 1983. godine⁶³.

Tablica 10: Primjeri registara kongenitalnih malformacija (izrada autora)

Registar	Datum osnivanja	Opis
International Clearinghouse for Birth Defects, Surveillance and Research (http://www.icbdsr.org)	1974.	Dobrovoljna neprofitna organizacija pod okriljem SZO. Praćenje prirodnih mana te istraživanje (eng. <i>research programmes</i>) s ciljem praćenja i prevencije prirodnih mana.
European Surveillance of Congenital Anomalies - EUROCAT (http://www.eurocat-network.eu)	1979.	Europska mreža populacijskih registara za epidemiološko praćenje kongenitalnih malformacija.
Congenital Malformations Registry (CMR; https://www.health.ny.gov/diseases/congenital_malformations/index.htm)	1978.	Arhiva slučajeva djece rođenih sa strukturalnim, funkcionalnim ili biokemijskim poremećajima dijagnosticiranim prije druge godine života. Cilj je prikupiti podatke te pratiti trendove i obrasce prirodnih grešaka s područja savezne države New York.
Register of Congenital malformations (https://thl.fi/en/web/thlfi-en/statistics/information-on-statistics/register-descriptions/register-of-congenital-malformations)	1963.	Finski registar koji sadrži podatke na nacionalnoj razini o kromosomskim i strukturalnim anomalijama, kao i druge kongenitalne malformacije (primjerice kongenitalna hipotireoza). Godišnje se u registar prikupi oko 5.000 novih slučajeva, od čega su više od 2.000 značajne kongenitalne malformacije.
National Congenital Anomaly and Rare Disease Registration Service	2015. (registar prije	Registar sadrži podatke o kongenitalnim malformacijama i rijetkim bolestima u Engleskoj, pri čemu podatke prosljeđuje

(https://www.gov.uk/government/collections/national-congenital-anomaly-and-rare-disease-registration-service#annual-reports)	prekinut 2010. zbog sumnje u kvalitetu podataka)	osoblje iz zdravstvenog sustava uključeno u liječenje. Registar pomaže u boljem razumijevanju bolesti i kvalitetnijoj podršci i njezi.
National Registry of Congenital Anomalies of the Czech Republic (http://www.vrozene-vady.cz/congenital-anomalies/)	1964.	Registar sadrži podatke svih prekida trudnoća, živorođene i mrtvorodne djece (preko 1 kilograma) te informacije o spontanim pobačajima koje se rjeđe prijavljuju. Registar obuhvaća nacionalne podatke, a prijave se prikupljaju iz više izvora (pedijatrijski, neonatalni odjeli, citogenetički laboratoriji, rodilišta,..).

Registri trudnoća

Registri trudnoća najčešći su izvor podataka za postmarketinško praćenje primjene lijeka u trudnoći⁶⁴. Prospektivni registri trudnoća za probir i analizu koriste se za identificiranje i procjenu rizika povezanih s izloženosti lijekovima u trudnoći. Registri se također mogu koristiti kako bi se identificirali rizični čimbenici i dugoročni, potencijalno štetni učinci⁵⁴.

Registri mogu biti usmjereni na različite aspekte, ovisno o tome jesu li osnovani od strane vladinih agencija, industrije ili stručne javnosti (akademija). Stoga registri mogu biti uspostavljeni kako bi pratili učinke pojedinog lijeka, pratili pacijente koji boluju od pojedine bolesti ili imaju fokus na cijelu populaciju. Točnost informacija ovisit će o dostupnim podacima o majci i novorođenčetu, vremenu izloženosti i ishodu trudnoće. Registri osnovani od strane farmaceutske industrije koji najčešće prate specifični lijek nazivaju se „registri trudnoća“, međutim ne odgovaraju registrima s farmakoepidemiološkog stanovišta s obzirom da ne uključuju sve trudnoće, već se temelje na dobrovoljnom prijavljivanju od strane zdravstvenih djelatnika ili pacijenata⁵⁴.

Registar trudnoća je prospektivno opažajno (opservacijsko) istraživanje koje aktivno prikuplja informacije o izloženosti lijekovima u trudnoći te povezane ishode trudnoća. Oni se razlikuju od ostalih postmarketinških metoda praćenja, kao što su registri kongenitalnih malformacija i spontano prijavljivanje nuspojava, time što su trudnice uključene u registar prije nego se zna sam ishod trudnoće, dakle prospektivo. Za razliku od toga, većina ostalih metoda praćenja je retrospektivna, s uključivanjem na temelju štetnog ishoda, kao što je novorođenče s prirođenom manom te naknadnim istraživanjem potencijalnog uzroka⁶⁵.

U idealnim okolnostima uključivanje u registar nastupa prije prvog prenatalnog pregleda (*eng. prenatal screening*). Zbog poznavanja prenatalnog razvoja, registri trudnoća temelje svoje analize na trudnoćama u kojima je izloženost lijeku nastupila tijekom prvog tromjesečja s obzirom da je to period najveće osjetljivosti što se tiče rizika od kongenitalnih malformacija. Trudnoće prijavljene retrospektivno, nakon dijagnoze određene malformacije se prate kako bi pomogle identificirati višestruke prijave iste malformacije koje tada zahtijevaju daljnju analizu. Sudionici se prate do kraja trudnoće ili duže s ciljem sustavnog prikupljanja podataka o ishodima trudnoće^{65,66}.

Osnovni cilj registara trudnoća je dobivanje podataka o sigurnosti primjene lijekova tijekom trudnoće, tj. detekcija štetnih učinaka, prvenstveno teratogenosti. Osim detekcije ozbiljnih kongenitalnih malformacija kao primarnog cilja većine registara⁵⁷, mogu se utvrditi i različiti učinci na majku, fetus, novorođenče, tijekom trudnoće te rizični čimbenici poput doze, vremena izloženosti, karakteristika majke^{54,62,67}.

Europska agencija za lijekove te američka Agencija za hranu i lijekove preporučuju da se registri trudnoća uspostave za lijekove koji imaju potencijal primjene tijekom trudnoće u liječenju novih ili kroničnih stanja te za lijekove koji se često propisuju ženama

reproduktivne dobi gdje je velika vjerojatnost nehotećnog uzimanja tijekom trudnoće^{54,62}.

Potreba za registrom raste ukoliko lijek pripada u neku od navedenih kategorija te ima potencijal prouzročiti štetne učinke tijekom trudnoće na temelju dostupnih informacija iz studija reproduksijske toksičnosti, odnosa kemijske strukture i farmakološkog djelovanja (*eng. structure-activity relationship*), ukoliko lijek pripada farmakološkoj skupini s teratogenim potencijalom te postoje prikazi slučajeva štetnih učinaka u trudnoći⁶⁵.

Nasuprot tome, registri trudnoća najčešće neće biti potrebni za lijekove kod kojih nema sistemske izloženosti lijeku ili se lijek ne koristi ili rijetko koristi kod žena u reproduktivnoj dobi⁶⁵.

Potreba za registrom trudnoća može se pojaviti te ga nositelj odobrenja može osnovati u bilo kojoj fazi životnog ciklusa lijeka. Ukoliko je svrha registra procijeniti sigurnost, pratiti potencijalne štetne učinke ili detektirati sigurnosni signal, registar je potrebno uspostaviti što je prije moguće, odnosno u vrijeme stavljanja lijeka u promet, prilikom odobravanja nove indikacije ili kada se otkriju obrasci primjene kao što je primjena kod žena reproduktivne dobi⁶⁵.

Neki od nedostataka registara trudnoća kao alata za određivanje štetnih učinaka uključuju: manjak statističke snage za procjenu rijetkih ishoda, manjak kontrolne skupine, niska stopa zastupljenosti pacijenata zbog uključivanja na temelju dobrovoljnog sudjelovanja te posljedična nemogućnost generaliziranja rezultata na širu populaciju, pristranost kod uključivanja pacijenata, pacijenti izvan praćenja (*eng. loss to follow up*), nedostatak podataka o potencijalnim zbunjujućim čimbenicima^{57,67,68}.

Unatoč određenim nedostacima, registri trudnoća uspješni su u detektiranju velikih teratogena te generiranju signala o potencijalnoj teratogenosti koje treba dalje istražiti⁶⁸. Primjeri lijekova za koje su uspostavljeni registri trudnoća prikazani su u tablici 11, Prilog 1.

- **Povezivanje zdravstvenih podataka između registara/ baza**

Za dugotrajne strukturalne i funkcionalne učinke (samim time učinke koji se ne mogu odmah detektirati), podaci iz registara mogu biti izvor informacija pod uvjetom da se podaci o izloženosti mogu povezati s podacima prikupljenim u kasnijim fazama života. Ukoliko su informacije dostupne iz računalnih baza koje sadrže podatke o pacijentima s jedinstvenim identifikacijskim brojem, podaci se mogu međusobno povezati i dati informacije o daljem razvoju osoba izloženih lijeku *in utero*⁵⁴.

Prednost je elektroničkih medicinskih zapisa da su podaci o izloženosti prikupljeni prospektivno, tj. prije nego što je poznat ishod trudnoće⁷⁰. Iako postoje zapisi velikog broja pacijenata u bazama podataka zdravstvenih sustava, mali uzorak može biti nedostatak ukoliko se radi o rijetkoj bolesti ili maloj frekvenciji propisivanja⁶⁴.

Različiti dijelovi zdravstvenog sustava danas proizvode ogromne količine podataka koji predstavljaju veliku priliku, ali i izazov za kvalitetno liječenje pacijenata. Primjerice, procjenjuje se kako će se do 2020. godine količina zdravstvenih informacija udvostručiti svaka 73 dana, što znači da individualni izvori informacija (primjerice korištenje samo jednog registra ili baze bolnice) neće omogućiti najbolje moguće zdravstvene ishode. S druge strane, povezivanje i pretraživanje podataka iz različitih baza, registara i/ili medicinske literature postat će nužno za što uspješnije liječenje i kvalitetu života pacijenata⁷¹.

Iz područja farmakovigilancije ističe se europski projekt EU-ADR. Riječ je internetskoj platformi koja nudi napredne metode za pretraživanje baza elektroničkih zdravstvenih zapisa s ciljem izrade studija te identifikacije, nadzora i evaluacije nuspojave lijekova⁷². Platforma objedinjuje podatke 8 baza elektroničkih zdravstvenih zapisa iz 5 zemalja (Danska, Italija, Nizozemska, Njemačka, Ujedinjeno Kraljevstvo) što ukupno uključuje preko 45 milijuna pacijenata⁷³.

Unatoč navedenim primjerima, još uvijek postoje brojne prepreke čije će svladavanje u potpunosti omogućiti povezivanje velikih količina zdravstvenih podataka. Kao najvažniji takvi čimbenici mogu se istaknuti segmentacija podataka, zaštita privatnih podataka pacijenata, konkurencija za korisnike između različitih pružatelja usluga te količina nestrukturiranih podataka⁷⁴. Usprkos navedenim preprekama, potencijal takvih baza u zdravstvu je vrlo značajan, a u posljednje vrijeme u proces se uključuje i umjetna inteligencija koja, na temelju literature, zdravstvenih zapisa i kliničkih mišljenja, može donijeti odluku o daljnjem liječenju pacijenata.

U vezi zaštite privatnih podataka pacijenata, poseban izazov na području Europske unije predstavlja Opća uredba o zaštiti podataka (engl. *General Data Protection Regulation* (GDPR)) koja je stupila na snagu u svibnju 2018. godine. Uredba donosi strože uvjete za korištenje osobnih podataka, mogućnost pojedincu za uskraćivanjem ili odobravanjem korištenja osobnih podataka ovisno o slučaju (primjerice pojedinačnoj tvrtki) te značajno veće prekršajne kazne za pravne osobe. Vežano uz područje zdravstva, članak 9 regulative navodi zabranu korištenja osobnih podataka (rasno ili etničko podrijetlo, vjerska uvjerenja, obrada genetskih podataka,...) kao i iznimke u kojima se pravilo ne primjenjuje. Primjerice, osobni podaci se mogu koristiti: *i*) u slučaju izričite dozvole ispitanika, *ii*) ako se podaci, u skladu s ostalim pravima, koriste za socijalnu sigurnost ili

zaštitu te *iii*) u slučaju da je obrada podataka nužna za zaštitu životno važnih interesa, a ispitanik fizički ili pravno ne može dati privolu⁷⁵.

Kvaliteta prikupljenih podataka

Podaci o vremenu, dozi i trajanju izloženosti trebaju se prikupiti što je moguće preciznije. Potrebno je osigurati visoke razine sudjelovanja koristeći mogućnost izravnog uključivanja u studije i registre, ili dodatno tijekom rutinskih kontakata sa zdravstvenim djelatnikom kao što su prenatalni pregledi⁵⁴.

Podaci o štetnom ishodu uključuju podatke o strukturnim malformacijama (prirođene greške koje se mogu ili ne moraju uočiti za vrijeme neonatalnog razdoblja) te nestrukturnim dugotrajnim (eng. *long-term*) funkcionalnim učincima (učinci koji se ne mogu lagano ustanoviti u ranom neonatalnom razdoblju) koji su potencijalno važni, ali teški za uočiti ili definirati. Štetni učinci na srce, bubrege te malformacije na probavnom traktu često se ne mogu dijagnosticirati odmah u poslijeporođajnoj fazi, a incidencija je uvjetovana trajanjem dodatnog praćenja nakon poroda te dostupnošću dijagnostičkih testova. Stoga, dodatno praćenje se preporuča ukoliko ga je moguće provesti⁵⁴.

Kvaliteta podataka također ovisi i korištenju standardiziranih mjera, veličina i medicinske terminologije koju je potrebno koristiti kod prikupljanja i interpretacije podataka.

4.2. Procjena rizika lijekova na ljudsku reprodukciju i dojenje

Na razini Europskog ekonomskog prostora procjena rizika lijekova na ljudsku reprodukciju i dojenje definirana je smjernicom „*Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling*“ (EMA/CHMP/203927/2005)⁴.

Integracija podataka dobivenih na životinjama i ljudima tijekom procjene rizika vezanog za primjenu u trudnoći je od iznimnog značaja za dobivanje informacija koje će biti sadržane u sažecima opisa svojstava lijeka. Sve dostupne informacije o rizicima nakon izlaganja lijeku prije i tijekom trudnoće, te tijekom dojenja trebale bi biti sadržane u informacijama o lijeku, kao i jasne preporuke za postupanje u kliničkoj praksi⁴.

Tijekom procjene rizika svi dostupni podaci trebaju se uzeti u obzir, uključujući farmakološko djelovanje, rezultate pretkliničkih studija, te dostupna saznanja o djelovanju lijekova iz iste terapijske skupine na trudnoću i dojenje. Ostali aspekti kao što su terapijski benefit u odnosu na ostale dostupne opcije, terapijske alternative, klinička praksa, farmakokinetički podaci, te informacije dostupne iz literature trebaju se također razmotriti⁴.

Poglavlje 4.6 (*Plodnost, trudnoća i dojenje*) sažetka opisa svojstava lijeka uključuje dostupne podatke vezane za plodnost, utjecaj na trudnoću te dojenje. Informacije su sažete u niže navedena potpoglavlja⁹.

- Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija kod muškaraca i žena

Potrebno je navesti preporuku za primjenu lijeka kod žena reproduktivne dobi te naglasiti postoji li potreba za provođenjem testiranja trudnoće prije primjene ili primjenom kontracepcije tijekom i nakon primjene lijeka za pacijenta ili partnera. Obrazloženje za takvu preporuku treba biti jasno, kao i informacije o potencijalnim interakcijama s metodama kontracepcije.

- Trudnoća

Utjecaj lijeka na trudnoću proizlazi iz podataka dobivenih iz kliničkih i pretkliničkih studija te treba uključiti sljedeće podatke:

- klinički podaci: informacije o štetnim učincima uočenim kod embrija, fetusa, novorođenčeta, dojenčeta, ili pak trudnice, te učestalost tih događaja. Ukoliko nije bilo štetnih učinaka potrebno je navesti koliko je trudnoća bilo izloženo lijeku. Poglavlje treba uključivati koji je doseg iskustva primjene u ljudi ukoliko nisu uočeni štetni učinci.
- pretklinički podaci: zaključci studija reproduktivne toksičnosti, ukoliko su provedene, detalji se navode u poglavlju 5.3.

Preporuka za primjenu lijeka tijekom trudnoće uključuje savjete o primjeni lijeka u odnosu na tromjesečje trudnoće te razloge za takvu uputu; preporuke za daljnje pojačano praćenje trudnoće ukoliko je potrebno, uključujući potrebu za fetalnim ultrazvuk, te poseban klinički nadzor novorođenčeta/ dojenčeta.

- Dojenje

- Ukoliko su dostupni, uključeni su klinički podaci te podaci iz farmakokinetičkih studija (koncentracija u plazmi dojenčeta, podaci o prijelazu lijeka u majčino mlijeko), te informacije o nuspojavama kod dojenčeta.
- Podaci iz pretkliničkih studija o prelasku lijeka i/ili njegovih metabolita u mlijeko navode se ukoliko nema dostupnih podataka na ljudima.
- Potrebno je navesti preporuke o prestanku dojenja ili prestanku liječenja; ukoliko se daje savjet za prestanak dojenja treba navesti i razlog.

- Plodnost:

- Poglavlje uključuje informacije o mogućem učinku na ljudsku plodnost na temelju dostupnih kliničkih podataka, bitne zaključke iz pretkliničkih

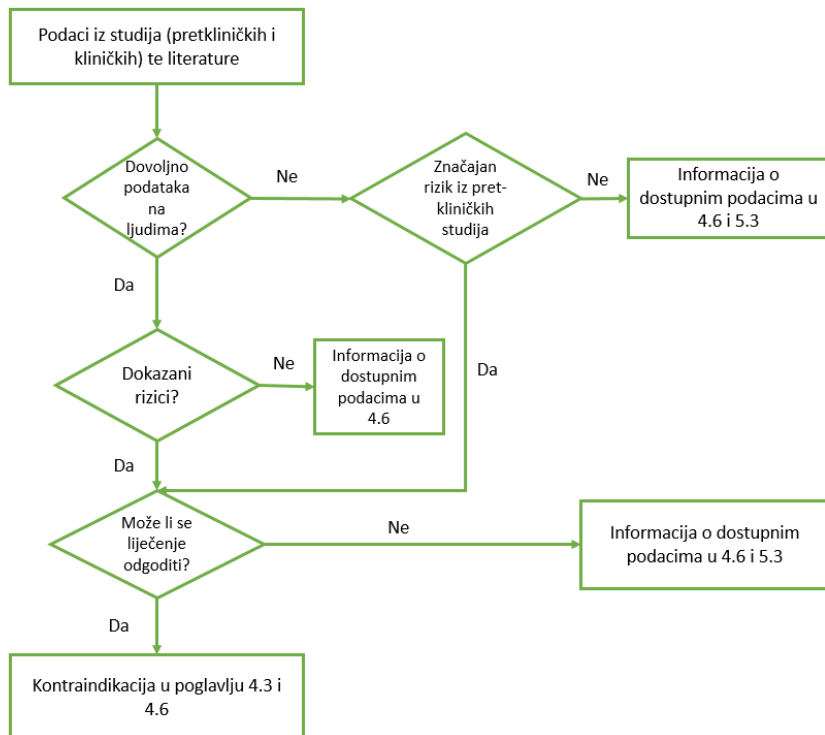
studija ukoliko su dostupni (poveznica na poglavlje 5.3), te preporuke za primjenu lijekova kada je trudnoća planirana, a terapija može utjecati na plodnost. Ukoliko dostupnih podataka o utjecaju na plodnost nema, to se treba naglasiti.

Lijek je kontraindiciran za primjenu tijekom trudnoće (ili određenog tromjesečja) ukoliko rizik za trudnoću odnosno razvoj fetusa nadilazi potencijalne koristi za majku ili fetus. Prilikom davanja preporuke za kontraindikaciju u obzir treba uzeti podatke dobivene na ljudima, podatke iz pretkliničkih studija, potrebu za liječenjem i dostupnim alternativama u liječenju (Slika 3).

Ukoliko se sumnja u potencijalni teratogeni rizik ili je on pokazan, te u slučaju da novi lijek ima kemijsku strukturu ili farmakološki profil sličan poznatom teratogenu odnosno pripada terapijskoj skupini koja djeluje teratogeno, potrebno je uvesti kontraindikaciju.

Pretklinički podaci koji se uzimaju u obzir su farmakološka svojstva koja direktno ili indirektno uzrokuju embrio-fetalna oštećenja, imaju genotoksični potencijal, te imaju utjecaj na embrio-fetalni razvoj uključujući smrtnost, malformacije, retardaciju, te funkcionalne promjene.

Prilikom razmatranja potrebe za liječenjem sljedeće okolnosti treba uzeti u obzir: životno ugrožavajuća bolest, postojanje sigurnije terapijske alternative, nužnost liječenja odnosno može li se liječenje odgoditi. Ukoliko postoji sigurnija terapijska alternativa, ili se liječenje može odgoditi, mora se razmotriti preporuka za kontraindikacijom.



Slika 3: Shema odluke kod određivanja kontraindikacije u trudnoći (prilagođeno prema referenci 4)

Smjernica o označavanju lijekova s obzirom na primjenu tijekom trudnoće, dojenja te utjecaj na reproduktivni potencijal američke Agencije za hranu i lijekove (FDA)

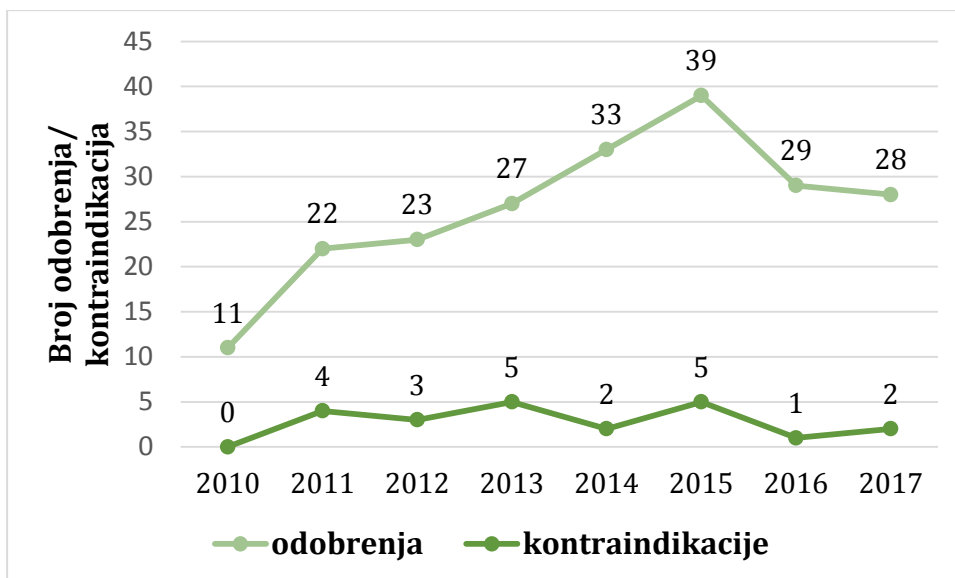
Manjak podataka kao i kategorizacija lijekova u 5 skupina (A, B, C, D, X) s obzirom na rizik primjene u trudnoći pokazao se tijekom vremena kao značajan nedostatak te je procjena koristi i rizika primjene za kliničare bila otežana. Kako bi odgovorila na te izazove američka Agencija za hranu i lijekove odlučila se na značajnu promjenu koja je stupila na snagu u lipnju 2015. godine⁷⁶. Naime, dotad najpoznatija i najviše upotrebljavana kategorizacija lijekova prema riziku u trudnoći kritizirana je zbog krive percepcije ozbiljnosti rizika i pogrešnim pretpostavkama što pojedina kategorija predstavlja. Tako je 60% od svih lijekova dobivalo kategoriju C koja uključuje pokazan rizik iz pretkliničkih studija ili manjak pretkliničkih podataka te nepostojanje kontroliranih studija na ljudima. Odnosno, sama kategorizacija ne svrstava lijekove

prema riziku već prema dostupnosti i kvaliteti podataka. Novo pravilo ne predviđa više kategorizaciju u 5 skupina, označavanje samih kategorija se ukida, a poglavlje vezano uz primjenu lijekova u trudnoći i dojenju treba sadržavati sažetak rizika primjene lijeka u trudnoći i dojenju, raspravu o podacima koji podupiru rizike te bitne informacije koje pomažu zdravstvenim djelatnicima kod donošenja odluke i savjetovanja kod propisivanja. Osim toga, novo pravilo uključuje obavezno poglavlje o utjecaju na reproduktivni potencijal žena i muškaraca s informacijama o potrebnom prethodnom testiranju na trudnoću, korištenje kontracepcije te utjecaju na plodnost⁷⁷. Opsežna promjena u američkoj regulativi još je jedan pokazatelj aktualnosti teme te kako je potrebno ulagati trajne napore u poboljšanje dostupnosti tih informacija kako za zdravstvene djelatnike tako i za pacijente.

4.3. Rezultati procjene informacija o primjeni lijekova u trudnoći u Sažecima opisa svojstava novoodobrenih lijekova

Broj odobrenja za stavljanje u promet novih aktivnih supstanci u razdoblju istraživanja

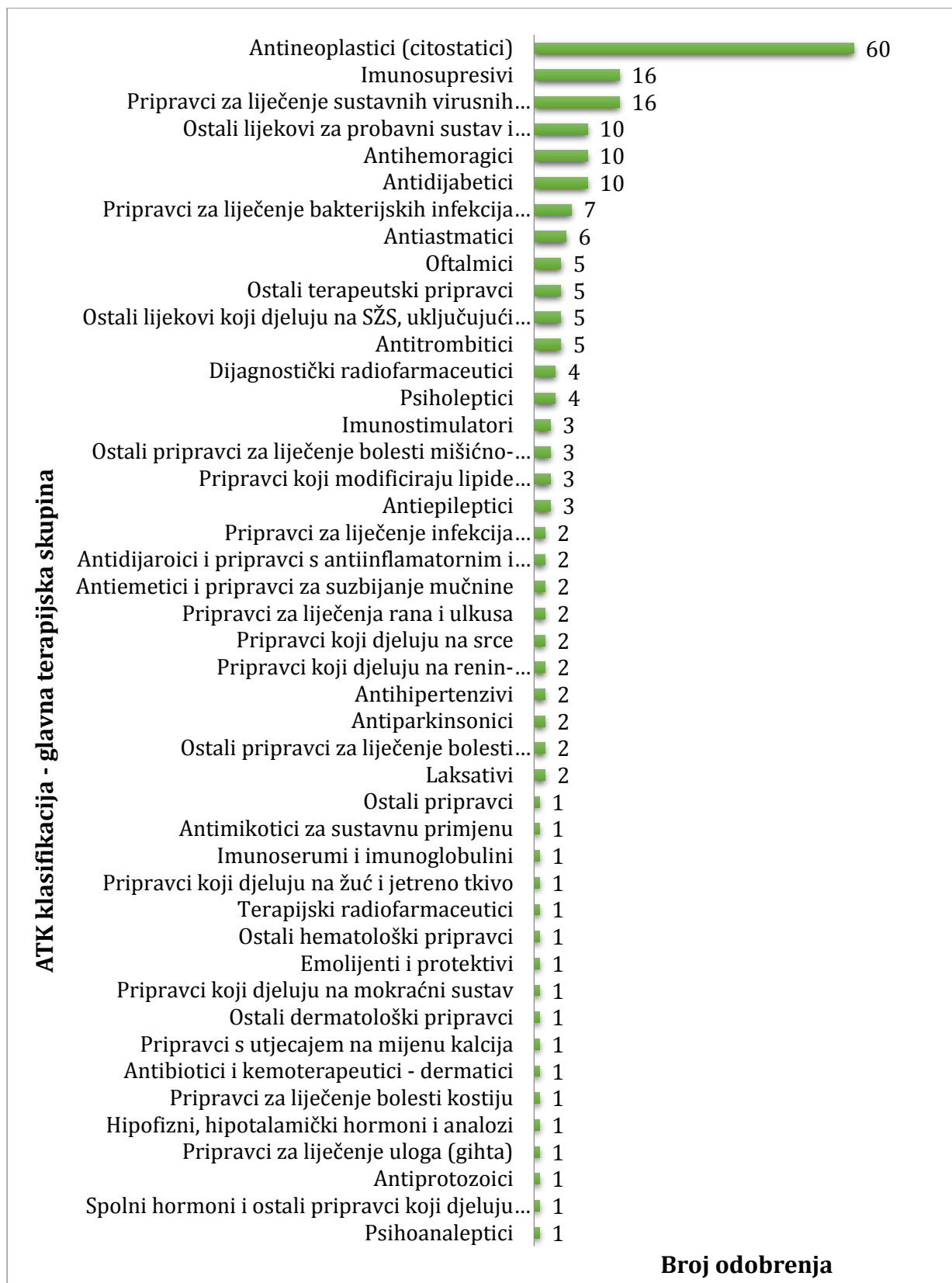
U osmogodišnjem periodu od 2010. do 2017. godine odobreno je ukupno 212 novih aktivnih supstanci s potencijalom primjene kod žena reproduktivne dobi. Najviše odobrenja za nove aktivne substance dano je 2015. (39), a najmanje 2010. (11; Slika 4). Pregledom godišnjeg izvješća EMA-e za 2010. godinu uočen je manji broj novih odobrenja tijekom godine (ukupno 20 odobrenja za nove lijekove)⁷⁸, te je nakon isključivanja onih lijekova koji nisu namijenjeni za primjenu u trudnoći, cjepiva i novih kombinacija već poznatih aktivnih supstanci obrađen očekivano najmanji broj lijekova u toj godini.



Slika 4: Broj odobrenja za nove lijekove / kontraindikacija za primjenu u trudnoći

Od novoodobrenih lijekova, najčešće su odobravani lijekovi za onkološke indikacije, zatim lijekovi iz skupine antivirusika, imunosupresivi, antidiabetici, antihemoragici, itd.

(Slika 5).



Slika 5: Broj novoodobrenih lijekova po ATK skupini

4.3.1. Procjena podataka vezanih uz sigurnost primjene u trudnoći

Prelazak placente

Od 212 analiziranih sažetaka opisa svojstava lijekova, u njih 75,0% (159/212) nije postojala informacija o prelasku lijeka preko placente, dok je za 7 lijekova (7/212, 3,3%) navedeno da se ne zna prelazi li lijek preko placente. Podaci o prelasku lijeka preko placente navedeni su za ukupno 46 lijekova (46/212, 21,7%), međutim, za samo 3 lijeka informacija se temelji na humanim podacima (3/46, 6,5%), dok su kod 30 lijekova prikazani podaci iz pretkliničkih studija (30/46, 65,2%), a za 10 lijekova prelazak preko placente pretpostavio se na temelju podataka dostupnih o farmakološkoj skupini kojoj lijek pripada (10/46, 21,7%). Od 46 lijekova za koje je naveden podatak o prelasku preko placente, za 44 lijeka (44/46, 95,7%) lijek prelazi placentu, a 2 lijeka (2/46, 4,3%) ne prelazi (jedan na temelju pretkliničkih podataka, dok se za jedan smatralo da ne prelazi placentu na temelju njegovih farmakoloških svojstava). Nije pokazana statistički značajna razlika u dostupnosti informacija o prelasku lijeka preko placente u odnosu na broj godina proteklih od odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Mann-Whitney $P=0,972$).

Sigurnost u trudnoći

Rezultati istraživanja pokazali su kako se za većinu lijekova podaci o sigurnosti primjene u trudnoći temelje samo na rezultatima pretkliničkih studija (94,3%, 200/212), uključujući podatke iz studija provedenih na životinjama ili konvencionalnim pretkliničkim ispitivanjima toksikologije i sigurnosti primjene. Samo kod 3 (3/212, 1,4%) aktivne supstance uz podatke iz studija na životinjama bili su dostupni i podaci o primjeni u ljudi. Sve navedene supstance pripadaju skupini antivirusika. Kod jednog od navedenih lijekova podaci su dobiveni iz prijave pojedinačnih slučajeva jer je lijek ranije

odobren u Japanu, Južnoj Koreji, Kini i Singapuru. Kod druga dva lijeka postoje podaci iz kliničkih studija te se radi o istoj novoj aktivnoj tvari odobrenoj kao monokomponenta i kombinacija 3 aktivne tvari. Za 9 (9/212, 4,2%) novih aktivnih tvari nije bilo nikakvih podataka o sigurnosti primjene u trudnoći, već je navedeno da pretkliničke studije nisu provedene ili ne postoji dobar životinjski model.

Za većinu novih aktivnih tvari uočen je štetan učinak na životinjama (117/203, 57,6%). Kod 61 lijeka nije uočen štetan učinak na životinjama (61/203, 30,1%), dok kod preostalih lijekova (25/203, 12,3%) podaci koji su dobiveni na životinjama nisu bili dostatni da bi se donio zaključak. Štetan učinak na životinjama uključuje embriotoksičnost, fetotoksičnost, teratogenost, smanjenu porođajnu težinu, povećan mortalitet ili stopa pobačaja, itd., te se obično bilježi kod primjene višestruko viših doza od onih preporučenih u ljudi.

Za dva lijeka (ista aktivna supstanca u obliku monoterapije i fiksne kombinacije) iz skupine antivirusika navedeni su podaci iz kliničkih ispitivanja na ljudima (2/212, 0,9%), dok za preostale aktivne tvari ne postoje podaci iz kliničkih studija ili taj podatak nije naveden u sažetku opisa svojstava lijeka (210/212, 99,1%).

Podaci o primjeni u humanoj trudnoći bili su dostupni za samo 3 aktivne supstance (3/212, 1,4%), za 78 lijekova postoje samo ograničeni podaci (78/212, 36,8%), u 116 sažetaka opisa svojstava lijekova navedeno je kako ne postoje nikakvi podaci (116/212, 54,7%), a za 15 lijekova ta informacija nije navedena (15/212, 7,1%). Za nove aktivne supstance primjerice iz skupina antikonvulziva i antidepresiva prikazani su epidemiološki podaci za farmakoterapijsku skupinu. Nije pokazana statistički značajna razlika u dostupnosti kliničkih podataka u odnosu na broj godina proteklih od odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Mann-Whitney $P=0,949$).

Preporuke o primjeni lijeka u trudnoći

Za zdravstvene djelatnike, najvažniji podatak je preporuka o primjeni lijeka u trudnoći koja se temelji na svim dostupnim podacima, uključujući znanja o farmakološkom djelovanju, pretkliničkim i kliničkim podacima, farmakoterapijskoj skupini, sistemsnoj apsorpciji, itd. Od 212 pregledanih sažetaka opisa svojstava lijekova, za svega jednu aktivnu supstancu dana je jasna preporuka da se lijek može primjenjivati u trudnoći (1/212, 0,5%). Takva preporuka donesena je na temelju podataka o minimalnoj sistemsnoj apsorpciji topičkog pripravka dostupnog u obliku gela koji sadržava suhi ekstrakt brezine kore (Episalvan gel)⁷⁹. U velikom broju slučajeva (80/212; 37,7%) nije dana jasna preporuka već je bilo navedeno da je potrebno razmotriti odnos koristi (najčešće za trudnicu) i rizika (najčešće za plod) primjene lijeka. Kontraindikacija je navedena za 22 nova lijeka (22/212, 10,4%), najčešće iz skupina imunosupresiva te citostatika što je i očekivano s obzirom na njihova farmakološka svojstva. Lijekovi s kontraindikacijom za primjenu u trudnoći navedeni su u tablici 12.

Tablica 11: Lijekovi kontraindicirani za primjenu u trudnoći

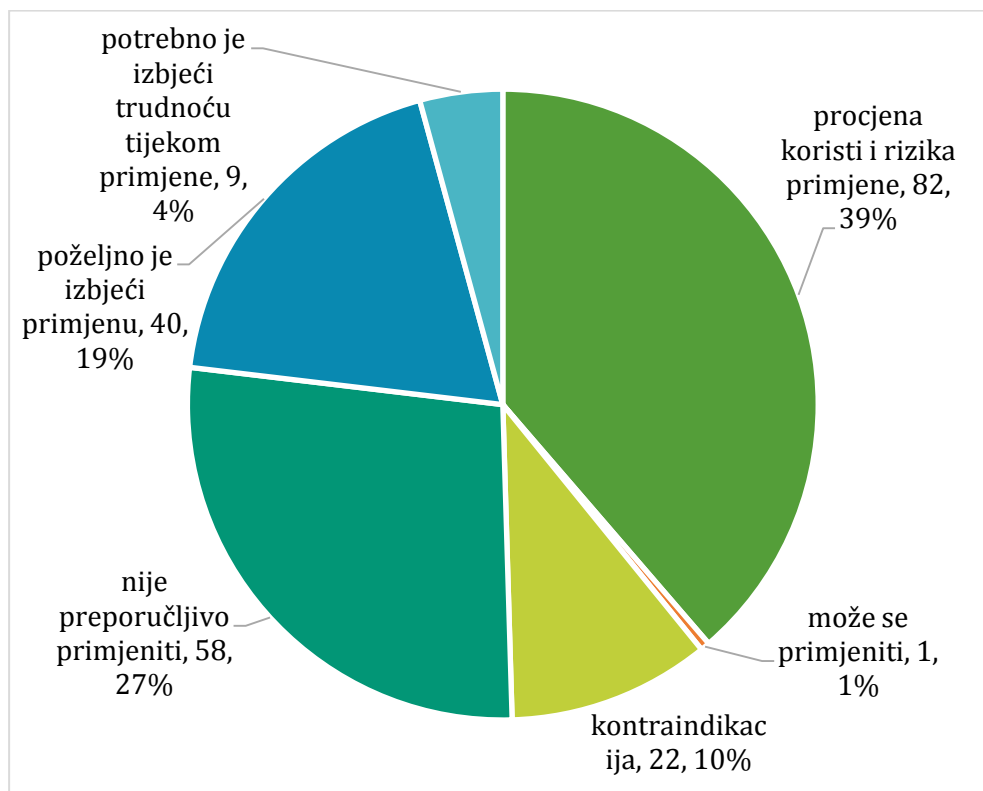
Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija - glavna terapijska skupina	Međunarodno nezaštićeno ime lijeka (INN)
Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav	azilsartan medoxomil
	sacubitril / valsartan
Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu	telavancin
Antiemetici i pripravci za suzbijanje mučnine	netupitant / palonosetron
Antihipertenzivi	macitentan
	riociguat
Antineoplastici	ruxolitinib

	sonidegib
	tegafur / gimeracil / oteracil
	vismodegib
Antitrombotici	edoxaban
Pripravci za liječenje sustavnih virusnih infekcija	boceprevir
Imunostimulatori	peginterferon beta-1a
Imunosupresivi	apremilast
	baricitinib
	pomalidomide
	teriflunomide
	tofacitinib
Pripravci koji modificiraju lipide (Hipolipemici)	lomitapide
Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav	ulipristal acetate
Terapijski radiofarmaceutici	lutetium (¹⁷⁷ Lu) chloride
Ostali pripravci	copper (⁶⁴ Cu) chloride

Za 60 novih aktivnih supstanci (60/212, 28,3%) navedeno je da se primjena u trudnoći ne preporuča (ne smije, ne treba ili nije preporučena primjena tijekom trudnoće), a kod njih 40 navedeno je da je poželjno izbjeći primjenu (40/212, 18,9%). Za 9 novih aktivnih tvari navedeno je da je potrebno izbjeći trudnoću (9/212, 4,2%), bilo da se trudnoća mora isključiti prije početka primjene ili se tijekom primjene moraju koristiti pouzdane metode kontracepcije (Slika 6). Takva preporuka navedena je za lijekove iz skupine citostatika, radiodijagnostika, te imunosupresiva. Različita preporuka s obzirom na tromjesječne trudnoće dana je kod 3 aktivne tvari (3/212, 1,4%), dok su mogući različiti

učinci ovisno o stadiju trudnoće uočeni kod još dva lijeka, ali nije dana posebna preporuka.

Preporuka o procjeni koristi i rizika primjene navedena je u gotovo 40% lijekova, a takav tip preporuke prepušta odluku zdravstvenom djelatniku te se ne smatra dovoljno jasnim. Nije pokazana statistički značajna razlika između preporuke o procjeni koristi i rizika primjene tijekom trudnoće i ostalih preporuka u odnosu na broj godina proteklih od odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Mann-Whitney $P=0,662$).



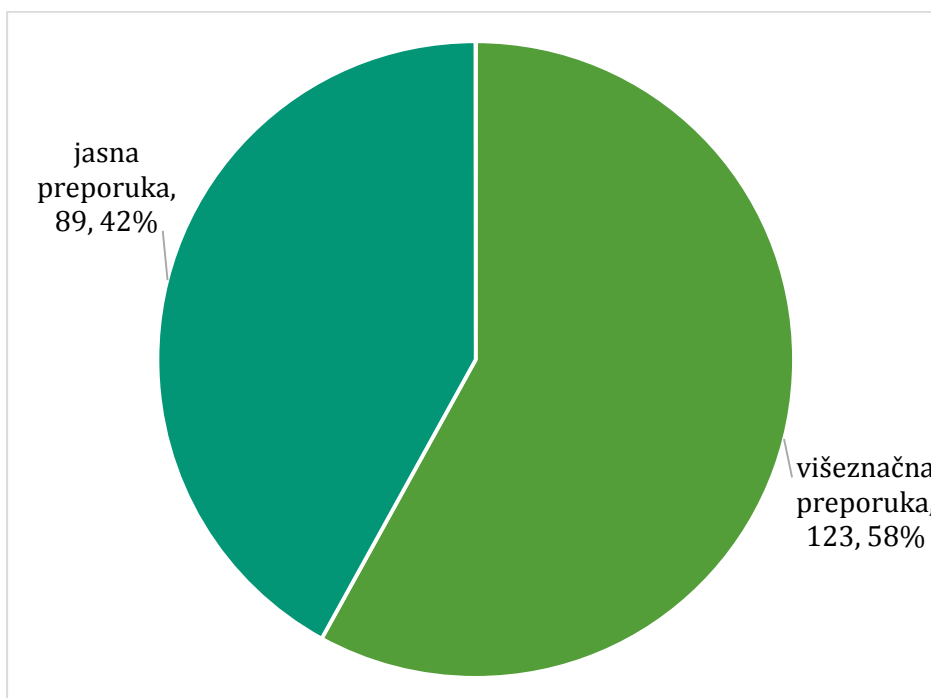
Slika 6: Udio lijekova prema preporuci o primjeni u trudnoći

Kvaliteta preporuka za primjenu lijeka u trudnoći

Preporuka o primjeni lijeka tijekom trudnoće procijenjena je s obzirom na jasnoću i jednoznačnost dane informacije, odnosno na primjenjivost informacije kod donošenja odluke. Neki od primjera jasne preporuke su: lijek se može primijeniti, lijek se ne smije primijeniti, lijek je kontraindiciran, itd. Za razliku od toga, preporuka je procijenjena kao

višeznačna ukoliko je navedeno kako je potrebno razmotriti koristi i rizike primjene, lijek se ne smije primijeniti osim ako to nije nužno, lijek se ne smije primijeniti osim ako koristi za majku nisu veće nego rizici za dijete, kao mjera opreza lijek se ne smije primijeniti, itd.

Za većinu novoodobrenih lijekova (123/212; 58,0%) preporuka je procijenjena kao višeznačna, odnosno odluka je prepuštena na procjenu zdravstvenom djelatniku koji skrbi za pacijenticu (Slika 7). Nije pokazana statistički značajna razlika u broju godina na tržištu od odobrenja za stavljanje lijeka u promet između lijekova koji sadrže jasnu preporuku za primjenu lijeka u trudnoći i onih kod kojih je ta informacija višeznačna (Mann-Whitney $P=0,098$).



Slika 7: Kvaliteta preporuke za primjenu lijeka u trudnoći

Preporuke o primjeni lijeka u žena reproduktivne dobi

Sažeci opisa svojstava lijekova pregledani su i s obzirom na preporuku o primjeni u žena reproduktivne dobi. U 86 sažetaka opisa svojstava lijekova nije postojala preporuka o

primjeni lijeka u žena reproduktivne dobi (86/212, 40,6%). Dozvoljena je primjena kod žena reproduktivne dobi za jednu aktivnu supstancu (1/212, 0,5%) jer se sistemska izloženost ne očekuje, dok je u jednom slučaju (1/212, 0,5%) potrebno razmotriti nužnost primjene ukoliko žena planira trudnoću. Za 119 lijekova potrebno je koristiti pouzdanu metodu kontracepcije (120/212, 56,6%), a od 120 lijekova za njih 22 (22/119, 18,5%) prije primjene je potrebno isključiti trudnoću (pomoću negativnog testa na trudnoću). Za 4 lijeka (4/212, 1,9%) potreban je oprez ukoliko se primjenjuju u kombinaciji s drugim lijekovima s pokazanim štetnim učincima u trudnoći. Takva preporuka navedena je za aktivne supstance koje se koriste kao dio terapijskog režima, npr. antivirusici i citostatici.

Za 78 lijekova (78/120, 65,0%) navedeno je vremensko razdoblje tijekom kojeg treba koristiti pouzdane metode kontracepcije nakon prestanka uzimanja lijeka. Razdoblje od 24 mjeseca nakon zadnje doze je najduže zabilježeno razdoblje. Za 42 lijeka (42/120, 35,0%) navedena je preporuka o potrebi korištenja mjera kontracepcije, ali period tijekom kojeg je potrebno nastaviti primjenu kontracepcije nije bio naveden.

4.3.2. Procjena podataka vezanih uz primjenu lijeka tijekom dojenja

Izvori podataka o primjeni lijeka tijekom dojenja

Podaci o primjeni lijeka tijekom dojenja temelje se uglavnom kod novih aktivnih supstanci na podacima dobivenim iz pretkliničkih studija, pa tako za 97 (97/212, 45,8%) lijekova postoje samo podaci iz studija na životinjama, za svega 5 lijekova postoje podaci iz ispitivanja na dojiljama (5/212, 2,4%), od čega za 3 lijeka postoje i pretklinički i klinički podaci. Kod 27 sažetaka (27/212, 12,7%) izvor podataka nije jasno naveden već su dani podaci za farmakološku skupinu kojoj lijek pripada, farmakokinetički podaci o sistemske apsorpciji ili farmakološki podaci o lijeku (npr.

restrikcija primjene na temelju citotoksičnosti citostatika). U 50 sažetaka opisa svojstava lijekova izvor podataka nije naveden (50/212, 23,6%), a za 33 sažetka ne postoje podaci o primjeni lijeka tijekom dojenja (33/212, 15,6%).

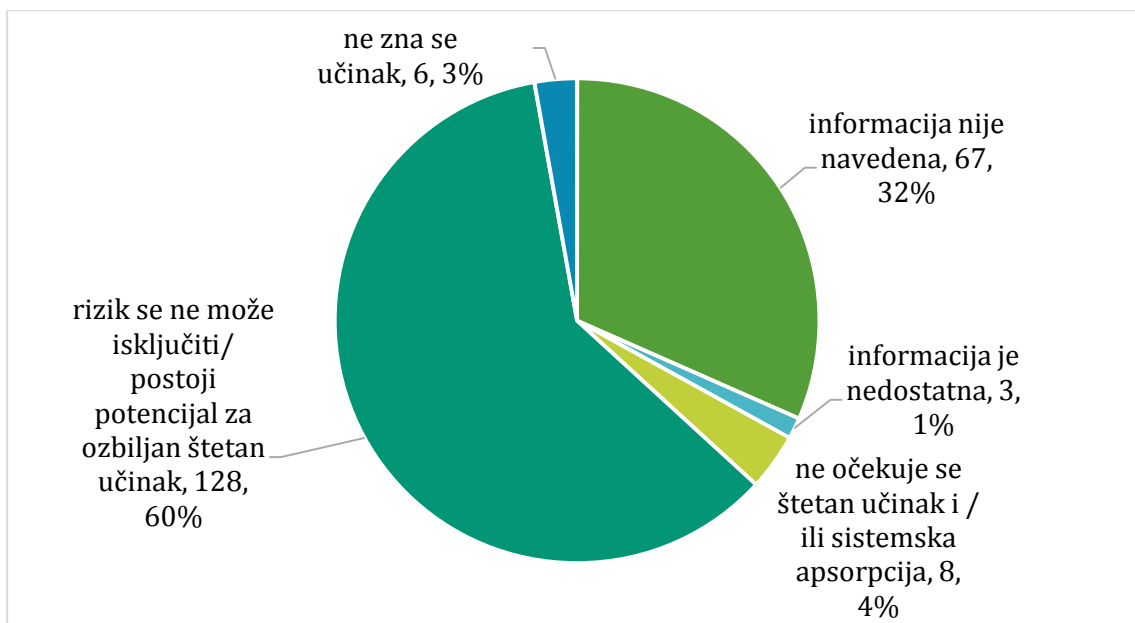
Podaci o prijelazu lijeka u mlijeko

Od ukupno 212 sažetaka opisa svojstava lijekova, samo u njih 5 postoji informacija o prijelazu lijeka u majčino mlijeko (5/212, 2,4%), dok se za još 5 lijekova (5/212, 2,4%) prelazak očekuje na temelju podataka dobivenih iz pretkliničkih studija. Kod 2 lijeka izlučivanje u majčino mlijeko se ne očekuje (2/212, 0,9%), a za veliku većinu lijekova taj podatak nije poznat, informacija je nedostatna da bi se zaključilo ili informacija nije navedena u sažetku opisa svojstava lijeka (200/212; 94,3%).

U 102 sažetka opisa svojstava lijeka navedeno je da lijek prelazi u mlijeko životinja (102/212, 48,1%), kod 3 sažetka nije pokazano izlučivanje lijeka u mlijeko životinja (3/212, 1,4%), a kod 11 sažetaka (11/212, 5,2%) nije ispitivano izlučuje li se lijek u mlijeko životinja ili dobiveni podaci nisu dostatni da bi se donio valjan zaključak. Kod 96 sažetaka opisa svojstava lijeka (96/212, 45,3%) podaci iz pretkliničkih studija nisu navedeni ili se ne zna izlučuje li se lijek u mlijeko životinja.

Procjena rizika za dojenče

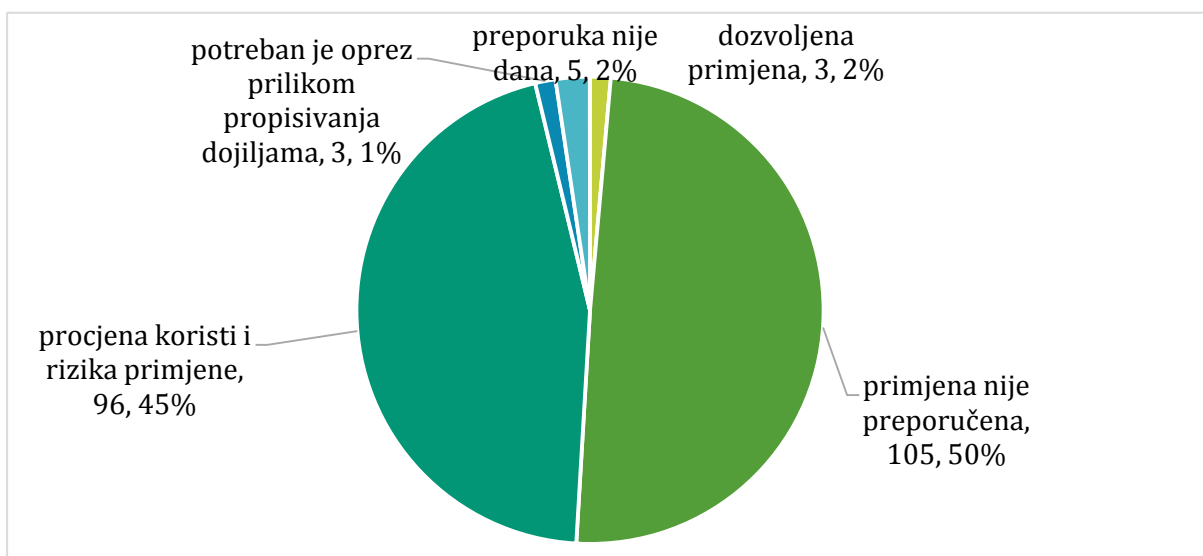
Kod većine novih aktivnih supstanci (128/212, 60%) rizik od štetnih učinaka kod dojenčeta ne može se isključiti bilo da postoje pretklinički i/ili klinički podaci o izlučivanju u mlijeko ili se rizik ne može isključiti zbog manjka podataka o primjeni tijekom dojenja (Slika 8).



Slika 8: Udio lijekova prema procjeni štetnog učinka na dojenče

Preporuke o primjeni lijeka tijekom dojenja

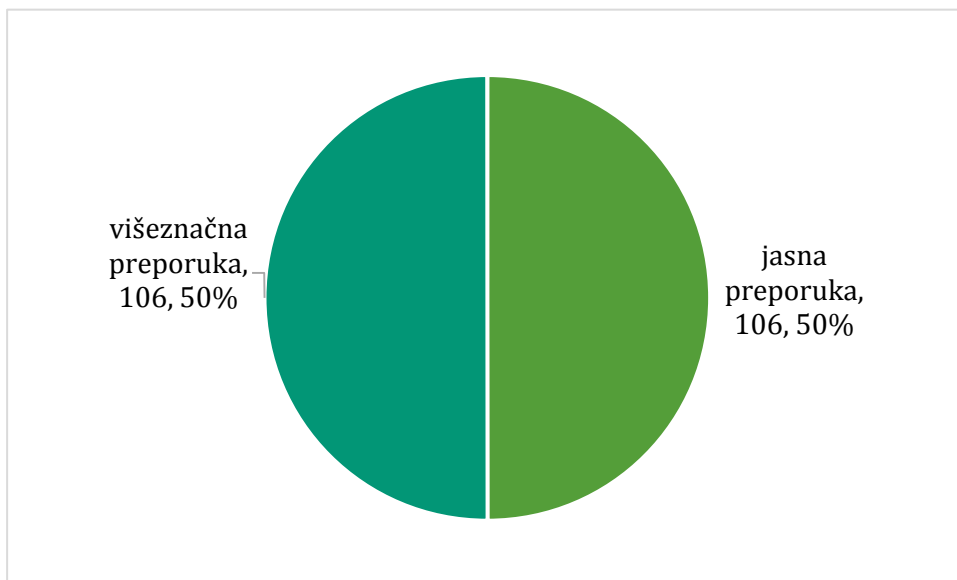
Prema preporukama u sažetku opisa svojstava lijeka, primjena tijekom dojenja dozvoljena je za svega 3 (3/212, 1,4%) nova lijeka, dok kod preostalih lijekova primjena nije preporučena, potreban je oprez ili je potrebna procjena koristi i rizika primjene (Slika 9). Kontraindikacija je navedena za 18 lijekova (18/212, 8,5%).



Slika 9: Udio lijekova prema preporuci o primjeni tijekom dojenja

Kvaliteta preporuka o primjeni lijeka u dojenju

U ukupno 50% sažetaka opisa svojstava lijeka (106/212, 50,0%) preporuka za korištenje lijeka tijekom dojenja bila je jasna, dok kod ostalih lijekova preporuka nije dana, ili je odluka o primjeni isključivo na zdravstvenom djelatniku, što se smatra višeznačnom preporukom (Slika 10). Nije pokazana statistički značajna razlika u broju godina na tržištu od odobrenja za stavljanje lijeka u promet između lijekova koji sadrže jasnu preporuku za primjenu lijeka tijekom dojenja i onih kod kojih je ta informacija višeznačna (Mann-Whitney $p=0,712$).



Slika 10: Kvaliteta preporuke za primjenu lijeka tijekom dojenja

4.3.3. Podaci vezani uz utjecaj lijeka na plodnost

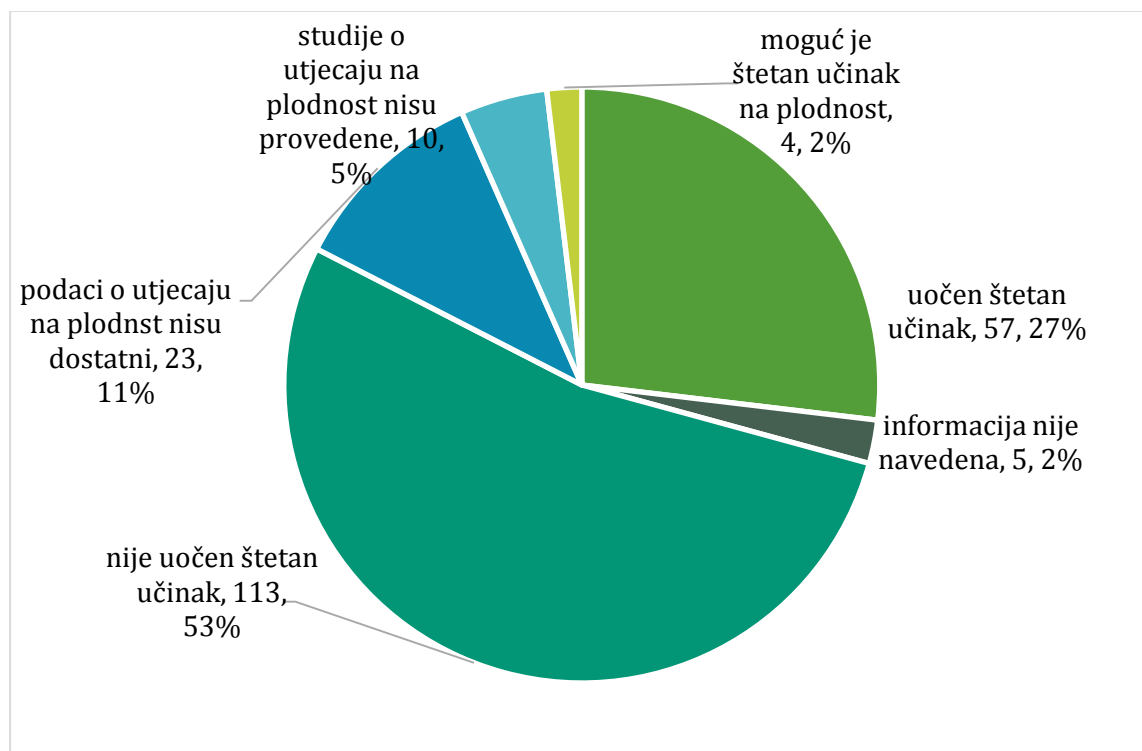
Izvori podataka o djelovanju lijeka na plodnost

Podaci o utjecaju lijekova na plodnost u većini pregledanih sažetaka opisa svojstava lijekova temeljili su se samo na podacima dobivenim iz pretkliničkih studija (174/212, 82,1%). U svega 3 (3/212, 1,4%) sažetka bili su navedeni klinički podaci, dok 35 sažetaka (35/212, 16,5%) nije sadržavalo podatke o utjecaju na plodnost.

Za većinu novih aktivnih supstanci nisu uočeni štetni učinci na plodnost (113/212; 53%; Slika 11), međutim ta se informacija temeljila na pretkliničkim podacima (109/113, 96,5%). Moguć štetan učinak na plodnost navodio se u 61 sažetku opisa svojstava lijeka (61/212, 28,8%) a podaci su dobiveni iz pretkliničkih studija u 98,4% slučajeva (60/61, 98,4%).

Preporuke vezane uz djelovanje lijeka na reproduktivni potencijal

Iako je štetan učinak uočen ili moguć kod 61 lijeka (61/212, 28,8%), za svega 14 lijekova (14/61, 23,0%) navedena je preporuka o potrebi savjetovanja u svrhu očuvanja reproduktivnog potencijala. Kod jednog lijeka uočeni su samo djelomično reverzibilni štetni učinci kod životinja (1/61, 1,6%), kod nekoliko lijekova štetan učinak uočen je kod izloženosti usporedivoj s dozama kod ljudi ili je značaj pretkliničkih podataka nepoznat; međutim, preporuka za korištenjem metoda za očuvanje plodnosti nije bila navedena.



Slika 11: Udio lijekova prema procjeni štetnog učinka na plodnost

Podaci o postojanju registra

Prilikom pregleda sažetaka opisa svojstava lijeka prikupljeni su i podaci o postojanju registara trudnoća ili registara specifičnih za određenu bolest. Tijekom pregleda EPAR-a, nađeno je 29 (29/212, 13,7%) lijekova s informacijom o postojanju registra, od čega su svega dva registri trudnoća. Informacija o postojanju registra nije navedena u poglavlju 4.6 *Plodnost, trudnoća i dojenje*, već najčešće u ostalim poglavljima EPAR-a, primjerice dodatku D gdje su opisani uvjeti za sigurnu i učinkovitu primjenu lijeka poput plana upravljanja rizicima i dodatnim mjerama minimizacije rizika. Manjak informacije o registrima trudnoća svojevrstni je nedostatak sažetka opisa svojstava lijeka jer su zdravstveni radnici na taj način uskraćeni za tu važnu informaciju. Jedan od glavnih nedostataka registara trudnoća je niska stopa uključivanja pacijenata ukoliko sudjelovanje u registru nije obavezno, stoga bi informiranje zdravstvenih djelatnika putem sažetaka opisa svojstava lijeka moglo povećati svijest o postojanju registara i potrebi za uključivanjem pacijentica.

5. RASPRAVA

Trudnice se ubrajaju u posebnu skupinu pacijenata te se u pravilu isključuju iz kliničkih ispitivanja ukoliko se ne ispituje lijek posebno namijenjen za primjenu u trudnoći. To dovodi do manjka objektivnih i pouzdanih podataka vezanih uz sigurnost primjene i učinkovitost lijeka, a trudnice nažalost nisu zaštićene od bolesti, a samim time i potrebom za učinkovitim liječenjem.

Pregledom izvora podataka o primjeni lijeka u trudnoći i dojenju uočeni su povijesni razlozi koji su doveli do isključivanja, a kasnije manje zastupljenosti žena reproduktivne dobi, a posebno trudnica u kliničkim ispitivanjima. Paradigma se danas pomiče od nužnog isključivanja prema potrebi uključivanja te navođenja razloga zbog čega se trudnice trebaju uključiti/ isključiti iz ispitivanja.

U određenim situacijama s obzirom na zdravstveno stanje žene te očekivanu dobrobit za plod uključivanje trudnice u kliničko ispitivanje može biti opravdano. Ukoliko se lijek ispituje za liječenje patoloških stanja u trudnoći, prikupljanje podataka o tijeku i ishodu trudnoće te utjecaju na plod i razvoj djeteta vrlo je važno. Također, ukoliko žena reproduktivne dobi ostane trudna za vrijeme trajanja studije lijek se prestaje davati ukoliko se to može učiniti bez rizika za pacijenta⁵⁵. Kako je uočen manjak podataka iz kliničkih ispitivanja, postmarketinško praćenje sigurnosti primjene lijekova u trudnoći je nužno. Ukoliko lijek ima potencijal za primjenu tijekom trudnoće bilo kao terapija za kroničnu ili akutnu bolest, različiti postmarketinški programi praćenja poput registara i programa podrške pacijentima imaju obećavajući potencijal prema cilju sigurnije primjene lijekova.

Na temelju dobivenih rezultata procjene informacija iz sažetaka opisa svojstava novoodobrenih lijekova na području EU, uočeno je kako nove aktivne tvari u većini slučajeva nemaju dostupne informacije o primjeni lijeka u trudnoći, te se informacije u sažecima opisa svojstava lijekova temelje poglavito na podacima dobivenim iz pretkliničkih ispitivanja. Slično istraživanje rađeno na području Europske unije obrađivalo je podatke iz sažetaka opisa svojstava svih lijekova odobrenih centraliziranim postupkom, uključujući i poznate aktivne supstance do travnja 2011. godine (Arguello i sur., 2015)⁵⁰. Iako istraživanja nisu direktno usporediva jer ovaj rad promatra isključivo nove lijekove, prethodno istraživanje također je uočilo značajan manjak informacija o primjeni lijekova u trudnoći i dojenju u europskim sažecima opisa svojstava lijekova⁵⁰. Za samo 3 aktivne supstance podatak o prelasku preko placente temeljio se na humanim podacima, tj. za više od 98% novih aktivnih supstanci ne zna se sa sigurnošću prelaze li preko placente kod čovjeka. U usporedbi sa prijašnjom studijom manje je podataka poznato o prelasku preko placente kod isključivo novih lijekova (naime 89% lijekova nije imalo podatak o prelasku preko placente kada su u studiji bili uključeni svi centralno odobreni lijekovi, a ne isključivo nove aktivne tvari⁵⁰).

Informacija o primjeni lijeka u trudnoći temelji se u više od 90% sažetaka opisa svojstava lijekova isključivo na pretkliničkim podacima, a podaci o primjeni u trudnoći iz kliničkih studija bili su dostupni su za samo 2 nova lijeka što ukazuje na značajnu nepotpunost informacija. Sličan manjak informacija (67,6% lijekova bez kliničkog iskustva primjene) uočen je u prijašnjem istraživanju iako je ono uključivalo i poznate aktivne susptance⁵⁰.

Također, za više od 90% lijekova navedeno je da nema saznanja o prelasku lijeka u majčino mlijeko (61% u prijašnjem istraživanju), dok je za gotovo 50% lijekova

pokazano da se lijek izlučuje u mlijeko životinja. Može se uočiti da značajno više podataka postoji o izlučivanju u majčino mlijeko kada su u istraživanje uključene i poznate aktivne supstance. Zanimljiv je i podatak da više od 95% sažetaka opisa svojstava lijeka ima preporuku o ograničenju primjene tijekom dojenja, bilo da se radi o kontraindikaciji ili je procjena rizika primjene prepuštena na odluku zdravstvenom djelatniku. Vidljivo je da je restrikcija primjene u većini slučajeva navedena zbog nedostatka kliničkih podataka. Kada se uspoređuju dobiveni podaci s rezultatima prijašnjeg istraživanja, vidljiva je slična razina restrikcije (92,1% restrikcija u prijašnjem istraživanju⁵⁰) vezano za primjenu tijekom dojenja.

Usporediv manjak podataka iz kliničkih studija pokazan je i za utjecaj lijekova na plodnost gdje u svega 1,4% sažetaka opisa svojstava lijekova postoje klinički podaci. U usporedbi s podacima za nove aktivne supstance, nešto više informacija o utjecaju na plodnost kod ljudi nađeno je u prijašnjoj studiji (3,3%), međutim i ti su podaci vrlo ograničeni jer u gotovo 80% lijekova podatak o utjecaju na plodnost nije naveden u sažetku opisa svojstava lijeka, a u 17,6% je bio nepoznat.

Manjak konzistentnosti i homogenosti uočen je prikom prikupljanja podataka iz sažetaka opisa svojstava lijeka što je dovelo do poteškoća u klasifikaciji i interpretaciji podataka. Primjerice, za podatak o kliničkom iskustvu primjene u sažecima je često korišteno kako „ne postoje ili postoje ograničeni podaci o korištenju lijeka kod trudnica“ (engl. *no or limited amount of data from the use in pregnant women*). Iz tog se neodređenog podatka, ali i zbog manjka konkretnog opisa koji su podaci dostupni, nije dalo zaključiti postoje li i kakvi su podaci iz primjene na ljudima. Također, nađeni su primjeri u kojima su navedene poveznice između različitih poglavlja sažetaka opisa svojstava lijeka (npr. između poglavlja 4.6 i 5.3), međutim u poglavlju na koje se čitatelja

upućuje nisu navedeni dodatni podaci. Dodatno, u jednom je primjeru primjena tijekom dojenja ograničena zbog činjenice da se „mnogi lijekovi izlučuju u mlijeko“ dok podaci za konkretan lijek nisu bili navedeni.

Kada se promatra razina jasnoće preporuke, bolja je jasnoća preporuke uočena za primjenu lijeka tijekom dojenja (50% jasnih preporuka) u odnosu na primjenu lijeka u trudnoći (42% jasnih preporuka). Međutim, taj podatak ne znači veću dostupnost informacija o primjeni tijekom dojenja, već se može dovesti u vezu s većom razinom restrikcije primjene upravo zbog manjka podataka.

Nekoliko je nedostataka dakle uočeno tijekom pregleda informacija u sažecima opisa svojstava novih aktivnih supstanci, a najznačajniji su nepotpunost podataka, manjak jasnoće preporuke te manjak konzistentnosti prilikom procjene rizika.

Dosadašnja istraživanja pokazala su kako su službene informacije o lijeku prekonzervativne u usporedbi s drugim stručnim izvorima podataka, smjernicama za liječenje bolesti ili individualiziranom procjenom stručnjaka^{47,80}.

Činjenica da se većina dostupnih podataka temelji isključivo na pretkliničkim ispitivanjima koja se ne mogu jednostavno prenijeti na ljude te imaju određena ograničenja, potvrđuje da se podaci o sigurnosti primjene novih lijekova u trudnoći tek trebaju utvrditi s dolaskom lijeka na tržište. Stoga je postmarketinško praćenje ključno za utvrđivanje sigurnosti primjene novih lijekova u trudnoći. Nedostatak podataka pokazuje kako je potrebno ulagati u istraživanja i razvoj farmakovigilancije za nove lijekove, ali i lijekove koji su duže na tržištu, posebno ukoliko je njihova primjena česta u ženskoj populaciji reproduktivne dobi. Antiepileptici, antidijabetici, antiastmatici i antidepresivi samo su neke od skupina za koje postoji potreba za povećanjem sigurnosti njihove primjene tijekom trudnoće⁶⁰.

Dostupnost podataka nije se statistički razlikovala za lijekove odobrene na početku promatranog perioda u odnosu na potpuno nove lijekove za nijedan od promatranih parametara (dostupnost podatka o prelazu lijeka preko placente, postojanje informacije o kliničkom iskustvu primjene, preporuka za procjenom koristi i rizika primjene u trudnoći, te jasnoća preporuke za primjenu tijekom trudnoće i dojenja). Navedeni rezultat pokazuje kako lijekovi koji su duže na tržištu ne sadrže više informacija te ne daju jasniju preporuku o korištenju primjene u trudnoći i dojenju. Jedan od mogućih uzroka ovakvog rezultata je i relativno kratko promatrano vremensko razdoblje (najduži vremenski period od odobrenja je 8 godina) te se navedeno može istaknuti i kao nedostatak modela. U radu su analizirani sažeci opisa svojstava lijekova odobrenih centraliziranim postupkom što ne uključuje sve nove lijekove odobrene na području Europske unije. Međutim, centralizirani postupak preferira se kod traženja odobrenja za inovativne lijekove uključujući nove aktive tvari⁸¹. Slični rezultati dobiveni su i u studiji autora Arguello i sur. koja je uključivala veći broj lijekova odobrenih centraliziranim postupkom, duži vremenski period te osim novih lijekova i poznate aktivne supstance⁵⁰. Jedna od studija izrađenih u SAD-u pokazala je kako je u prosjeku potrebno 27 godina da bi se dobro opisala sigurnost primjene novog lijeka tijekom trudnoće⁴⁹. Takav trend nije izuzetak, te postoje slični primjeri i na europskom tržištu. Jedan od primjera je lijek za liječenje multiple skleroze glatiramer acetat. Glatiramer acetat prisutan je na europskom tržištu već više od dva desetljeća, točnije od 1996. godine te je jedan od sigurnijih lijekova za multiplu sklerozu na tržištu⁸². Dok je sigurnosni profil lijeka dobro ispitan za opću populaciju, podaci o primjeni u trudnoći bili su nedostadni te je zbog manjka podataka lijek bio kontraindiciran u trudnoći. U studiji objavljenoj 2018. godine pokazano je da rizik od prirođenih anomalija nakon primjene glatiramera u trudnoći nije povećan u odnosu na rizik u općoj populaciji temeljeno na više od 7.000 slučajeva

zaprimljenih u bazi spontanijh prijavi nuspojave⁸³. Velik broj prospektivnih prijavi prikupljen je prilikom praćenja pacijentica u sklopu programa podrške pacijentima te prijavljivanjem ishoda trudnoća⁸⁴. Kontraindikacija za primjenu lijeka u trudnoći ukinuta je nakon 20 godina primjene lijeka na europskom tržištu i pomnog postmarketinškog praćenja.

Regulatorna tijela putem smjernica nastoje osigurati pravovremene i pouzdane informacije u sažecima opisa svojstava lijeka s ciljem povećanja dostupnosti i sigurnosti primjene lijekova. Američka Agencija za hranu i lijekove je nakon više od 30 godina primjene klasifikacije lijekova s obzirom na rizik primjene u trudnoći uvela značajnu promjenu za označavanje lijekova u vidu opisa, a ne slova kako bi se zdravstvenim djelatnicima olakšalo propisivanje i savjetovanje. Europska agencija za lijekove također planira objaviti novu smjernicu vezanu za primjenu lijeka tijekom trudnoće i dojenja u prvoj polovici 2019. godine, međutim, okvir same smjernice još nije poznat⁸⁵.

Unatoč važnosti pružanja jasne i jednoznačne informacije zdravstvenim djelatnicima i pacijentima te stalnim naporima u poboljšanje informacija o lijeku, novi lijekovi i dalje ostaju nedovoljno dostupni za primjenu u trudnoći.

Osim nužne dobre suradnje između regulatornih tijela, zdravstvenih djelatnika i nositelja odobrenja, velika je uloga pacijenata čija je zadaća slijediti upute dobivene od zdravstvenih djelatnika, ali i pravovremeno informiranje medicinskog osoblja o nastupu trudnoće, posebice ukoliko se koristi terapija. Pokazano je da u odsustvu kliničkih podataka, postmarketinški podaci o primjeni u trudnoći imaju najveći potencijal. Prikupljanje prospektivnih podataka putem registara, kao i spontano prijavljivanje u farmakovigilancijskom sustavu nužno je kako bi se unaprijedila dostupnost i kvaliteta informacija. Liječnici i ljekarnici, kao najdostupniji zdravstveni djelatnici i u stalnom

kontakta s pacijentom imaju mogućnost uočiti primjenu lijekova u trudnoći, ali i dužnost prijaviti, posebice informacije o korištenju novih lijekova ili uočene štetne učinke u trudnoći za koje postoji sumnja u povezanost s primjenom lijeka.

6. ZAKLJUČAK

Propisivanje i korištenje lijekova tijekom trudnoće i dojenja u stalnom je porastu proteklih desetljeća, a takav se trend očekivano nastavlja. Iako se stalni napori ulažu u poboljšanje regulatornih smjernica i kvalitete informacija u sažecima opisa svojstava lijekova, bitne informacije o sigurnosti primjene lijeka u trudnoći i dojenju još uvijek nedostaju.

Na temelju rezultata ovog istraživanja, pokazano je kako nove aktivne tvari nakon dobivanja odobrenja nemaju u većini slučajeva dostupne informacije o primjeni lijeka u humanoj trudnoći. Podaci o sigurnosti primjene lijeka u trudnoći i dojenju dostupni u sažecima opisa svojstava lijekova temelje na pretkliničkim ispitivanjima što ukazuje na nepotpunost podataka s obzirom na nemogućnost jasne ekstrapolacije zaključaka na humanu trudnoću i dojenje. Dodatno, dostupnost i kvaliteta podataka nisu se statistički značajno poboljšali tijekom vremena, uzimajući u obzir vrijeme proteklo od datuma odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Kao glavni nedostaci osim manjka kliničkih podataka ističu se i manjak konzistentnosti i homogenosti podataka, te slaba jasnoća preporuke.

S obzirom da informacije o primjeni u trudnoći i dojenju u trenutku odobravanja nisu potpune, pažnju je potrebno usmjeriti na prikupljanje postmarketinških podataka. Farmakovigilancija i razvoj novih platformi i alata jedan je od glavnih potencijala koji treba dodatno razviti kako bi se prikupile bitne informacije o primjeni lijeka u trudnoći, dojenju te razjasnio utjecaj na reproduktivni potencijal s ciljem sigurnije primjene lijekova. Suradnja zdravstvenih djelatnika, industrije i regulatornih tijela nužna je kako bi se napravili značajniji pomaci.

7. LITERATURA

1. Ayad M, Costantine MM. Epidemiology of medications use in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015;39(7):508-11.
2. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):51.e1-8.
3. Bearak J, Popinchalk A, Alkema L, Gilda Sedgh. Global, regional, and subregional trends in unintended pregnancy and its outcomes from 1990 to 2014: estimates from a Bayesian hierarchical model. *Lancet Glob Health.* 2018; 6: e380–89.
4. European Medicines Agency: Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003307.pdf. Accessed on 22 August 2017*
5. Briggs GG, Polifka JE, Wisner KL, Gervais E, Miller RK, Berard A, Koren G, Forinash A, Towers CV. Should pregnant women be included in phase IV clinical drug trials? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(6):810-5.
6. McCormack SA, Best BM. Obstetric Pharmacokinetic Dosing Studies are Urgently Needed. *Front Pediatr.* 2014; 2:1-9.
7. Shields KE, Lyerly AD. Exclusion of pregnant women from industry-sponsored clinical trials. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(5):1077-81.

8. Scaffidi J, Mol BW, Keelan JA. The pregnant women as a drug orphan: a global survey of registered clinical trials of pharmacological interventions in pregnancy. *BJOG*. 2017;124(1):132-140.
9. European Commission: A guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC). Rules governing Medicinal products in the European Community Volume 2A and 2B The Notice to Applicants. *Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf. Accessed on 02 May 2018*
10. Brown E, Hotham E, Hotham N. Pregnancy and lactation advice: How does Australian Product Information compare with established information resources? *Obstet Med*. 2016;9(3):130-4.
11. Brown E, Hotham E, Hotham N. Views of obstetric practitioners and hospital pharmacists on therapeutic goods administration approved product information for pregnancy and lactation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014;54(2):184-8.
12. Lyerly AD, Little MO, Faden R. The second wave: Toward responsible inclusion of pregnant women in research. *Int J Fem Approaches Bioeth*. 2008;1(2): 5–22.
13. Pole M, Einarson A, Paireudeau N, Einarson T, Koren G. Drug labeling and risk perceptions of teratogenicity: a survey of pregnant Canadian women and their health professionals. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(6):573-7.
14. Warrer P, Aagaard L, Hansen EH. Comparison of pregnancy and lactation labeling for attention-deficit hyperactivity disorder drugs marketed in Australia, the USA, Denmark, and the UK. *Drug Saf*. 2014;37(10):805-13.

15. Noh Y, Yoon D, Song I, Jeong HE, Bae JH, Shin JY. Discrepancies in the Evidence and Recommendation Levels of Pregnancy Information in Prescription Drug Labeling in the United States, United Kingdom, Japan, and Korea. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(9):1086-1092.
16. Shahin I, Einarson A. Knowledge transfer and translation: examining how teratogen information is disseminated. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91(11):956-61.
17. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 1025-36.
18. Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs during pregnancy and lactation*. 3rd Edition. Cambridge: Academic Press; 2014. str. 11-14.
19. Baba U, Ashir G, Mava Y, Elechi H, Saidu G, Kaleb A. Transplacental transfer of macromolecules: proving the efficiency of placental transfer of maternal measles antibodies in mother: infant pairs. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4(Suppl 3):S298-301.
20. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105(2):140-56.
21. Ito T, Ando H, Handa H. Teratogenic effects of thalidomide: molecular mechanisms. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(9):1569-79.
22. McBride W. Thalidomide and congenital malformations. *Lancet*. 1961;278(7216):1358
23. Lenz W, Pfeiffer RA, Kosenow W, Hajman DJ. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*. 1962; 279(7219):45-46

24. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products and Toxicity to Male Fertility S5 (R2). Available at: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S5/Step4/S5_R2_Guideline.pdf. Accessed on 25 November 2018
25. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. Int J Clin Pharm. 2018;40(4):744-747.
26. European Medicines Agency (EMA): Lenalidomid Alvogen 25 mg tvrde kapsule, Sažetak opisa svojstava lijeka. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_hr.pdf. Accessed on 08 January 2019
27. World Health Organisation: Congenital anomalies. Available at: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>. Accessed on 12 September 2018
28. European commission: European monitoring of congenital anomalies: JRC-EUROCAT Report on Statistical Monitoring of Congenital Anomalies (2006-2015). Available at: <https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/european-monitoring-congenital-anomalies-jrc-eurocat-report-statistical-monitoring-congenital>. Accessed on 12 September 2018
29. Centers for Disease Control and Prevention: Birth defects Data&Statistics. Available at: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/data.html>. Accessed on 12 September 2018

30. Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo BJ, Jacobson PA, Kradjan WA, Williams BR. Applied therapeutics. 10th Edition. Philadelphia:Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins; 2013. str. 1113
31. Temming LA, Cahill AG, Riley LE. Clinical management of medications in pregnancy and lactation. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(6):698-702.
32. Erdeljić Turk V, Vitezić D. Lijekovi i trudnoća. Medicus. 2017;26(1):23-36.
33. Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation. 3rd Edition. Cambridge: Academic Press; 2014. str. 17
34. Friedman JM. The principles of teratology: are they still true? Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010; 88(10):766-8
35. van Gelder MM, van Rooij IA, Miller RK, Zielhuis GA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. Hum Reprod Update. 2010;16:378-94.
36. Webster WS, Freeman JA. Prescription drugs and pregnancy. Expert Opin Pharmacother. 2003;4(6):949-61.
37. Nava-Ocampo AA, Koren G. Human teratogens and evidence-based teratogen risk counseling: the Motherisk approach. Clin Obstet Gynecol. 2007;50(1):123-31.
38. Widnes SF, Schjøtt J. Risk perception regarding drug use in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(4):375-378.
39. Yang T, Walker MC, Krewski D, Yang Q, Nimrod C, Garner P, Fraser W, Olatunbosun O, Wen SW. Maternal characteristics associated with pregnancy exposure to FDA category C, D, and X drugs in a Canadian population. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008;17(3):270-7.

40. Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation. 3rd Edition. Cambridge: Academic Press; 2014. str. 19-21
41. UpToDate, Bacino CA: Birth defects: Epidemiology, types, and patterns.. *Available at: <https://www.uptodate.com/contents/birth-defects-epidemiology-types-and-patterns>. Accessed on 25 February 2019*
42. Henderson E, Mackillop L. Prescribing in pregnancy and during breast feeding: using principles in clinical practice. *Postgrad Med J.* 2011;87(1027):349-54
43. Morgan MA, Cragan JD, Goldenberg RL, Rasmussen SA, Schulkin J. Obstetrician-gynaecologist knowledge of and access to information about the risks of medication use during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(10):1143-50.
44. Goodwin J, Rieder S, Rieder MJ, Matsui D. Counseling regarding pregnancy-related drug exposures by family physicians in Ontario. *Can J Clin Pharmacol.* 2007;14(1):e58-69.
45. Trønnes JN, Lupatteli A, Nordeng H. Safety profile of medication used during pregnancy: results of a multinational European Study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2017;26(7):802-811
46. Therapeutic Goods Administration: Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy. *Available at: <https://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy>. Accessed on 09 January 2019*

47. Erdeljic V, Francetic I, Makar-Ausperger K, Likic R, Radacic-Aumiler M. Clinical pharmacology consultation: a better answer to safety issues of drug therapy during pregnancy? *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(10):1037-46.
48. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):465-73.
49. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011; 157C(3):175-82.
50. Arguello B, Salgado TM, Fernandez-Llimos F. Assessing the information in the Summaries of Product Characteristics for the use of medicines in pregnancy and lactation. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(3):537-44.
51. Mazer-Amirshahi M, Samiee-Zafarghandy S, Gray G, van den Anker JN. Trends in pregnancy labeling and data quality for US-approved pharmaceuticals. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(6):690.e1-11.
52. Hart A. Mann-Whitney test is not just a test of medians: differences in spread can be important. *BMJ.* 2001;323(7309):391-3.
53. Food and Drug Administration (FDA): Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials Guidance for Industry - draft guidance. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM603873.pdf>. Accessed on 10 June 2018
54. European Medicines Agency: Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data. Available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011303.pdf. Accessed on 22 August 2017

55. European Medicines Agency: ICH Topic E8 General considerations for Clinical Trials. note for guidance on general considerations for clinical trials (CPMP/ICH/291/95); 1998. Available at: *http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002877.pdf. Accessed on 20 October 2018*
56. Cesarec M, Grizelj M, Novak I, Rehorović Z. Prepoznavanje i prijava nuspojava. *Medicus* 2017;26(1):59-68.
57. Howard TB, Tassinari MS, Feibus KB, Mathis LL. Monitoring for teratogenic signals: pregnancy registries and surveillance methods. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(3):209-14.
58. European Medicines Agency: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). Available at: *https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf. Accessed on 10 December 2018*
59. Pogačić M, Žanetić J, Babić A, Raguž M. Farmakovigilancija iz perspektive farmaceutske industrije. *Medicus* 2017;26(1):69-77.
60. EUROmediCAT Steering Group. EUROmediCAT Recommendations for European Pharmacovigilance concerning safety of medication use in pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24 Suppl 2:3-7.
61. Pravilnik o farmakovigilanciji, 2013, Zagreb, Narodne novine, broj (NN/83/13)

62. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT): About us. *Available at: <http://www.eurocat-network.eu/aboutus/whatiseurocat/whatiseurocat>. Accessed on 12 December 2018.*
63. Barišić I et al. EUROCAT - Važnost epidemiološkog praćenja prirođenih mana. *Paediatr Croat.* 2004;48 (Supl 1): 210-219.
64. Charlton RA, Cunnington MC, de Vries CS, Weil JG. Data resources for investigating drug exposure during pregnancy and associated outcomes: the General Practice Research Database (GPRD) as an alternative to pregnancy registries. *Drug Saf.* 2008;31(1):39-51.
65. Food and Drug Administration: Guidance for industry – Establishing pregnancy exposure registries – 2002. *Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071639.pdf>. Accessed on 12 October 2018*
66. Kennedy DL, Uhl K, Kweder SL. Pregnancy Exposure Registries. *Drug Safety.* 2004;27:215–28.
67. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet]. 3rd edition. *Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208605/>. Accessed on: 15 December 2018*
68. Gelperin K, Hammad H, Leishear K, Bird ST, Taylor L, Hampp C, Sahin L. A systematic review of pregnancy exposure registries: examination of protocol-specified pregnancy outcomes, target sample size, and comparator selection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(2):208-214.
69. Food and Drugs Administration: Pregnancy Registries. List of Pregnancy exposure registries. *Available at:*

<https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/ucm134848.htm>. Accessed on 04 January 2019.

70. Walley T, Mantgani A. The UK General Practice Research Database. *Lancet*. 1997;350(9084):1097-9.
71. Densen P. Challenges and Opportunities Facing Medical Education. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2011;122: 48–58.
72. Oliveira JL, Lopes P, Nunes T, Campos D, Boyer S, Ahlberg E, van Mulligen EM, Kors JA, Singh B, Furlong LI, Sanz F, Bauer-Mehren A, Carrascosa MC, Mestres J, Avillach P, Diallo G, Díaz Acedo C, van der Lei J. The EU-ADR Web Platform: delivering advanced pharmacovigilance tools. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(5):459-67.
73. EU-ADR Alliance: About us. *Available at: <https://eu-adr-alliance.com/#aboutus>*. Accessed on 07 January 2019.
74. White S. A review of big data in health care: challenges and opportunities. *Open Access Bioinformatics*. 2014;6:13–18.
75. Opća uredba o zaštiti osobnih podataka (Uredba (EU) 2016/679), 2016, Bruxelles, Službeni list Europske unije, broj L199/1
76. Mosley JF, Smith LL, Dezan MD. An overview of upcoming changes in pregnancy and lactation labeling information. *Pharm Pract (Granada)*. 2015;13(2):605.
77. Pernia S, DeMaagd G. The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *P T*. 2016; 41(11): 713–715.
78. Europska agencija za lijekova (EMA): Annual report 2010. *Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/annual-report/annual-report-european-medicines-agency-2010_en.pdf*. Accessed on 28 January 2019

79. Europska agencija za lijekove (EMA): Episalvan: EPAR - Product Information; Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/episalvan>. Accessed 03 March 2018
80. Brown E, Hotham E, Hotham N. Pregnancy and lactation advice: How does Australian Product Information compare with established information resources? *Obstet Med.* 2016;9(3):130-4.
81. European Medicines Agency: What we do? Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>. Accessed on 15 February 2019
82. Lugaresi A, di Ioia M, Travaglini D, Pietrolongo E, Pucci E, Onofri M. Risk-benefit considerations in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:893-914.
83. Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A, Weinstock-Guttman B, Haas J, Izquierdo G, Riley C, Ross AP, Baruch P, Drillman T, Coyle PK. Pregnancy Outcomes from the Branded Glatiramer Acetate Pregnancy Database. *Int J MS Care.* 2018;20(1):9-14.
84. Kaplan S, Shalit Y. Using patient support programs for pregnancy surveillance: Current paradigm, emerging opportunity. *Reproductive Toxicology.* 2019;84: 122–124
85. European Medicines Agency (EMA): Good pharmacovigilance practices. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>. Accessed on 16 January 2019

8. PRILOG 1

Tablica 12: Registri trudnoća (prilagođeno prema referenci 69)

Dijagnoza/medicinsko stanje	Naziv registra	Lijek
Poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD), Poremećaj deficita pažnje (ADD)	National Pregnancy Registry for Psychostimulants	Adderall (Amphetamine), Concerta, Daytrana (Methylphenidate,) Desoxyn (Methamphetamine), Dexedrine (Dextroamphetamine), Focalin (Dextroamphetamine), Metadate, CDMethylin (methylphenidate), Provigil (modafinil), Ritalin (methylphenidate), Vyvanse (lisdexamfetamine dimesylate)
Infekcija kože	Vibativ Pregnancy Registry	Vibativ (telavancin)
Epilepsija, neuropatska bol	Antiepileptic Drug Pregnancy Registry; EURAP	Aptiom (eslicarbazepine acetate), Lyrica (pregabalin)
Epilepsija	- International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy	Više lijekova
Astma	The Mepolizumab Pregnancy Exposure Registry: OTIS Vaccines and Medications in Pregnancy Surveillance Study (VAMPSS)	Mepolizumab (Nucala), Xolair (omalizumab), Više lijekova
	EXPECT Xolair Pregnancy Registry	
	OTIS Vaccines and Medications in Pregnancy	

	Surveillance Study	
Autoimuna bolest: Crohnova bolest, reumatoidni artritis, psorijaza, psorijatički artritis, multipla skleroza, ulcerozni kolitis	OTIS AutoImmune Diseases in Pregnancy Study	Više lijekova
Odobrena indikacija ili indikacija u kliničkoj studiji		Orencia (abatacept)
Odobrena indikacija ili indikacija u fazi III kliničkih studija		Actemra (tocilizumab)
Crohnova bolest ili ulcerozni artritis		Entyvio (vedolizumab)
Psorijaza, psorijatični artritis		Otezla (apremilast)
Reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankiozantni spondilitis, Crohnova bolest		Humira (adalimumab), Cimzia (certolizumab pegol)
Reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankiozantni spondilitis, psorijaza		Enbrel (etanercept)
Karcinom dojke	Mother Pregnancy Registry	Herceptin (trastuzumab), Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine), Perjeta (pertuzumab)
Karcinom	Cancer and Childbirth Registry	Više lijekova
Depresija	National Pregnancy	Anafranil (clomipramine),

	Registry for Antidepressants	Asendin (amoxapine), Brintellix (vortioxetine), Celexa (citalopram), Desyrel (trazodone), Effexor, Effexor XR (venlafaxine), Elavil (amitriptyline), Emsam (selegiline), Fetzima (levomilnacipran), Fluoxetine (fluoxetine), Lexapro (escitalopram), Ludiomil (maprotiline), Luvox (fluvoxamine), Marplan (isocarboxazid), Nardil (phenelzine), Norpramin (desipramine), Pamelor (nortriptyline), Parnate (tranylcypromine), Paxil (paroxetine), Pristiq (desvenlafaxine), Prozac (fluoxetine), Remeron (mirtazapine), Serzone (nefazodone), Sinequan (doxepin), Surmontil (trimipramine), Tofranil (imipramine), Viibryd (vilazodone), Vivactil (protriptyline), Forfivo, Wellbutrin, Wellbutrin SR (bupropion), Zoloft (sertraline)
Obstruktivna apneja u snu, hipopneja, narkolepsija	Nuvigil Pregnancy Registry	Nuvigil (armodafinil)
	Provigil Pregnancy Registry	Provigil (modafinil)
Fabryjeva bolest	Fabry Registry	Fabrazyme (agalsidase beta)
Fibromijalgija	Savella Pregnancy Registry	Savella

Hepatitis B	HEPLISAV-B [Hepatitis B Vaccine (Recombinant), Adjuvanted] Pregnancy Registry	HEPLISAV-B (Recombinant, Adjuvanted)
Hepatitis C	Ribavirin Pregnancy Registry	Ribavirin
Visoki kolesterol (heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija, aterosklerotska kardiovaskularna bolest, homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija)	MotherToBaby Pregnancy Studies conducted by the Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) – Evolocumab Pregnancy Exposure Registry	Repatha (evolocumab)
	Praluent® (alirocumab) Pregnancy Exposure Registry: An OTIS Pregnancy Surveillance Study	Praluent (alirocumab)
HIV/AIDS	Antiretroviral Pregnancy Registry	Više lijekova
Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija	Global Lomitapide Pregnancy Exposure Registry	Juxtapid (lomitapide)
Imunosupresivi (transplantacija bubrega)	Mycophenolate Pregnancy Registry	Cellcept, Mycophenolate, Myfortic (mycophenolate)
	Transplantation Pregnancy Registry International	Nulojix (belatacept)
Gripa - cjepivo	OTIS Vaccines and Medication in Pregnancy Surveillance Study	Afluria Vaccine, AfluriaQuadrivalent, FlucelvaxQuadrivalent
	Seqirus Influenza Vaccine	

	Pregnancy Registry	
	Seqirus Influenza Vaccine Pregnancy Registry	
Veliki depresivni poremećaj, generalizirani anksiozni poremećaj, dijabetička periferna neuropatska bol, fibromijalgija	Cymbalta Pregnancy Registry	Cymbalta (duloxetine HCl)
Maroteaux-Lamy sindrom (polidistrifoični patuljasti rast, mukopolisaharidoza VI)	MPS VI Clinical Surveillance Program (CSP)	Naglazyme
Meningitis - cjepivo	Bexsero Pregnancy Registry	Bexsero (Meningococcal Group B Vaccine)
	Menveo Pregnancy Registry	Menveo Vaccine
Poremećaji mentalnog zdravlja	National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics	Abilify (aripiprazole), Clozaril (clozapine), Fanapt (iloperidone), Geodon (ziprasidone), Invega (paliperidone), Latuda (lurasidone), Risperdal (risperidone), Saphris (asenapine), Seroquel (quetiapine), Zyprexa (olanzapine)
Migrenska glavobolja	Merck Pregnancy Registry Program	Maxalt (rizatriptan)
Mukopolisaharidoza, Hurlerov sindrom, Scheieov sindrom Hurler-Scheieov sindrom	MPSI Registry	Aldurazyme (laronidase)
Multipla skleroza	LEMTRADA Pregnancy Exposure Registry	LEMTRADA (alemtuzumab), Aubagio (teriflunomide),

	OTIS AutoImmune Diseases in Pregnancy Study	Gilenya (fingolimod)
	The Gilenya Pregnancy Registry	
Osteoporoza	Amgen's Pregnancy Surveillance Program	Prolia (denosumab)
Pompeova bolest (manjak kisele alfa-glukozidaze)	Pompe Disease Registry	Myozyme (alglucosidase alfa)
Psorijaza	T.A.P.P. (Take Action to Prevent Pregnancy)	acitretin
Reumatoidni artritis	Leflunomide Pregnancy Registry	Arava (leflunomide)
	OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Study	Xeljanz (tofacitinib)
Sistemski lupus	Benlysta Pregnancy Registry	Benlysta (belimumab)
Trombocitopenija	Promacta Pregnancy Registry GlaxoSmithKline Pregnancy Registry	Promacta (eltrombopag)
Imunosupresivi (protiv odbijanja transplatanata)	Transplantation Pregnancy Registry International	Više lijekova
Dijabetes tip 2	Merck Pregnancy Registry Program	Janumet (sitagliptin / metformin), Januvia (sitagliptin)
Meningokokna bolest - cjepivo	Menactra vaccine Pregnancy Registry	Menactra (meningococca polysaccharide diphtheria toxoid)