

# Trudnoća i primjena lijekova izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet

---

Rydzak, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:762434>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Katarina Rydzak**

**Trudnoća i primjena lijekova izvan uvjeta  
odobrenja za stavljanje u promet**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Alenke Boban Blagaić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## Sadržaj:

Sažetak

Summary

Popis skraćenica

1. Uvod

2. Korištenje lijekova u trudnoći

2.1. Liječenje bolesti majke

2.2. Prevencija i liječenje fetalnih bolesti

2.3. Fiziološke promjene u trudnoći

2.4. Uloga posteljice

3. Farmakokinetika lijekova u trudnoći

4. Klasifikacija lijekova u trudnoći i istraživanja na trudnicama

4.1. Klasifikacija lijekova

4.2. Embriotoksičnost, fetotoksičnost i teratogenost lijekova

4.3. Istraživanja lijekova u trudnoći

5. Trudnoća i korištenje lijekova izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet

5.1. Definicije i terminologija

5.2. Pravni status *off-label* primjene lijekova

5.3. Indikacije i preporuke za *off-label* korištenje lijekova

5.4. Primjena *off-label* lijekova u praksi

5.5. Primjeri *off-label* lijekova korištenih u trudnoći

5.6. Etički aspekt

5.7. Ekonomski aspekt

5.8. Prednosti

5.9. Nedostaci

6. Zaključak

7. Zahvale

8. Literatura

9. Životopis

## Sažetak

### Trudnoća i primjena lijekova izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet

Katarina Rydzak

Opće je prihvaćeno mišljenje o potrebi izbjegavanja primjene lijekova u trudnoći, no istraživanja pokazuju da većina žena tijekom trudnoće koristi neki lijek. U trudnoći je neka stanja neophodno liječiti zbog opasnosti ne samo za zdravlje i dobrobit majke već i za zdravlje fetusa te ishod trudnoće. Primjena lijekova u trudnoći može biti indicirana za liječenje kroničnih bolesti, za liječenje akutno nastalih bolesti nepovezanih s trudnoćom, za liječenje bolesti povezanih s trudnoćom te za prevenciju i liječenje fetalnih bolesti. Provedena klinička studija u Francuskoj pokazuje da je 50% primijenjenih lijekova u trudnoći bilo izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet (*off-label*), dok je studija provedena u Britaniji pokazala da je udio istih čak 83%. *Off-label* upotreba odnosi se na namjerno korištenje lijeka u medicinske svrhe koje nisu u skladu s informacijama o lijeku iz Sažetka opisa svojstva lijeka tj. lijek se koristi za drugu indikaciju, populaciju pacijenata, drugačijom dozom, frekvencijom ili putem primjene. U nekim članicama EU-a postoje zakonske odredbe koje pobliže određuju način upotrebe *off-label* lijekova. Takvu upotrebu treba razlikovati od neispravnog korištenja lijeka i liječničke pogreške. Propisivanje *off-label* terapije svakodnevna je praksa, a za neke pacijente i jedina opcija. Liječnici ginekolozi/opstetričari primorani su, zbog manjka drugih terapijskih opcija, koristiti *off-label* lijekove te time često stavljaju sebe u pravno upitni i zakonski nezaštićen položaj. Potrebno je više resursa usmjeriti u istraživanja lijekova na trudnicama te stvaranje i povezivanje javno dostupnih registara o primjeni lijekova u trudnoći. Veliku ulogu u zaštiti pacijenata i kliničara imaju klinički farmaceuti, povjerenstva za lijekove i stručna društva koja odobravanjem *off-label* primjene lijeka za određenog pacijenata/grupu pacijenata i izradom smjernica mogu znatno unaprijediti kliničku praksu i položaj pacijenata i liječnika.

Ključne riječi: lijekovi, *off-label* primjena lijekova, trudnoća

## **Summary**

### **Off-label prescribing during pregnancy**

**Katarina Rydzak**

There is a generally accepted opinion about the need to avoid the use of drugs during pregnancy, but research does show that most women use pharmaceuticals during pregnancy. In pregnancy, it is necessary to treat some conditions because of the risk for the health and well-being of the mother, for the foetus and on the outcome of the pregnancy. The use of drugs during pregnancy is indicated for the treatment of chronic diseases, the treatment of acute diseases, and for the treatment of diseases related to pregnancy. Pharmacotherapy can also be used for prevention and treatment of foetal diseases. A UK study shows that as many as 83% of drugs prescribed during pregnancy were used off-label, while in France 50 % of drugs used during pregnancy were used off-label. Off-label use refers to the use of a drug outside of the terms of marketing authorization. The drug is administered to a different patient population or used for an indication, dose, frequency or route of administration that is not officially approved. Off-label use refers to the intentional use of the drug for medical purposes that are not in accordance with the information on the drug from the Summary of Product Characteristics. In some EU member states, special legal acts determine off-label drug prescribing. Such use should be distinguished from medicinal and medical error. Prescribing off-label therapy is a very common practice, and for some patients, it is the only option. Gynaecologists and obstetricians are forced, due to fewer therapeutic options, to use off-label drugs, thus putting themselves in an precarious position. It is necessary to direct more resources to the research of the effect of drugs on pregnant women and the formation and linking of publicly available registers on the use of drugs in pregnancy. Clinical pharmacologists and drug committees have a large role in off-label use of pharmaceuticals.

Key words: off-label drug use, pharmaceuticals, pregnancy

## **Popis skraćenica**

ACOG – Američki koledž opstetričara i ginekologa

AIFA – Talijanska agencija za lijekove

ALS – Amiotrofična lateralna skleroza

CDC – Centar za kontrolu i prevenciju bolesti

CO<sub>2</sub> – ugljikov dioksid

DES – dietilstilbestrol

EMA – Europska agencija za lijekove

FDA – Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država

fT<sub>3</sub> – slobodna frakcija trijodtironina

fT<sub>4</sub> – slobodna frakcija tiroksina

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest

GFR – glomerularna filtracija

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

HIV – virus humane imunodeficijencije

NCCN – Nacionalna mreža za borbu protiv raka Sjedinjenih Američkih Država

NO – dušikov (II) oksid

NSAR – nesteroidni antireumatici

OTC – bezreceptni lijekovi

SMD – senilna makularna degeneracija

SmpC – sažetak opisa svojstva lijeka

SMV – srčani minutni volumen

UGT – uridin-difosfat glukuronoziltransferaza

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija

## 1. Uvod

Opće je prihvaćeno mišljenje o potrebi izbjegavanja primjene lijekova u trudnoći, no istraživanja pokazuju da većina žena tijekom trudnoće koristi neki lijek (1). Iako je trudnoća fiziološko stanje, a ne bolest *per se*, takvi podatci ne začuđuju. Statistički podatci pokazuju da je već duži niz godina prosječna starost majke pri prvom porodu u blagom porastu, kako u Hrvatskoj, tako i u ostatku razvijenog svijeta (2,3). Starija je dob općenito povezana s višom incidencijom bolesti. S napretkom medicine, došlo je do otkrivanja novih bolesti i lakšeg dijagnosticiranja te su i terapijske mogućnosti u 21. stoljeću mnogo veće. Svi ti faktori dovode do povećane potrebe i primjene farmakoterapije u trudnoći. No, farmakoterapija u trudnoći poseban je izazov za svakog kliničara. Odluka o primjeni lijeka, tvari ili mješavine tvari namijenjene liječenju ili sprečavanju bolesti, može istovremeno i pozitivno i negativno utjecati na majku i na embrij, to jest, fetus (4). Velik broj lijekova kontraindiciran je ili dolazi s upozorenjem o primjeni u trudnoći, dok su istraživanja lijekova malobrojna, a broj odobrenih lijekova za primjenu u trudnoći ne korelira s kliničkim potrebama (5–7). No, neliječenje u jednakoj mjeri, ili lošije, može doprinijeti maternalnom i fetalnom zdravlju (6). Stoga, nije neuobičajeno da nesigurnosti oko primjene lijekova u ovom razdoblju dovode do neracionalnih odluka poput uskraćivanja ili odbijanja terapije, smanjenog pridržavanja terapiji (*engl. compliance*) ili čak prekida trudnoće zbog mogućeg rizika od posljedično nastalih fetalnih malformacija (8). Britanska studija pokazuje da je čak 83 % propisivanih lijekova u trudnoći korišteno izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet (u daljnjem tekstu *off-label*), a razlozi, uvjeti i posljedice takve primjene lijekova u trudnoći bit će predmet ovog rada.



## 2. Korištenje lijekova u trudnoći

U trudnoći, neka je stanja neophodno liječiti zbog opasnosti od lošeg ishoda ne samo za zdravlje i dobrobit majke već i za zdravlje fetusa te ishod trudnoće (1,8). Zdravlje majke jedna od glavnih determinanti djetetova zdravlja, a komplikacije za vrijeme trudnoće i poroda jedan su od glavnih uzroka smrti djece mlađe od 5 godina u svijetu (9). Istraživanja pokazuju da 60 % trudnica koristi lijek propisan na recept, 90 % lijek dostupan bez recepta te 45 % koristi biljne preparate (1). Prema CDC-ju, tijekom trudnoće najčešće se koriste levotiroksin, antibiotici, inzulin i lijekovi za astmu i alergije. U trudnoći su općenito kontraindicirani citotoksični lijekovi, retinoidi, statini, varfarin, oralni kontraceptivi, a biljni lijekovi i pripravci ne preporučuju se zbog vrlo male vjerodostojnosti podataka o sigurnosti i učinkovitosti primjene u trudnoći (1).

Prema svrsi liječenja, lijekove možemo podijeliti na lijekove namijenjene liječenju maternalnih bolesti nastalih prije ili za vrijeme trudnoće, lijekove namijenjene liječenju stanja povezanih s trudnoćom, lijekove za prevenciju bolesti i očuvanje zdravlja fetusa te lijekovi za liječenje fetalnih bolesti. Potencijalni rizici za fetus uključuju embriotoksičnost, fetotoksičnost te teratogeni učinak primjene lijeka. Za razliku od nuspojava kod majke, nuspojave u fetusa nije moguće dovoljno rano detektirati da se spriječi potencijalno doživotno oštećenje. Najbitniji je za procjenu efekta nakon ekspozicije drugi obavezni ultrazvučni pregled u trudnoći (tzv. *fetal anomaly scan*). Najosjetljivije razdoblje u razvoju embrija/fetusa smatra se od drugog do desetog tjedna gestacije. Dugotrajno korištenje lijekova u trudnoći može uzrokovati i nuspojave djeteta, npr. sindrom neonatalne respiratorne depresije, sindrom mlohavog djeteta nakon korištenja benzodiazepina i litija te sindrom ustezanja od opioida (8). Stoga bi svi porodi majki koje su uzimale terapiju trebali biti obavljani u specijaliziranim perinatalnim centrima gdje će djetetu po potrebi biti omogućen detaljan monitoring i liječenje. Osim toksičnosti za fetus, nuspojave lijeka na organizam majke mogu se odraziti i na dijete. Primjer za to su metaboličke komplikacije atipičnih antipsihotika koje mogu dovesti do fetalne makrosomije (10).

Rijetko je moguće dati konačnu procjenu rizika za fetus nakon primjena lijeka – ovisi o dozi, trajanju ekspozicije, gestacijskom razdoblju u kojem se primjenjuje, individualnoj podložnosti fetusa te kumulativnoj ekspoziciji teratogenu. Embrio-fetalni rizik procjenjuje se na animalnim modelima gdje gledamo utječe li lijek toksično na embrij/fetus u dozama manjim ili jednakim desetini doze u ljudi, prolazi li lijek kroz posteljicu u ljudi, postoje li iskustva s primjenom lijekova iste skupine u ljudi ili s primjenom tog specifičnog lijeka u ljudi (1).

S obzirom na to da je velik dio trudnoća neplaniran (27 – 40 %) (1), kako bi zaštitili plod od potencijalnih neželjenih učinaka lijekova u najranijem periodu razvoja, smatra da bi sve žene u fertilnom razdoblju trebale biti liječenije lijekom kompatibilnim s trudnoćom, tj. trebalo bi izbjegavati korištenje kontraindiciranih lijekova kada god za to postoji mogućnost. Smatra se da su lijekovi korišteni tijekom laktacije općenito manje rizični za dijete od lijekova korištenih u trudnoći no treba imati na umu da je i tijekom laktacije moguće zanijeti te bi liječenje i tijekom laktacije trebalo prilagoditi (8).

## **2.1. Liječenje bolesti majke**

Primjena lijekova u trudnoći može biti indicirana za liječenje kroničnih bolesti (npr. hipotireoza i hipertireoza, astma, dijabetes, hipertenzija, epilepsija, psihijatrijske bolesti), za liječenje akutno nastalih bolesti nepovezanih s trudnoćom (npr. infekcije, dispepsija, kardiovaskularni incidenti) te za liječenje bolesti povezanih s trudnoćom (npr. gestacijski dijabetes, preeklampsija i eklampsija, trudnička hiperemeza, bol u leđima). Postojeće kronične bolesti bitno je adekvatno liječiti prije trudnoće (8). Loše kontrolirana epilepsija ili dijabetes dovode do povećanog rizika od nedonošenosti, perinatalnog mortaliteta, kao i komplikacija kod majke (6). Iako postoji općeprihvaćena tendencija izbjegavanja farmakoterapije u trudnoći, prekid liječenja, neprimjereno liječenje kronične bolesti ili neadekvatno liječenje akutne bolesti tijekom trudnoće mogu nepovoljno utjecati na ishod trudnoće (1,8). U 1 od 1000 trudnoća dijagnosticira se maligna bolest trudnice, a zbog odgađanja dobi prve trudnoće očekuje porast ove incidencije u budućnosti (11).

Istraživanje provedeno 2007. godine na trudnicama s područja Zagreba pokazuje da je 96,2 % anketiranih trudnica tijekom trudnoće koristilo barem jedan lijek (12). Prosječno se koristilo 2,6 lijekova po trudnici za vrijeme trudnoće što odgovara istraživanju provedenom u SAD-u (13). Dvadeset najučestalije upotrebljivanih lijekova iz tog istraživanja prikazano je u tablici 1. Rezultati istraživanja provedenog u Zagrebu pokazuju značajno veću primjenu benzodiazepina (33,9 % trudnica koristilo je diazepam) u istraživanju provedenom u Zagrebu nego sličnim svjetskim istraživanjima. U zagrebačkom istraživanju znatno je manje žena koristilo nesteroidne antireumatike (NSAR), antiepileptike, antidepresive i inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima. Podatci iz literature navode antacide kao jedne od najučestalije primjenjivanih lijekova u trudnoći (14), dok u ovom istraživanju nije zabilježeni nijedan slučaj primjene antacida. Velike razlike u primjeni NSAR-a i antacida možda su uzrokovane različitom metodologijom uspoređivanih radova gdje je istraživanje iz Zagreba provedeno anketiranjem trudnica, dok su u literaturi podatci dobiveni najvećim dijelom iz medicinske dokumentacije i registara (12).

Liječnici bi svojim odlukama trebali smanjiti maternalni morbiditet posljedično nedovoljnom ili pretjeranom liječenju pacijentica, no njihove su odluke vrlo često limitirane nedostatkom istraživanja i manjim brojem potencijalno učinkovitih lijekova za ovu skupinu bolesnika (6,15). Poseban etički i medicinski izazov predstavljaju liječenje malignih bolesti i akutizacija kroničnih bolesti sa životno ugrožavajućim komplikacijama te hitna stanja (plućna embolija, infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult...) (8).

Tablica 1. Dvadeset najprimjenjivanih lijekova tijekom trudnoće prema Leppee et al. (12)

| Redni broj | Naziv lijeka                         |
|------------|--------------------------------------|
| 1.         | vitaminsko-mineralni kompleks        |
| 2.         | diazepam                             |
| 3.         | oksitetraciklin+nistatin             |
| 4.         | fero-spojevi                         |
| 5.         | klotrimazol                          |
| 6.         | folna kiselina                       |
| 7.         | metoklopramid                        |
| 8.         | ritodrin                             |
| 9.         | atenolol                             |
| 10.        | didrogesteron                        |
| 11.        | inzulin                              |
| 12.        | cefaleksin                           |
| 13.        | amoksicilin                          |
| 14.        | humani izofan-inzulin                |
| 15.        | paracetamol                          |
| 16.        | fluonatriil                          |
| 17.        | amoksicilin s klavulanskom kiselinom |
| 18.        | cefuroksimaksetil                    |
| 19.        | Ca-glubionat                         |
| 20.        | verapamil                            |

## **2.2. Prevencija i liječenje fetalnih bolesti**

Bolesti fetusa mogu nastati kao rezultat simptomatske ili asimptomatske bolesti majke, ali mogu nastati i u zdravih majki te se razvojem dijagnostičkih metoda neke bolesti danas mogu antenatalno prepoznati (16). Razvoj fetalne farmakoterapije posljednjih desetljeća dovodi do novih etičkih i metodoloških dilema. Najpoznatiji primjer preventivne farmakoterapije uzimanje je folne kiseline koja dokazano smanjuje incidenciju defekata neuralne cijevi ploda (17). Sprečavanje vertikalne transmisije zaraznih bolesti, npr. toksoplazmoze i HIV-a, također je jedan od bitnih aspekata korištenja lijekova u trudnoći (16). Fetalna farmakoterapija u užem smislu najviše se razvija na području fetalne kardiologije gdje se, npr. za liječenje supraventikularnih tahikardija u fetusa, koriste digoksin, flekainid, sotalol i amiodaron (18).

## **2.3. Fiziološke promjene u trudnoći**

Fiziološke promjene u trudnoći zahvaćaju gotovo sve organske sustave. U kontekstu utjecaja na potrebe za primjenom lijekova i metabolizam lijekova, bitno je istaknuti promjene na kardiovaskularnom, respiratornom, mokraćnom, gastrointestinalnom, hematološki i endokrinološkom sustavu te sustavu koagulacije.

Promjene na kardiovaskularnom sustavu odlikuju se strukturnim i funkcionalnim promjenama. U trudnoći raste masa stijenke ventrikula, povećava se kontraktilnost miokarda, ubrzava se puls i udarni volumen također raste. Navedene promjene dovode do povećanja srčanog minutnog volumena za 30 – 50%. Već do kraja prvog trimestra, srčani minutni volumen poveća se na 75 % ukupnog povećanja u trudnoći. Povećani SMV omogućuje veći protok krvi kroz maternicu, 17 % u odnosu na 2 % prije trudnoće. Povećava se također protok krvi kroz bubrege, dok se jetreni moždani protok krvi ne mijenjaju značajno. Sistemski i plućni vaskularni otpor pod utjecajem progesterona, NO i prostaglandina, smanjuje se, što dovodi do fiziološkog pada tlaka rano u trudnoći koji kulminira između 20. i 24. tjedna gestacije, što dovodi do fiziološke hipotenzije. Do termina se arterijski tlak ponovno vraća na razine prije trudnoće (15). Taj je podatak bitan za nadzor hipertenzije i primjene antihipertenzivne terapije. Naime, preveliko spuštanje tlaka može smanjiti dotok krvi do fetusa (19).

U trudnoći se za 40 – 50 % povećava volumen krv s čime posljedično pada koncentracija albumina, što dovodi do sniženog koloidno-osmotskog tlaka (15). Smanjena koncentracija albumina može dovesti do povećane aktivnosti lijeka (15,20). Za lijekove koji su inače 99 %

vezani za proteine plazme, smanjenje vezanja lijeka za samo 1 % dovest će do dvostruko više slobodnog lijeka u plazmi, što potencijalno dovodi do snažnijeg učinka lijeka na majku i fetus. Smatra se da fiziološka hipervolemija štiti od hemodinamskih nestabilnosti zbog gubitka krvi pri porodu.

Povišena količina estrogena u trudnoći dovodi do povećane vaskularnosti i edema gornjeg respiratornog trakta. Teoretski, ta promjena mogla bi povećati apsorpciju inhaliranog lijeka. Progesteron dovodi do porasta respiracijskog volumena koji se povisuje za 30 – 50 %. Zbog pritiska gravidnog uterusa i povišenog intraabdominalnog tlaka, dijafragma se uzdiže za 4 – 5 cm što smanjuje ukupni plućni kapacitet za 10 – 20 %, ali vitalni kapacitet ostaje nepromijenjen. Zbog povećane minutne respiracije, parcijalni se tlak kisika povisuje na 101 – 105 mmHg, a parcijalni tlak ugljikovog dioksida snižava se na 28 – 31 mmHg. Ove promjene uzrokuju adekvatan gradijent parcijalnog tlaka CO<sub>2</sub> između majke i fetusa. pH krvi također se povisuje na 7,4 – 7,45, do razina blage respiratorne alkaloze koja se kompenzira pojačanim izlučivanjem bikarbonata bubrežima. To dovodi do sniženog serumskog bikarbonata i smanjene sposobnosti puferiranja. Porast pH uzrokuje pomak disocijacijske krivulje oksihemoglobina u desno, pogodujući otpuštanju kisika.

U mokraćnom sustavu, progesteron i relaksin djeluju na glatke mišiće te dovode do dilatacije sabirnog sustava mokraće i staze urina što pogoduje nastanku urinarnih infekcija u trudnica. Vjeruje se da se zbog dilatacije aferentni i eferentni arterioli povećavaju i glomerularna filtracija za 50 % što uzrokuje sniženje koncentracije kreatinina u serumu. Porast kreatinina iznad 0,8 mg/dL mogao bi upućivati na renalnu insuficijenciju. Povišen GFR pogoduje eliminaciji natrija, no prevladavajući učinak aldosterona dovodi do rezultatne retencije natrija. Takve promjene rezultiraju porastom volumena vode u tijelu za 6 – 8 l, od kojih 1,5 l otpada na porast volumena plazme te 3,5 l otpadaju na fetus, placentu i amnijsku tekućinu (15). Povećani renalni klirens (20 – 65 %) pogoduje eliminaciji lijeka (15,21). Također, koncentracija natrija i osmolalnost seruma nešto su niže u trudnoći.

Više koncentracije progesterona usporavaju pražnjenje želudca i produljuju vrijeme prolaska kroz tanko crijevo. Usporeno pražnjenje želudca, pritiska uterusa te relaksirani donji ezofagealni sfinkter predisponiraju trudnice za razvoj GERB-a. Ove promjene utječu na bioraspoloživost lijekova tako da mijenjaju maksimalnu koncentraciju lijeka u krvi te produljuju vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije. Zbog mučnine i povraćanja, apsorpcija lijekova može biti smanjena. Povišen pH želudca ionizira slabe kiseline što utječe na njihovu slabiju apsorpciju.

Spolni hormoni utječu na regulaciju aktivnosti enzima za metabolizam lijekova, npr. izoforni citokroma P450 (faza I metabolizma lijekova) i UGT-a (faza II).

Dolazi do povećanja broja eritrocita i leukocita u krvi, a potrebe majke i čeda za željezom u trudnoći rastu. Zbog većeg povećanja volumena plazme dolazi do fiziološke hemodilucijske anemije koja kulminira između 30. i 32. tjedna, kada anemija može postati signifikantna u već anemičnih pacijentica.

U trudnoći dolazi do hiperkoagulabilnog stanja što pogoduje nastanku tromboembolijskih incidenata. Hiperkoagulabilno stanje nastaje kao posljedica staze i promjene u faktorima zgrušavanja, fibrinogenu i vWf-u. Smatra se da je to evolucijska adaptacija na gubitak krvi tijekom poroda tako što smanjuje gubitak krvi.

Zbog povećane fetalne potrebe za jodom i povećanog klirensa, razine se jodida u plazmi snižavaju. Dolazi do povećanja razine ukupnih hormona štitnjače, no razina slobodnih hormona ostaje nepromijenjena što održava eutiroidno stanje (15). U trudnoći se zbog toga ne preporučuje rutinski kontrolirati ukupni t4 i t3, već samo slobodne hormone ft3 i ft4. Kod terapije levotiroksinom u hipotireozu, preporučuje se povisiti dozu za 30-50 % između 4. i 6. tjedna gestacije te postpartalno smanjiti na doze prije trudnoće (22).

#### **2.4. Uloga posteljice**

Posteljica je funkcionalni produkt začeca koji služi kao posrednik i kao barijera između majčine i fetalne krvi. Preko posteljice odvija se prehrana ploda, respiracija, metabolizam, eliminacija fetalnih produkata, a posteljica također djeluje kao endokrini organ, proizvodeći hormone. Da bi lijek koji dajemo majci bio teratogen, mora proći iz majčine u fetalnu cirkulaciju. Stopa prijenosa ovisi o biokemijskim svojstvima lijeka, kao što su vezanje za proteine, pH, topljivost u lipidima, molekularna masa lijeka. Samo slobodni nevezani lijek može proći kroz placentu. Fetalni pH malo je niži od majčinog, stoga je slabim bazama lakše proći placentu (20). Transplacentarni je transfer povećan u trećem tromjesečju trudnoće zbog povećanog protoka krvi kroz majku i fetus, smanjene debljine i povećane površine placente (15).

Smatralo se da većina lijekova prolazi kroz posteljicu pasivno, no nedavno je otkriveno da posteljica možda ima aktivniju ulogu u transportu i metabolizmu lijeka. Posteljica eksprimira različite transportere i enzime koji metaboliziraju lijekove. Trenutačni podaci o interakcijama

lijekova posredovanih placentom ograničeni su. U glodavaca, farmakološke ili genetske manipulacije placentnih prijenosnika značajno utječu na fetalnu izloženost lijeku. Nasuprot tome, studije na ljudskim placentama sugeriraju da je veličina takvih interakcija skromna u većini slučajeva. Ipak, pod određenim okolnostima, takve interakcije mogu biti od kliničkog značaja (23).

### 3. Farmakokinetika lijekova u trudnoći

Zbog mnogih fizioloških promjena u trudnoći, smatra se da će doći i do promjena u farmakokinetici te će biti potrebno promijeniti doziranje lijeka (3). Ne samo da lijekovi mogu promijeniti tijekom trudnoće već trudnoća može promijeniti simptomatologiju i tijekom bolesti zbog kojih teoretski i učinkovitost lijekova može biti promijenjena (6). Opstetričke smjernice naglašavaju potrebu za prikladnim dozama lijekova u trudnoći koje će biti efikasne za majku, a što niže moguće kako bi se smanjilo izlaganje fetusa lijeku (21). Više od 98 % lijekova ima nedovoljno podataka o farmakokinetici u trudnoći da bi vodilo doziranje u trudnica i dojilja. Vidljiv je kronični manjak ulaganja u razvoj novih terapijskih opcija i kliničkih ispitivanja već dostupnih lijekova na trudničkoj populaciji. Samo oko 1,5 % farmakokinetičkih ispitivanja provedeno je na trudnicama, od kojih je samo 10 % financirano sredstvima farmaceutske industrije (6).

Farmakokinetika uključuje apsorpciju, distribuciju, metabolizam i ekskreciju lijekova. Najčešće istraživane skupine lijekova i njihova farmakokinetika u trudnoću su antiretrovirusni lijekovi, antiepileptici, antibiotici, antimalarici i kardiovaskularni lijekovi (3). Konzistentni nalaz među svim skupinama bila je povećana eliminacija lijeka, smanjena izloženost lijeku za istu dozu, smanjena bioraspoloživost lijeka u odnosu na žene koje nisu trudne, ali klinički je značaj ovih podataka još uvijek nepoznat (6).

Povećane koncentracije hormona estrogena i progesterona utječu na ekspresiju i aktivnost jetrenih enzima koji sudjeluju u metabolizmu lijeka. Povišena je aktivnost enzima citokrom P450 izoenzima CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 i uridin-5-difosfoglukuronoziltransferaze (UGT) izoenzima UGT1A4 i UGT2B7 (21). Metabolizam lijekova u fetusu zbog etičkih razloga nije dovoljno istražen no otkriveno je da su specifični enzimi faze I i faze II metabolizma lijekova aktivni već od kasnog embrionalnog stadija (24).

U trudnica je klirens lijeka povećan zbog povećane frakcije slobodnog lijeka u plazmi (npr. valproat) (21). Čini se da točna klinička važnost promijenjene farmakokinetike ovisi o skupini lijeka (3).



## 4. Klasifikacija lijekova u trudnoći i istraživanja na trudnicama

### 4.1. Klasifikacija lijekova

Kada se razmišlja o primjeni lijekova u trudnoći, treba spomenuti klasifikacije rizika primjene lijekova u trudnoći. Klasifikacije rizika općenite su smjernice za primjenu lijekova koje bi trebale pomoći kliničaru procijeniti omjer dobiti i rizika individualno za svakog pacijenta. Najčešće primjenjivana još je uvijek stara FDA klasifikacija koja dijeli lijekove prema stupnju rizika u jednu od 5 kategorija (Tablica 2) (25). 40 % lijekova korištenih u trudnoći su FDA C, što znači da nema dokaza o sigurnosti u trudnoći (21). Zagrebačko istraživanje pokazuje da je 88 % trudnica koristilo lijek FDA kategorije B, 77% FDA kategorije A, 16 % kategorije C, 47,5 % kategorije D i 0,1 % tj. jedna trudnica koristila je lijek FDA X kategorije (12).

Tablica 2. FDA klasifikacija primjene lijekova u trudnoći (25)

| Kategorija | Pojašnjenje   | Primjer lijeka  |
|------------|---|---|
| A          | Dobro provedene i kontrolirane studije nisu pokazale rizik za fetus prilikom korištenja u prvom trimestru.  | levotiroksin,<br>folna kiselina                                   |
| B          | Ispitivanja na životinjama nisu pokazala rizik za fetus, nema adekvatnih studija na ljudima.  | metformin,<br>hidroklorotiazid,<br>ciklobenzaprin,<br>amoksicilin |
| C          | Animalne studije pokazale su neželjene učinke na fetus i nema adekvatnih studija na ljudima, ali potencijalne dobiti primjene lijeka mogle bi opravdati upotrebu usprkos potencijalnom riziku.  | gabapentin,<br>amlodipin  |
| D          | Postoje dokazi o riziku za ljudski fetus, ali potencijalne dobiti primjene lijeka mogle bi opravdati upotrebu usprkos potencijalnom riziku.   | losartan  |
| X          | Studije na životinjama ili ljudima pokazale su povezanost korištenja lijeka s fetalnim abnormalnostima i/ili postoje dokazi o rizicima za fetus na temelju dosadašnjeg iskustva te rizici primjene u trudnoći nadvladavaju potencijalne dobiti. | atorvastatin,<br>simvastatin,<br>metotreksat                      |

Lijekovi registrirani od 30. lipnja 2015. nadalje klasificiraju se prema novoj FDA klasifikaciji rizika u trudnoći, međutim nova klasifikacija još uvijek nije univerzalno primjenjivana.

Od poznatijih klasifikacija, još se koriste Australaska klasifikacija (A, B1, B2, C, D, X) i Švedska kategorizacija sigurnosti lijekova u trudnoći (A, B, C, D) (1). Spomenute klasifikacije nisu međusobno usklađene pa nije rijetkost naići na drugačije informacije o pojedinom lijeku (8).

#### **4.2. Embriotoksičnost, fetotoksičnost i teratogenost lijekova**

Embriotoksičnošću smatra se gubitak embrija, bilo sprečavanjem implantacije i/ili smrću nakon implantacije posljedično davanju ispitivane tvari gravidnoj životinji, u bilo kojem razdoblju gestacije. Izraz embriotoksičnost trebao bi se koristiti za značajna povećanja broja *in utero* smrti od vremena početne primjene ispitivane tvari do rođenja ili prestanka ekspozicije. Ovaj izraz ne bi se trebao odnositi na stupanj razvoja ili dob embrija. Također, ovaj izraz ne bi trebao označavati izravan učinak lijeka na embrij, jer je uzrok mogao biti posljedica toksičnosti ispitivane tvari za majku (26).

Pojam fetotoksičnost označava pojavu kada davanje ispitivane tvari gravidnoj životinji tijekom bilo kojeg dijela gestacije dovodi do potomstva koje pokazuje znakove odgođenog razvoja, u usporedbi s potomstvom kontrolnih majki, u terminu ili blizu termina. Potomci koji pate od fetotoksičnosti obično su identični izgledom kao i normalni potomci, osim smanjene tjelesne težine, odgođenog okoštavanja i ponekad odgođenog razvoja određenih organa, npr. bubrežnih papila. Fetotoksičnost je obično prolazna, očekuje se da će se potomstvo nastaviti razvijati i dostići normalan izgled i funkciju kao svoji vršnjaci (26).

Teratogenost se javlja kada davanje ispitivane tvari gravidnoj životinji, tijekom bilo kojeg dijela gestacije, rezultira potomstvom s trajnim strukturnim ili funkcionalnim odstupanjima od normale (26). U općoj populaciji nailazimo na 2 – 4 % kongenitalnih malformacija od kojih se manje od 1 % pripisuje djelovanju lijekova (27). Ekspozicija teratogenu ne znači da će nužno doći do negativnog ishoda na trudnoću/plod. Zapravo, istraživanja su pokazala da na više od 70 % djece izložene teratogenu nisu uočene nikakve posljedice. Malo je lijekova koji uzrokuju malformacije u više od 10 % izloženih fetusa. Zabrinjavajući je podatak iz Njemačke koji pokazuje da sveprisutna konzumacija alkohola uzrokuje više neželjenih učinaka na fetus nego ijedan poznati lijek (8).

### 4.3. Istraživanja lijekova u trudnoći

Malo je istraživanja lijekova na trudnicama zbog čega je većina podataka opservacijske prirode (8). Velika količina podataka o sigurnosti dobivena je iz registara izloženosti. Podatci dobiveni na ženama koje su izložene prije nego su znale da su trudne ili u kojih je rizik od prestanka terapije procijenjen kao veći od rizika za fetus dolaze s najmanje etičkih dilema. No, podatci iz registara dostatni su za otkrivanje visokorizičnih teratogena, u kojih kod 25 % izložene djece dođe do vidljivog učinka, ali nepouzdana su za otkrivanje ostalih lijekova nižeg teratogenog potencijala. Manjak podataka za primjenu u trudnoći doveo je do toga da velik broj lijekova dolazi s upozorenjem o primjeni u trudnoći, što drastično smanjuje izbor potencijalno učinkovitih lijekova za trudnice.

Od 2000. do 2010.-te godine, od 172 lijeka odobrena od strane FDA-a, 168 njih nema procijenjen rizik od teratogenosti, a 126 nema podataka o riziku u trudnoći (6). Istraživanje o zastupljenosti kliničkih ispitivanja u Kini pokazalo je da je svega 0,5 % kliničkih studija između 2013. i 2021. godine provedeno na trudnicama (28). Izvješće iz 2009. godine pokazalo je da je te godine u procesu razvoja bilo 17 lijekova namijenjenih za liječenje trudnica što je usporedivo s 3 % ukupnog broja tada razvijanih lijekova za pacijente s kardiovaskularnim bolestima, te 50 % ukupnog broja lijekova istraživani za rijetku bolest amiotrofičnu lateralnu sklerozu (ALS). Trudnice su isključene iz 95 % istraživanja faze IV farmaceutske industrije (6).

Van der Graaft i suradnici zalažu se za provođenje zasebnih istraživanja na trudnicama. Smatraju da uključivanje malog broja žena u svako istraživanje nije optimalan pristup jer neće dati dovoljno podataka o sigurnosti i učinkovitosti primjene lijeka u trudnoći i pomoći borbi protiv ogromnog manjka podataka za primjenu lijekova u trudnoći (29).

FDA izdala je prijedlog smjernica za uključivanje trudnica u istraživanje. Predloženi uvjeti koji se moraju zadovoljiti su, u prvom redu, dovoljno podataka iz pretkliničkih studija i kliničkih studija na ženama koje nisu trudne kako bi se početno procijenio potencijalni rizik za ženu i fetus. Nakon što je potencijalni rizik procijenjen kao minimalan, a tražene se informacije ne mogu dobiti na drugi način nego ispitivanjima na trudnicama, trebalo bi provesti istraživanje na trudnicama (6).

Baza svih istraživanja trebala bi biti kvalitetna pretklinička ispitivanja. Potrebno je istražiti na kojim je modelima najbolje testirati farmakokinetiku i učinak lijekova u trudnoći jer postoje

velike razlike u placentaciji i duljini trajanja trudnoće kod različitih vrsta animalnih modela (30). Nove eksperimentalne tehnike, poput ksenograftova i organoida, mogu pružiti kvalitetnije podatke o potencijalnom utjecaju na ljude.

Potrebna su istraživanja u različitim gestacijskim razdobljima kao ispitivanja na kontroli – neizloženim trudnicama. Potrebno je pratiti cijeli reproduktivni ciklus, tj. potrebno je pratiti i utjecaj na potomke izloženih jedinki (6). Primjer potrebe za dugotrajnim praćenjem može se vidjeti na primjeru dietilstilbestrola, sintetičkog estrogena korištenog preventivno za sprečavanje pobačaja između četrdesetih i sedamdesetih godina prošlog stoljeća. Pokazalo se da žene *in utero* izložene dietilstilbestrolu (DES) imaju veći rizik od nastanka vaginalnog adenokarcinoma svijetlih stanica, raka dojke te raka gušterače. Uočen je utjecaj i na žene *in utero* izloženih majki koje imaju, osim rizika za razvoj adenokarcinoma vagine i raka dojke, veći rizik od neplodnosti, ektopične trudnoće, spontanih pobačaja, preeklampsije i dr. dok se kod sinova izloženih majki uočila povećana vjerojatnost kriptorhizma i cisti testisa (31).

Razvoj medicinske informatike mogao bi pomoći u sakupljanju podataka o sigurnosti lijekova iz različitih registara. Okupljanjem unificiranih podataka iz registara, prikupio bi se dovoljan broj uzoraka. Manjak većine registara mali je odaziv zbog volonterske osnove uključivanja, nema neizložene grupe za usporedbu, a ostala izloženost, kao npr. OTC lijekovima, nije rutinski praćena. Utjecaj lijekova ne očituje se samo razvojem vidljivih strukturnih i funkcionalnih malformacija. Negativan utjecaj primjene lijeka može se očitovati povećanim stopama spontanih pobačaja, mrtvorodenosti, promjenama u fetalnom rastu, prijevremenom porodu što nije moguće dobiti uvidom u podatke iz registara (6).

Trudnice su populacija uglavnom zdravih žena sa širokim spektrom mogućih komorbiditeta i bolesti, što znači da je ponekad svega nekoliko žena moguće uključiti u istraživanja. Farmaceutska industrija temelji svoje studije na povoljnom omjeru uloženog dobivenog te je stoga fokus na područjima s velikim brojem potencijalnih korisnika tj. pacijenata, stoga je potrebno je da regulatorne agencije na sve moguće načine potaknu farmaceutsku industriju na istraživanje lijekova za ovu populaciju (32). Primjer dobre prakse istraživanje je lijekova na pedijatrijskoj populaciji maligno oboljelih, u kojih se procjenjuje da je oko 70 % oboljelih uključeno u ispitivanja, što je dovelo do znatnog povećanja šansi za preživljenje u toj populaciji u posljednjih 60 godina. Farmaceutska industrija dodatno je motivirana za istraživanje na pedijatrijskoj populaciji zbog dužeg trajanja zaštite patenta na lijek (33).

Razvijene zemlje ulažu svoja javna sredstva u financiranje istraživanja lijekova za koje industrija nema interesa, a razvoj lijekova doveo bi do značajnog socijalnog benefita po zdravlje populacije, poput napretka u terapiji te nižih cijena lijekova. Europska Unija

predvidjela je 80 milijardi eura za (su)financiranje takvih istraživačkih projekata u razdoblju od 2014. do 2020. godine. Dobar primjer je Italija, njihova talijanska medicinska agencija (AIFA) ulaže u istraživanja rijetkih bolesti, lijekove za pacijente koji ne reagiraju na terapiju (engl. *non-responders*), usporedna istraživanja lijekova (engl. *head-to-head trials*) i farmakoepidemiološke studije o prikladnosti propisivanja lijekova. U Italiji, farmaceutska je industrija dužna 5 % svojih izdvajanja na promociju među zdravstvenim djelatnicima preusmjeriti u fond za istraživanje lijekova. Belgija, Ujedinjeno Kraljevstvo i Nizozemska primjeri su zemalja koje također ulažu u istraživanja od javnog interesa (34).

## 5. Trudnoća i korištenje lijekova izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet

### 5.1. Definicije i terminologija

*Off-label* upotreba označuje korištenje lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet. Lijek se tada primjenjuje za drugu populaciju pacijenata ili se koristi za indikaciju, u dozi, frekvencijom ili putem primjene za što nije službeno odobren (34).

*Off-label* upotreba odnosi se na namjerno korištenje lijeka u medicinske svrhe koje nisu u skladu s informacijama o lijeku iz Sažetka opisa svojstva lijeka (SmpC). Fokus je na namjeri zdravstvenog djelatnika da ciljano koristi proizvod izvan dopuštenih uvjeta uporabe (35). Takvu upotrebu treba razlikovati od neispravnog korištenja lijeka i liječničke pogreške.

Istraživanje na liječnicima u Bugarskoj pokazalo je da je 7 od 10 liječnika upoznato s terminom *off-label* upotrebe, no 72 % povezuje taj termin s primjenom za drugu indikaciju, a samo 6 % prepoznaje potpunu definiciju. U tek oko 50 % slučajeva liječnik točno procjenjuje status odobrenja nekog lijeka. 81 % ispitanika odgovorilo je da ne koristi *off-label* primjenu lijekova u svojoj praksi, no uočljive su velike lokalne razlike u primjeni ili prepoznavanju primjene kao *off-label* i statusa odobrenja. 62 % liječnika u glavnom gradu kaže da koristi *off-label* lijekove, što korelira s rezultatima iz zemalja EU-a, gdje 40 – 75 % liječnika koristi *off-label*. Kao glavni razlog za *off-label* primjenu, većina navodi nove znanstvene spoznaje o lijekovima, no istodobno ističu kako smatraju da nemaju dovoljan pristup informacijama o novootkrivenim primjenama lijekova (36).

### 5.2. Pravni status *off-label* primjene lijekova

Nakon talidomid katastrofe šezdesetih godina prošlog stoljeća (37), izdana je direktiva EU-a, 65/65/EEC, koja nalaže da svi medicinski proizvodi moraju dokazati kvalitetu, sigurnost i efikasnost, te dobiti odobrenje regulatornih tijela prije stavljanja u promet (34). Zakoni na razini EU i hrvatski zakoni izrekom ne zabranjuju *off-label* primjenu lijekova (4). Odluka je na liječniku koji procjenjuje svojom savješću, znanjem i iskustvom. Odgovornost u slučaju neželjenih događaja zbog primjene *off-label* lijekova nije na zakonu, jer ne postoji, ni na farmaceutskoj industriji, već isključivo na liječniku koji je pripisao taj lijek koji je možda tom pacijentu bio jedina ili najbolja opcija. Direktiva 2010/84/EC Europskog Parlamenta govori o tome da oni koji stavljaju lijek na tržište moraju pružiti sve informacije o njemu pa tako i informacije o rezultatima kliničkih i drugih studija o upotrebi izvan odobrenja. Neke članice EU-a napravile su svoje nacionalne zakonske odredbe o primjeni *off-label* lijekova. Tako se, npr. u Francuskoj, izdaju Privremene upute za uporabu koje uključuju i *off-label* indikacije te

vrijede do tri godine. U Španjolskoj se *off-label* lijekovi smiju koristiti samo iznimno, ako nema alternativne opcije te pacijent mora dati svoj pristanak. (Kraljevska zakonska uredba 1015/2009). U Njemačkoj je ovakva primjena lijekova moguća ako Odbor za *off-label* lijekove Njemačke agencije za lijekove da pozitivno mišljenje i ako farmaceutska kompanija da svoj pristanak. U Mađarskoj liječnik mora tražiti odobrenje za korištenje od nadležnog državnog tijela. U Nizozemskoj je *off-label* primjena lijeka dozvoljena u slučaju da postoje smjernice stručnih društava za njegovu primjenu (34).

Članice koje nisu pravno regulirale ovo pitanje drže se mišljenja da je *off-label* korištenje potrebno dogovoriti na razini liječnik – pacijent. Države članice EU-a i nositelji odobrenja dužni su prijaviti informacije o nuspojavama lijeka kad se rabi o slučaju *off-label* korištenja lijeka, no postavlja se pitanje tko će pravno odgovarati u slučaju nastupa nuspojava (5,34).

Oglašavanje *off-label* korištenja zakonom je zabranjeno, no ipak se događa. Na primjer, paroksetin je javno oglašavan kao antidepresiv izbora za djecu i adolescente, iako za to nije odobren (34). Smatra se da se oglašavanje *off-label* korištenja isplati jer su sankcije puno manje od dobiti (7).

Preporuka je da države članice EU-a prihvate ključne principe *off-label* korištenja lijekova: da donesu konkretne mjere koje će doprinijeti povećanom prikupljanju podataka i unaprijediti znanstvene dokaze o *off-label* upotrebi lijeka; da izdaju preporuke i konkretne inicijative da *off-label* lijekovi s čvrstim dokazima dobiju odobrenje. Medicinske agencije mogu direktno pozvati farmaceutske tvrtke na proces nadopune odobrenja za lijek, a farmaceutska industrija može u te svrhe koristiti rezultate neovisnih istraživanja (34).

Kako je *off-label* upotreba u nekim slučajevima dopuštena, opravdana i potrebna, no često praćena strahom od strane liječnika i pacijenata koji nisu s građanskopravnog aspekta zaštićeni, potrebno je donijeti posebne propise vezane za *off-label* primjenu lijekova (38).

### **5.3. Indikacije i preporuke za *off-label* korištenje lijekova**

Odobreni lijekovi testiraju se i registriraju za limitirani broj indikacija, ne obuhvaćaju sve skupine pacijenata, npr. pedijatrijsku populaciju, oboljele od rijetkih bolesti, pacijente s komorbiditetima, gerijatrijske pacijente, onkološke i psihijatrijske pacijente te trudnice. Kod tih skupina najveća je primjena *off-label* lijekova. Kako bi korištenje lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet bilo opravdano, potrebno je odgovoriti na dva pitanja – je li *off-label* primjena nužna i ima li dovoljno kliničkih i znanstvenih dokaza o efikasnosti i

primjeni tog lijeka/na taj način (5). *Off-label* upotrebu temeljenu na dokazima niske kvalitete potrebno je izbjegavati jer takva upotreba povećava šanse od razvoja neželjenih događaja (34). Potrebno je informirati pacijenta koji bi potom svojim potpisom trebao potvrditi da je razumio dobivene informacije i odobriti primjenu lijeka (Slika 1).

|   |
|---|
| <p><b>INFORMIRANI PRISTANAK ZA KORIŠTENJE LIJEKA IZVAN UVJETA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET</b></p> <p><b>SAVJETOVANJE LIJEČNIKA:</b><br/>Dobio sam savjete liječnika koji provodi moje liječenje i voljan sam ih prihvatiti i dopustiti korištenje lijeka prema uputama i pod nadzorom liječnika. Prilikom savjetovanja, liječnik mi je objasnio sve moguće rizike i informirao me o mogućim alternativnim opcijama.</p> <p><b>UPORABA LIJEKA IZVAN UVJETA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET:</b><br/>Razumijem da propisivanje i upotreba lijeka _____ znači da nadležna agencija za lijekove nije odobrila upotrebu ovog lijeka u svrhe za koje mi je propisan i/ili se način na koji će lijek biti primijenjen razlikuje od uvjeta odobrenja, što znači da će se lijek koristiti u drugačijoj dozi, drugim putem primjene ili za drugu skupinu bolesnika nego je odobreno.</p> <p><b>OPĆE ODREDBE:</b><br/>Potvrđujem da liječnik koji propisuje recept može koristiti i otkriti moje podatke ako je to potrebno za svrhe liječenja, zdravstvenog osiguranja i ostale pravno-medicinske potrebe.<br/>Ovaj pristanak trajne je prirode i ostat će na snazi dok se ne opozove pismenim putem.</p> <p><b>Pročitao sam ili su mi pročitali sve gore navedene izjave i razumijem ih. Imao sam mogućnost postaviti sva pitanja vezana za propisani lijek, sve moguće rizike i alternativne opcije prije potpisivanja ovog informiranog pristanka.</b></p> <p><b>Dajem suglasnost za upotrebu ovog lijeka prema uputama liječnika.</b></p> <p>Ime i prezime pacijenta: _____</p> <p>Mjesto i datum: _____</p> <p>Potpis pacijenta: _____      Potpis liječnika: _____</p> <p>Fotokopija ove suglasnosti smatrat će se jednako valjanom kao i izvornik.</p> |
|---|

Slika 1. Primjer obrasca informiranog pristanka za korištenje lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet. (autorski primjer)



Povjerenstvo za lijekove, klinički farmakolozi i klinički farmaceuti prva su instanca za obraćanje kliničara oko *off-label* upotrebe. Oni bi mogli savjetovati liječnika te odobriti *off-label* primjenu za određenog pacijenta na temelju dokaza i ekonomskih razloga. Timski rad mogao bi rezultirati boljom kliničkom praksom temeljenom na dokazima, sigurnijim opcijama za liječenje pacijenata te širom primjenom personalizirane medicine u praksi.

Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije izdao je smjernice u kojima traži nositelje odobrenja da se prikupe i predaju sve informacije o *off-label* primjeni kako bi *off-label* lijekove podijelili u dvije grupe – *off-label* lijekovi koji mogu biti štetni pacijentima i *off-label* lijekovi koji ne štete. EU parlament traži od EMA-e da sastavi listu *off-label* lijekova i indikacija za koje se koriste te da se izrade smjernice za njihovo korištenje. Odobreno je produljenje patenta na lijek ako se za lijek u prvih 8 godina od odobrenja uvede nova indikacija koja pruža značajne benefite za pacijente (5). Američka udruga studenata medicine naglašava premali naglasak na razvoju kritičkog razmišljanja u medicinskom obrazovanju te potiče na dodatno financiranje vještina potrebnih za prakticiranje medicine temeljene na dokazima (34).

Europska Komisija izradila je preporuke za *off-label* korištenje lijekova. Preporuke uključuju pojačanu regulaciju opravdanosti *off-label* korištenja lijekova, poticanje sakupljanja podataka, praćenje oglašavanja lijekova, javno financiranje neovisnih kliničkih ispitivanja te poticanje uvođenja dodatnih indikacija u proces odobravanja (34).

#### **5.4. Primjena *off-label* lijekova u praksi**

Propisivanje *off-label* terapije svakodnevna je praksa, a za neke pacijente i jedina opcija. U Francuskoj, 10 od 20 lijekova korištenih u trudnoći korišteni su *off-label* (14). UK studija pokazuje da je 83 % lijekova propisivano u trudnoći *off-label* (5). Opširno istraživanje iz Švicarske pokazalo je da je velika većina lijekova korištenih u trudnoći korištena *off-label*. U tom istraživanju, mali udio pripisivanih lijekova bio je odobreno za korištenje u trudnoći (*on-label*), iako su svi lijekovi u istraživanju bili preporučeni u nekim od stručnih smjernicama – npr. ACOG, WHO ili nacionalnim smjernicama (32).

U SAD-u je 30 % svih terapija korišteno *off-label*. Nacionalna mreža za borbu protiv raka Sjedinjenih Američkih država (NCCN) redovito objavljuje kliničke smjernice temeljene na najnovijim dokazima jer odobravanje lijekova često kasni za najnovijim znanstvenim spoznajama. Tumorski se lijekovi sve više koriste *off-label* zbog genetskog testiranja i precizne medicine. Primjer za to je oksaliplatin, lijek odobren za liječenje kolorektalnog

karcinoma od FDA i EMA, no često primjenjivan u liječenju raka želuca i gušterače. Istraživanje iz 2016. navodi da je 91 % NCCN preporuka potpuno opravdano. FDA je odobrio nove indikacije za velik dio lijekova iz smjernica te su provedeni i novi randomizirani klinički pokusi koji su dodatno potvrdili sigurnost i efikasnost tih tumorskih lijekova. NCCN dobar je primjer organizacije koja redovito usmjerava liječnike ka najnovijim znanstvenim spoznajama (39).

Reproduktivna medicina također je jedno od područja u kojem se učestalo koriste *off-label* lijekovi. Na primjer, lijekovi korišteni kod neplodnosti u muškaraca zapravo su najčešće *off-label* lijekovi odobreni za tretiranje ženske neplodnosti. Upitan je značaj lijekova korištenih predkonceptijski na razvoj embrija/fetusa (33).

Kako stvarne kliničke potrebe nisu praćene razvojem i odobravanjem medicinskih proizvoda, kliničari traže *off-label* teorijske benefite na osnovu proučavanja mehanizma djelovanja lijeka ili povlačeći paralelu s odobrenom opcijom za liječenje iz iste skupine lijekova (32).

### **5.5. Primjeri off-label lijekova korištenih u trudnoći**

Sintetički prostaglandin, mizoprostol, koristio se desetljećima *off-label* u svrhu sazrijevanja cerviksa i indukciju poroda. Za sazrijevanje cerviksa primjenjivao se vaginalno ili oralno 25 µg svakih 4 – 6 sati. Za indukciju se vaginalni mizoprostol pokazao učinkovitiji od prostaglandina E i oksitocina za indukciju poroda unutar 24 h (40). Velika meta analiza iz 2021. godine pokaza je da su niske doze mizoprostola primjenjivanog oralno povezane s manjim brojem poroda dovršenih carskim rezom i manjim stopama hiperstimulacije uterusa s promjenama srčane akcije ploda od vaginalnog dinoprostona. Niske doze oralno danog mizoprostola nose također manji rizik od hiperstimulacije uterusa i fetalnog distresa nego ista doza primjenjivana vaginalno i viša doza oralnog mizoprostola. Ova meta analiza pokazala je da oralna primjena mizoprostola 25 µg ima mnogo prednosti nad ostalim metodama indukcije poroda te trenutni znanstveni podatci idu u prilog njegovog korištenja za indukciju poroda (41). Nakon desetljeća *off-label* primjene, u listopadu 2021. godine, HALMED je odobrio lijek Angusta, 25 µg mizoprostol *per os* za poticanje poroda (zbog sumnje na neispravnosti u kakvoći, krajem lipnja 2022. povlači se s tržišta te trenutno nije dostupan) (42,43).

Magnezijev sulfat koristi se *off-label* za liječenje preeklampsije u trudnica. Njegovo korištenje za ovu indikaciju popraćeno je jakim znanstvenim dokazima (44). Aspirin se u trudnoći izbjegava, no postoje snažni dokazi o njegovoj primjeni kod ponavljajućih spontanijih pobačaja u sklopu antifosfolipidnog sindroma kao i prevenciju preeklampsije (45).

Niskomolekularni heparin koristi se kao prevencija i liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije. U hrvatskim smjernicama za liječenje komplikacija infekcije koronavirusom u trudnoći, navodi se korištenje niskomolekularnog heparina (46,47).

Antenatalni kortikosteroidi, deksametazon i betametazon, jedna su od najbitnijih antenatalnih terapija dostupnih za značajno poboljšanje novorođenačkih ishoda. Iako se spominju u svim smjernicama, njihova primjena za sazrijevanje pluća fetusa izvan je odobrenja za stavljanje u promet (48,49).

Omalizumab je monoklonsko antitijelo koje se *off-label* koristi u terapiji srednje teške i teške astme u trudnoći. Prema trenutno dostupnim podacima, jednaka je učestalost kongenitalnih malformacija u djece majki astmatičarki izloženih omalizumabom i djece majki astmatičarki neizloženih ovoj terapiji te se smatra da primjena omalizumaba nije povezana s neželjenim ishodima (50).

Dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, npr. nifedipin, koriste se kao tokolitici i barem su jednako učinkovit kao tradicionalno korišteni lijekovi. Njihova prednost je, čini se, to što imaju blaže i manje nuspojave od beta adrenergičkih agonista i ne pokazuju ozbiljnije nuspojave od antagonista oksitocina. Nisu učinkoviti kao monoterapija za liječenje prijevremenog poroda (19,51).

Terbutalin se koristi za zaustavljanje ili odgađanje prijevremenog poroda. Pokusi na štakorima prenatalno izloženima terbutalinu ukazuju na moguću povezanost terbutalina i autonomne disregulacije što bi mogla biti moguća poveznica s povećanim rizikom za fetus izložen terbutalinu od razvoj poremećaja iz spektra autizma (52).

Ondansetron, antagonist 5-HT<sub>3</sub> receptora, široko je upotrebljavan za mučninu i povraćanje u trudnoći no dokazi koji bi potvrdili opravdanost njegove *off-label* primjene u trudnoći još su uvijek upitni (53).

Kod teških infekcija u trudnoći, ponekad je potrebno dostupne antibiotike upotrijebiti izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet. Primjer *off-label* korištenja bila bi primjena bedakvilina za liječenje višestruko rezistentne tuberkuloze u trudnoći (54).

## 5.6. Etički aspekt

Zakonske odredbe sa sobom povlače i pitanje dobrobiti pacijenata. Liječenje bi trebalo biti zasnovano na najnovijim kliničkim dokazima o sigurnosti i efikasnosti, a ne ograničeno dostupnošću registriranih lijekova (5). U državama koje ograničavaju korištenje lijekova samo na *on-label* lijekove postavlja se pitanje etičnosti. *Off-label* lijekovi često su jedina terapijska opcija i najčešće se, zbog manjka istraživanja na tim skupinama, primjenjuju kod onih najranjivijih – djece, trudnica i starijih. Etično je korištenje *off-label* lijekova kod problema u lancu opskrbe, problemima s proizvodnjom ili u slučaju kad nema druge odobrene alternative opcije, a lijek je siguran (7).

U porodništvu se deksametazon i betametazon koriste za prevenciju novorođenačkog respiratornog distres sindroma. Iako dokazano učinkoviti, nijedan od navedenih lijekova nije odobren za tu indikaciju. U toj situaciji, opstetričar mora preuzeti odgovornost za posljedice primjene *off-label* lijeka, ali i zbog nepropisivanja lijeka koji može prevenirati životno ugrožavajuće stanje prijevremeno rođenog djeteta (5,49).

## 5.7. Ekonomski aspekt

Ekonomske prednosti ne bi trebale biti jedini razlog zbog kojeg će se pacijentu pripisati neki lijek. No ako je neki lijek znanstveno dokazano jednako učinkovit i siguran, a znatno jeftiniji, za isti novčani iznos, može se liječiti puno više pacijenata. Jedna je kompanija razvila dva biološki slična lijeka – bevacizumab i ranibizumab, ali za potpuno drugačije indikacije. Prvi lijek odobren je za onkološke indikacije, liječenje raka pluća i kolona, dok je drugi odobren za liječenje senilne makularne degeneracije (SMD). Prvi je lijek bio višestruko jeftiniji. Neovisne studije pokazale su da su ta dva lijeka jednako sigurna i učinkovita za SMD, što se kroz godine dodatnim javno financiranim i drugim neovisnim studijama potvrdilo. Bevacizumab se zbog svoje formulacije morao razrijediti zbog čega je postojala opasnost od kontaminacije.

Iako je dovoljno podataka o tome postojalo, nadopuna odobrenja nije zatražena. Regulator tržišnog natjecanja u Italiji došao je do zaključka da je razlika između tih dvaju lijekova umjetno stvorila kako bi se povećao profit. Procjenjuje se da je Talijansko zdravstveno osiguranje izgubilo 600 milijuna dolara godišnje jer je koristilo registrirani lijek, umjesto dokazano jednako učinkovitog *off-label* lijeka. Europski sud pravde došao je do sličnih zaključaka, a nakon tog događaja, Francuska i Italija promijenile su zakonske odredbe te su

ekonomske razloge uvrstile kao jedan od mogućih kriterija za upotrebu *off-label* lijekova (7).

## 5.8. Prednosti

*Off-label* korištenje lijekova ponekad je medicinski potpuno opravdano, a odbijanje davanja *off-label* lijeka predstavlja veći rizik od samog *off-label* propisivanja. S obzirom na to da odobrenja često zaostaju za novim znanstvenim spoznajama, opcija *off-label* korištenja lijekova za neke je pacijente najbolji izbor, što potvrđuju i stručna društva svojim smjernicama. Za hitne i maligno oboljele pacijente, što ranije dobivanje odgovarajuće terapije može rezultirati značajnim uspjesima.

S obzirom na ograničene mogućnosti istraživanja lijekova, kada je potrebno usmjeriti se samo na određene indikacije i samo na određene populacije ispitanika, mnoge indikacije za koje bi lijek potencijalno bio učinkovit ostaju neistražene. Nakon otkrića novih potencijalnih indikacija i *off-label* primjenom lijekova u te svrhe, farmaceutska bi industrija mogla biti potaknuta istražiti i druge potencijalne primjene nekog lijeka te proširiti terapijske mogućnosti za neka stanja (7).

U zdravstvenim sustavima kao što je hrvatski, veća ekonomska efikasnost znači da će terapija biti omogućena većem broju ljudi ili će se taj novac moći prenamijeniti u druge svrhe koje će biti od koristi društvu.

Primjer dobre prakse je i međusektorska suradnja na odobravanju novih indikacija koja se može vidjeti u Nizozemskoj gdje su podatci o lijekovima korištenima *off-label* dostupni svima. Zbog suradnje zdravstvenog sustava i farmaceutske industrije, pacijenti s tumorima uzrokovanim mikrosatelitnom nestabilnošću dobivaju nivolumab. Proizvođač plaća lijek, a u slučaju pozitivnog odgovora na terapiju, sredstva će mu biti refundirana (7).

## 5.9. Nedostatci

Mnogi smatraju da *off-label* primjena lijekova potkopava sustav odobravanja lijekova i podiže pitanje o sigurnosti za pacijente. Zbog manje transparentnosti i dostupnosti podataka, liječnici često propisuju nešto ne znajući da je *off-label* dovodeći i sebe i pacijenta potencijalno pod rizik (36).

Istekom prava na patent, farmaceutska industrija često nije motivirana upustiti se u dugotrajan i zahtjevan proces odobravanja lijeka za novu indikaciju, a primjena *off-label* lijekova donosi im zaradu, što se može smatrati dodatnim poticanjem na pasivnost (32). Samo u 2012. godini, u SAD-u je 21 milijarda dolara potrošena za promociju *off-label* propisivanja te je skoro 50 % zarade od medicinskih proizvoda došlo od *off-label* korištenja (npr. botulinum toksin) (7).

U državama koje zakonski nisu točno regulirale *off-label* korištenje lijekova, odgovornost je na liječnicima koji informacije dobivaju iz članaka u znanstvenim časopisima koji možda ne pružaju objektivne podatke. Selektivno objavljivanje samo pozitivnih rezultata može dovesti do pretjeranog propisivanja *off-label* lijekova (7,34).

## 6. Zaključak

Sažetak opisa svojstva lijeka idealno bi trebao sadržavati sve indikacije za koje je lijek učinkovit i svi sigurnosni rizici trebali bi biti navedeni. Zbog ograničenosti koje se u istraživanjima ne mogu prevladati, ponekad tek nakon procesa odobravanja dođe do novih spoznaja o potencijalnim rizicima ili novim indikacijama za koje se lijek može koristiti. Suprotno uvaženom mišljenju, upotreba lijekova tijekom trudnoće sveprisutna je. Trudnice su, zbog svojih specifičnosti, jedna od najzapostavljenijih skupina pacijenata u istraživanjima, a trenutni zakoni i regulative ne pridonose pozitivnoj promjeni. Liječnici ginekolozi /opstetričari primorani su, zbog manjka drugih terapijskih opcija, koristiti *off-label* lijekove te time stavljaju i sebe u nezaštićen pravni položaj. Potrebno je više resursa usmjeriti u istraživanja na trudnicama te stvaranje i povezivanje javno dostupnih registara o primjeni lijekova u trudnoći. Velika je uloga u zaštiti kolega liječnika i pacijenata na stručnim društvima, kliničkim farmakolozima i farmaceutima i Povjerenstvima za lijekove ustanove u kojoj liječnik radi. Oni bi mogli dopustiti upotrebu lijeka za određenog pacijenta ili određenu grupu pacijenta te izraditi smjernice za korištenje *off-label* lijekova koji, zbog inertnosti ili nezainteresiranosti farmaceutske industrije, nisu registrirani za traženu indikaciju, grupu pacijenata ili način primjene.

## **7. Zahvale**

Zahvaljujem mentorici, prof. dr. sc. Alenki Boban Blagaić, na stručnom vodstvu i strpljenju tijekom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem, također, svojoj obitelji i prijateljima na podršci i razumijevanju tijekom studija.



## 8. Literatura

1. Erdeljić V, Vitezić D. MEDICUS\_01\_2017\_str\_023-036\_ERDELJIC. 2017.;26(1):23–36.
2. Capak, Krunoslav; Stevanović, Ranko; Benjak, Tomislav; Brkić K. Croatian Health Statistic Yearbook 2018 [Internet]. 2019 [citirano 17. lipanj 2020.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/10/Ljetopis\\_Yearbook\\_2018.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/10/Ljetopis_Yearbook_2018.pdf)
3. Pariente G, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. PLoS Med. 2016.;13(11):1–36.
4. Zakon o lijekovima - Zakon.hr [Internet]. [citirano 02. lipanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima>
5. Blagaić Boban A, Blagaić V. The use of off-label drugs in medicine : ethical and legal issues . Biomed Surg. 2017.;1(2):1–4.
6. Stock SJE, Norman JE. Medicines in pregnancy. F1000Research. 2019.;8:1–8.
7. SOARES JÚNIOR W da C. Off-Label Use of Medicines: A Comparative Study on the Regulation of Medicinal Products in Selected European Union Member States. Eur J Risk Regul. 2020.:(November):1–22.
8. Dathe K, Schaefer C. Arzneimittelbehandlung der Schwangeren. Dtsch Arztebl Int. 2019.;116(46):783–90.
9. Allensworth DD. Addressing the social determinants of health of children and youth: A role for sophe members. Heal Educ Behav. 2011.;38(4):331–8.
10. Raha S, Taylor VH, Holloway AC. Effect of atypical antipsychotics on fetal growth: Is the placenta involved? J Pregnancy. 2012.;2012.
11. Benoit L, Mir O, Vialard F, Berveiller P. Cancer during pregnancy: A review of preclinical and clinical transplacental transfer of anticancer agents. Cancers (Basel). 2021.;13(6):1–19.
12. Leppée M et al. Korištenje lijekova u trudnoći. U: 5 Hrvatski Kongres Ginekologa i

- Opstetričara: Opatija, 31V - 3VI2007 Volume 16 of Gynaecologia et perinatologia. 2007. str. 156.
13. Allen A Mitchell, Suzanne M Gilboa, Martha M Werler, Katherine E Kelley, Carol Louik, Sonia Hernández-Díaz NBDPS. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obs Gynecol.* 2011.;
  14. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet.* 2000.;356(9243):1735–6.
  15. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol.* 2014.;5 APR(April):1–5.
  16. Gideon Koren, Gil Klinger AO. Fetal pharmacotherapy. *Drugs.* 2002.;62(5):757–73.
  17. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015.;2015(12).
  18. Alsaied T, Baskar S, Fares M, Alahdab F, Czosek RJ, Murad MH, i ostali. First-line antiarrhythmic transplacental treatment for fetal tachyarrhythmia: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017.;6(12).
  19. James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart.* 2004.;90(12):1499–504.
  20. Sachdeva P, Patel BG, Patel BK. Drug use in pregnancy; A point to ponder! *Indian J Pharm Sci.* 2009.;71(1):1–7.
  21. Jeong H. Altered drug metabolism during pregnancy: Hormonal regulation of drug-metabolizing enzymes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010.;6(6):689–99.
  22. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, i ostali. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012.;97(8):2543–65.
  23. Rubinchik-Stern M, Eyal S. Drug interactions at the human placenta: What is the evidence? *Front Pharmacol.* 2012.;3 JUL(July):1–7.
  24. Krauer B, Dayer P. Fetal Drug Metabolism and Its Possible Clinical Implications. *Clin*

- Pharmacokinet. 1991.;21(1):70–80.
25. Administration F and D, HHS. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. Fed Regist. 2008.;73(104):18–55.
  26. Black DL, Marks TA. Inconsistent use of terminology in animal developmental toxicology studies: A discussion. Teratology. 1986.;33(3):333–8.
  27. De Santis M, Straface G, Carducci B, Cavaliere AF, De Santis L, Lucchese A, i ostali. Risk of drug-induced congenital defects. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004.;117(1):10–9.
  28. Zhao Y, Du G, Luan X, Yang H, Zhang Q, Zhang Z, i ostali. Registered Clinical Trials Comprising Pregnant Women in China: A Cross-Sectional Study. Front Pharmacol. 2022.;13(April).
  29. Van der Graaf R, Van der Zande ISE, Den Ruijter HM, Oudijk MA, Van Delden JJM, OudeRengerink K, i ostali. Fair inclusion of pregnant women in clinical trials: An integrated scientific and ethical approach. Trials. 2018.;19(1):1–9.
  30. Marks TA. Tests To Predict Reproductive and Developmental Toxicity in Humans. 1991.;10(5).
  31. Reed CE, Fenton SE. Exposure to diethylstilbestrol during sensitive life stages: A legacy of heritable health effects. Birth Defects Res Part C - Embryo Today Rev. 2013.;99(2):134–46.
  32. Schenkel L, Simões-Wüst AP, Hösli I, Von Mandach U. Drugs in Pregnancy and Lactation - Medications Used in Swiss Obstetrics. Z Geburtshilfe Neonatol. 2018.;222(4):152–64.
  33. Legro RS. Introduction: On-label and off-label drug use in reproductive medicine. Fertil Steril. 2015.;103(3):581–2.
  34. Health Action International (HAI). Deliverable 4: Position Paper on Off-Label Use of Medicines. 2018.;
  35. European Medicines Agency. Good practice guide on recording, coding , reporting

- and assessment of medication errors. Eur Med Agency. 2015.;44(October):1–42.
36. Drenska M, Naseva E, Getov I. Physician’s knowledge and experience with the off-label use of medicines. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2021.;35(1):111–6.
  37. Coyette, Catherine; Montaigne, Fabienne; Strandell H, urednik. Key figures on Europe. Publications Office of the European Union; 2015.
  38. Čizmić J, Ivančić-Kačer B. Građanskopravni aspekti primjene off-label lijekova. U: *Zbornik radova sa II simpozija s međunarodnim sudjelovanjem: “Pravni, etički i medicinski aspekti suvremenog porodništva”*. 2017. str. 31–50.
  39. Vries EGE de, Voest, N. I. Cherny EEV. When is off-label off-road? *Ann Oncol.* 2019.;30(10):1535–6.
  40. Weeks A, Faúndes A. Misoprostol in obstetrics and gynecology. *Int J Gynecol Obstet.* 2007.;99(SUPPL. 2):245–6.
  41. Kerr RS, Kumar N, Williams MJ, Cuthbert A, Aflaifel N, Haas DM, i ostali. Low-dose oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021.;2021(6).
  42. HALMED. Angusta 25 mikrograma tablete - Baza lijekova | Lijekovi .: HALMED [Internet]. 2021 [citirano 11. srpanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Angusta-25-mikrograma-tablete/14298/>
  43. HALMED. Obavijest o povlačenju serije lijeka Angusta 25 mikrograma tablete - Novosti | Novosti i edukacije .: HALMED [Internet]. 2022 [citirano 13. srpanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2022/Obavijest-o-povlacenju-serije-lijeka-Angusta-25-mikrograma-tablete/2926>
  44. Dzuba IG, Grossman D, Schreiber CA. Off-label indications for mifepristone in gynecology and obstetrics. *Contraception.* 2015.;92(3):203–5.
  45. Shen S, Yang J, Chen Y, Xie J, Huang Y, Lin W, i ostali. Off-label indications of aspirin in gynaecology and obstetrics outpatients at two Chinese tertiary care hospitals: A retrospective cross-sectional study. *BMJ Open.* 2022.;12(2).

46. Laurent P, Dussarat GV, Bonal J, Jago C, Talard P, Bouchiat C, i ostali. Low molecular weight heparins: A guide to their optimum use in pregnancy. *Drugs*. 2002.;62(3):463–77.
47. Klinika za infektivne bolesti dr. Fran Mihaljević M zdravstva R. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 ( COVID -19 ). 2022.;1–22.
48. Shanks AL, Grasch JL, Quinney SK, Haas DM. Controversies in antenatal corticosteroids. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019.;24(3):182–8.
49. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020.;2021(2).
50. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, Scheuerle AE, Cabana MD, Thorp JM, i ostali. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2020.;145(2):528-536.e1.
51. Gáspár R, Hajagos-Tóth J. Calcium channel blockers as tocolytics: Principles of their actions, adverse effects and therapeutic combinations. *Pharmaceuticals*. 2013.;6(6):689–99.
52. Slotkin TA, Seidler FJ. Terbutaline impairs the development of peripheral noradrenergic projections: Potential implications for autism spectrum disorders and pharmacotherapy of preterm labor. *Neurotoxicol Teratol*. 2013.;36(Washington DC):91–6.
53. Colvin L, Gill AW, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Off-label use of ondansetron in pregnancy in Western Australia. *Biomed Res Int*. 2013.;2013.
54. Center for Disease Control and Prevention. Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 2013.;62(RR09):1–12.

## 9. Životopis

### OBRAZOVANJE

2015. - 2021. **Medicinski fakultet Zagreb**  
2011. - 2015. **Prva gimnazija Zagreb**

### DODATNE EDUKACIJE

**Zavod za hitnu medicinu Krapinsko-zagorske županije**

2022. - Edukativne radionice Pregrada

**Hrvatsko društvo za reanimatologiju**

2022. - EPALS edukacija

**Udruga StePP**

2022. - Trauma edukacija

2019. - Trauma edukacija

**CroMSIC Zagreb**

2016. - Edukacija za mentore edukatore srednjoškolaca za projekt Pogled u sebe

**Organizacija Status:M**

2016. - Edukacijski trening za rad s mladićima na prevenciji štetnih ponašanja

**CroMSIC Zagreb**

2015. - Edukacija za mentore edukatore srednjoškolaca za projekt Pogled u sebe

### STRANI JEZICI

Engleski C1

Njemački B1 CEFR 2021.

Francuski B1 Delf 2015.

Talijanski A1

### AKTIVNOSTI I PROJEKTI

**GYRUS JOURNAL - Studentski neuroznanstveni časopis**

2019. - 2022. - Urednica studentskog časopisa

2020. - 2022. - Zamjenica glavnog urednika

**CroMSIC - Hrvatska udruga studenata medicine**

2019. - Projekt SLUŠAM TE 4

- član Organizacijskog Odbora

2017. - Projekt SLUŠAM TE 2

- član Organizacijskog Odbora

- grafički dizajner

2016. - Projekt SLUŠAM TE 1

- član Organizacijskog Odbora

- grafički dizajner

2015. - Projekt POGLED U SEBE

- edukator u srednjoj školi

- organizator predavanja na Medicinskom fakultetu

- autor i recenzent radionica

**COCHRANE HRVATSKA - Projekt prevođenja Cochrane sažetaka**

2018. - 2020. – prevoditelj

**17. TJEDAN MOZGA 2018. - Studentska sekcija za**

**neuroznanost & Hrvatski institut za istraživanje mozga,**

radionice za djecu vrtičke dobi, učenike osnovnih i srednjih šk.

- volonter edukator

**PSIHOLOGIJA U PRAKSI - Feniks - Klub studenata psihologije Hrvatskih Studija Sveučilišta u Zagrebu**

2017. - član Organizacijskog Odbora

**Udruga BoliMe**

2016. - Projekt OSJEĆAM Mentalna higijena i emocionalna pismenost mladih, radionice za srednjoškolce

- autor radionica i predavanja

- edukator u srednjim školama

- koordinator (od 2018.)

2016. - Projekt KAD TE BOLI MORAŠ REĆI Vol.1.

Javna kampanja za podizanje svijesti o važnosti mentalnog zdravlja srednjoškolce

- volonter