

Vaistų vartojimas nėštumo laikotarpiu

Prof. dr. Jolanta Gulbinovič

Receptinių vaistų vartojimas nėštumo laikotarpiu Norvegijoje

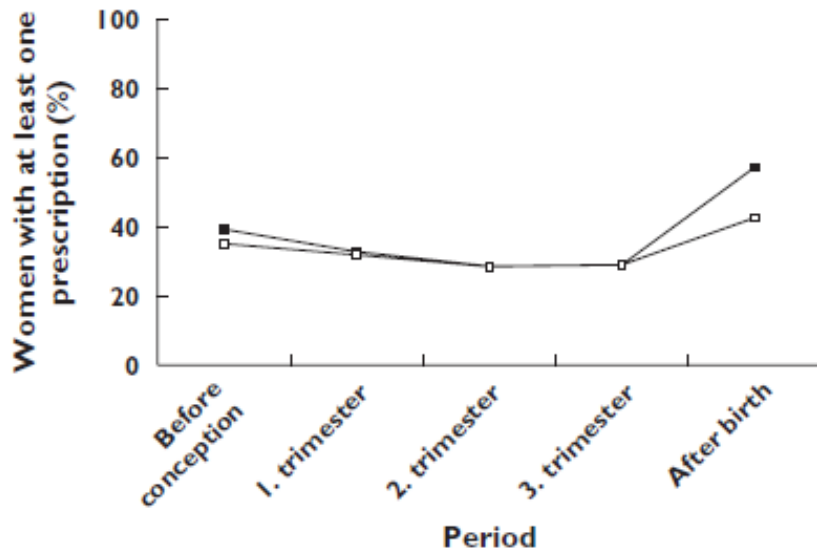


Figure 1

Percentage of mothers who had dispensed prescriptions 3 months prior to pregnancy to 3 months after pregnancy (based on $n = 106\,329$ pregnancies). (All drugs, (■); Excl. Contraceptives, (□))

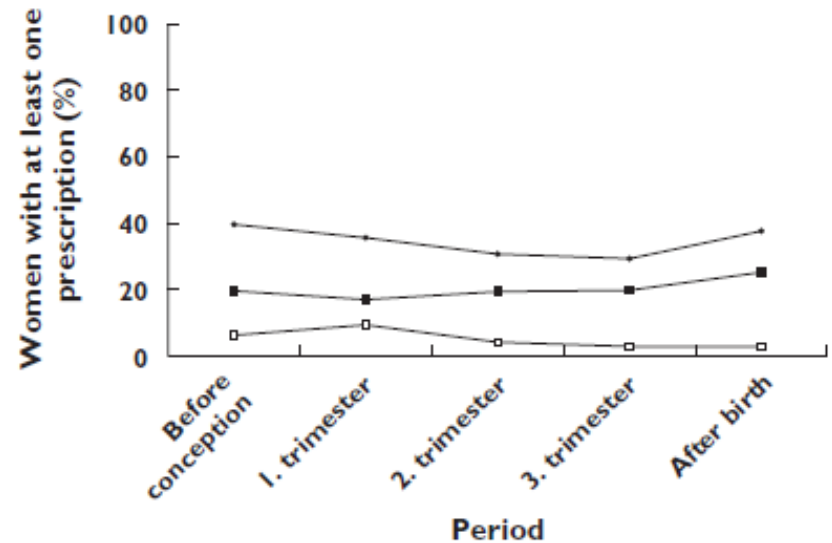


Figure 2

Percentage of women who had dispensed prescriptions for three categories of drugs, defined by Bakker *et al.* [4], from 3 months prior to pregnancy to 3 months after pregnancy (based on $n = 106\,329$ pregnancies). (Drugs for chronic conditions, (■); Drugs for occasional and short-time use, (□); Pregnancy-related drugs, (●))

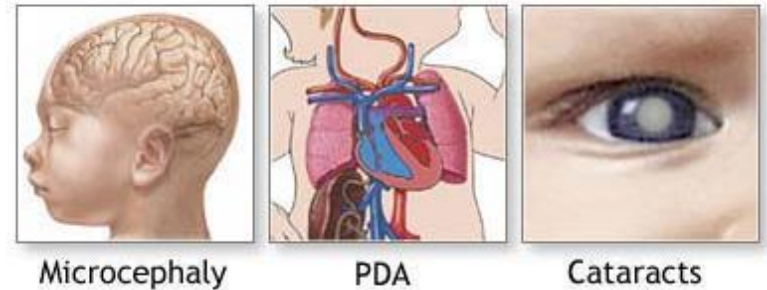
Istorinė perspektyva

- ▶ Raudonukės sukelti apsigimimai
- ▶ Talidomido katastrofa
- ▶ Bendectin (doksilamino+piridoksino) istorija
- ▶ Černobilio katastrofa

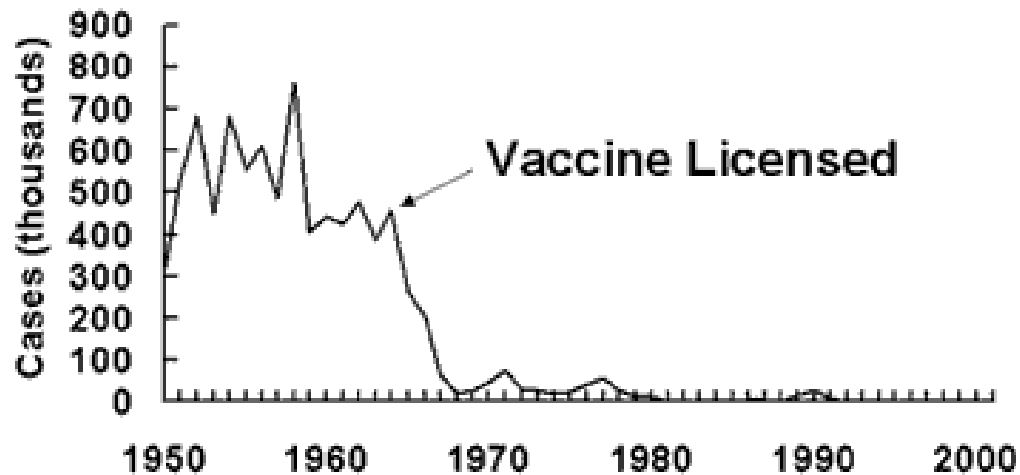
Intrauterininė raudonukė

Rubella syndrome

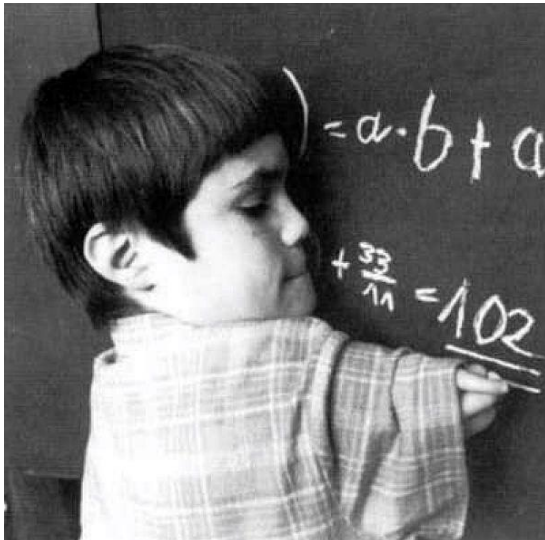
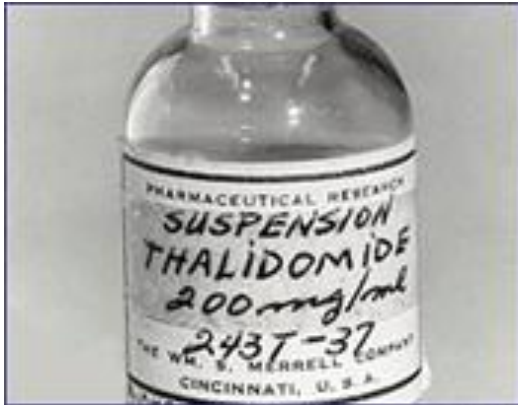
Raudonukės epidemija JAV per vienus metus sukėlė daugiau apsigimimų (Cooper, '68) negu talidomidas per visą platinimo laiką (Schardein, '93)



Measles–United States, 1950-2001



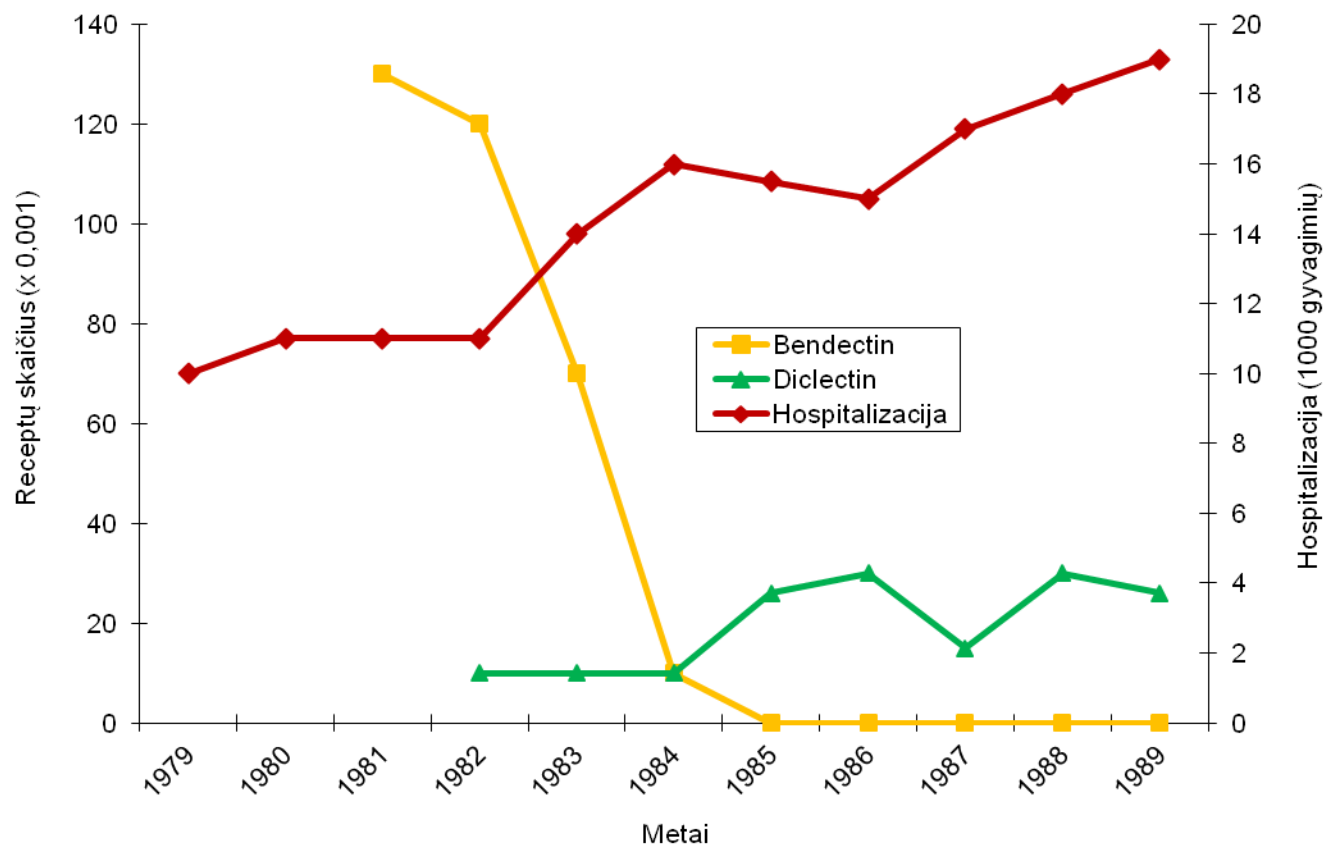
Talidomido katastrofa



1962: JAV Prezidentas John F. Kennedy apdovanoja FDA inspektore farmakologę **Frances Oldham Kelsey** už draudimą prekiuoti talidomidu JAV

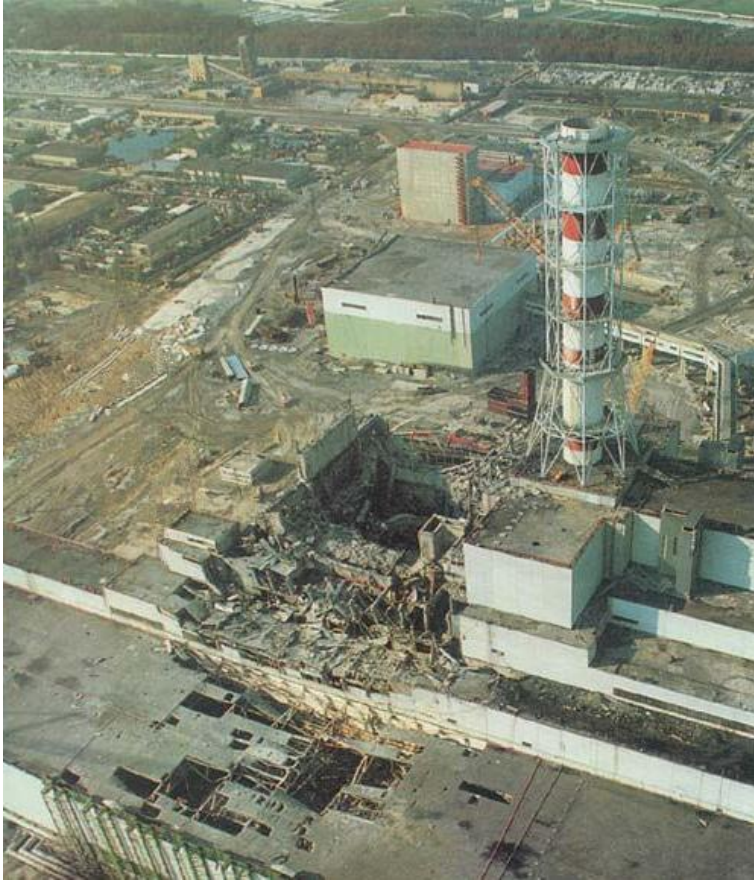


“Bendectin” istorija (doksilaminas+piridoksinas)



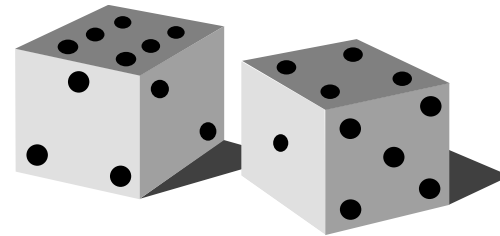
NEJM 1998;338:1128-1137

Černobylio nelaimė



- ▶ Didelio skaičiaus planuotų neštumų nutraukimas Graikijoje po katastrofos

-
- ▶ Įgimti sklaidos trūkumai (apsigimimai) – negrįžtami **funkciniai** ar **morfologiniai** defektai, pasireiškę gimstant.
 - ▶ Jų priežastys
 - ▶ genetiniai veiksniai
 - ▶ aplinkos veiksniai
 - ▶ vaistai
 - ▶ cheminės medžiagos
 - ▶ radiacija
 - ▶ patogenai
 - ▶ motinos liga
 - ▶ keli veiksniai



-
- ▶ Teratogenas – egzogeninis veiksnys, kuris gali sukelti įgimtus sklaidos trūkumus embriono ar vaisiaus raidos laikotarpiu.
 - ▶ Didieji sklaidos trūkumai (2–4% gyvagimių)
 - ▶ Mažieji sklaidos trūkumai
 - ▶ Aplinkos faktorių sukeltų sklaidos trūkumų dažnumas – 0,1–0,2% gyvagimių

Teratogenezės principai (1)

- ▶ Toksinų poveikio laikas (“tikimybės langas”)
 - ▶ kai kurie teratogenai sukelia apsigimimus veikdami tik tam tikru raidos periodu
 - ▶ Kumarino dariniai – 6–9 sav.
 - ▶ Talidomidas – 20–22 d. – ausų sklaidos defektai; 28–33 d. – galūnių sklaidos defektai
 - ▶ Karbamazepinas – 0–7 d. – nervinio vamzdelio defektai
 - ▶ po 10 sav. teratogenai nesukeliai didžiųjų sklaidos defektų, išskyrus smegenų
- ▶ Priklausomybė nuo dozės

Teratogenezės principai (2)

▶ Rūšių skirtumai

- ▶ Ksenobiotikai skirtingai veikia įvairių rūšių gyvūnus
 - ▶ Kumarinai teratogeniški tik žmogui
 - ▶ Aspirinas teratogeniškas daugeliui gyvūnų rūšių, bet ne žmogui
- ▶ Skirtingų rūšių gyvūnams apsigimimai gali būti skirtingi

Kriterijai teratogeniškumui įvertinti (pagal Shepard)

1. Patvirtintas agento poveikis kritiniu periodu (gydytojo paskyrimas, receptas, kiti duomenys)
2. 2 ar daugiau kokybiškų epidemiologinių tyrimų atitinkami radiniai
3. Tikslus ir nuoseklus klinikinio atvejo aprašymas (specifinis defektas ar sindromas)
4. Retas aplinkos poveikis susijęs su retais defektais (pvz., geriamieji antikoagulantai ir nosies hipoplazija; metimazolis ir skalpo defektai)
5. Teratogeniškumas gyvūnams yra svarbus, bet ne esminis
6. Asociacija turi turėti biologinę prasmę
7. Patvirtinimas eksperimentais, kad agentas veikia nepakitusia būkle. Svarbi informacija apsisaugojimui

-
- ▶ Prieš įdiegiant į rinką, niekada neatliekami vaistų tyrimai su nėščiosiomis, kad būtų įvertintas preparato poveikis vaisiui
 - ▶ Todėl daugelio vaistų nerekomenduojama vartoti nėštumo laikotarpiu
 - ▶ Arba nurodoma “Nėščiosioms vartoti nerekomenduojama, nebent laukiama nauda motinai viršija galimą žalą vaisiui”

Nėštumo kalendorius

Gestacinis amžius (savaitės)	Embriono amžius (dienos po pastojimo)	Išgyvenusiųjų dalis, %	Tikimybė išgyventi iki gimimo, %
2	0–6	100	50
4	7–13		
5	14–20	71	70
6–7	21–35	57–63	79–88
8–9	36–49	55	90
10	50–56	51	98
34–40		50	

Avery's Drug Treatment 1997

Embriono ir vaisiaus raida

- ▶ Blastogenezė (0–2 sav. “viskas arba nieko”)
- ▶ Embriogenezė (3–8 sav. – greitas visų organų vystymasis. Šiuo periodu embrionas yra jautriausias teratogenų poveikiui)
- ▶ Fetogenezė (nuo 9 sav. – greitas organų augimas ir diferenciacija)

Embriono ir vaisiaus farmakokinetika

- ▶ **Vaisiaus vaistų pasiskirstymas**
 - ▶ daugiau vandens, mažiau riebalų – didesnis hidrofiliųjų medžiagų pasiskirstymo tūris
- ▶ **Embriono ir vaisiaus vaistų metabolizmas**
 - ▶ gali metabolizuoti ksenobiotikus bet kokioje vystymosi fazėje
 - ▶ hepatinis metabolizmas prasideda 7–8 sav.
 - ▶ vyksta ir I, ir II fazė
 - ▶ citochromo P450 fermentų koncentracija 11–18 sav. tampa panaši kaip suaugusiųjų – mažesnis aktyvumas
 - ▶ gliukuronizacija nepakankama, konjugacija su sulfatu – gera

Būdai identifikuoti vaistą kaip teratogeną

- ▶ Gyvūnų modeliai
- ▶ Atvejų aprašymai (pagrindas įtarti)
- ▶ Atvejo kontrolės tyrimai
- ▶ Kohortų tyrimai
- ▶ Registrai
- ▶ Intervenciniai tyrimai (folio rūgštis ir nervinio vamzdelio defektai)
- ▶ Meta–analizės

ORIGINAL ARTICLE

Major Congenital Malformations after First-Trimester Exposure to ACE Inhibitors

William O. Cooper, M.D., M.P.H., Sonia Hernandez-Diaz, M.D., Dr.P.H.,
Patrick G. Arbogast, Ph.D., Judith A. Dudley, B.S., Shannon Dyer, B.S.,
Patricia S. Gideon, R.N., Kathi Hall, B.S., and Wayne A. Ray, Ph.D.

N Engl J Med 2006;354:2443-51.

Table 2. Risk of Major Congenital Malformations among Study Infants According to Fetal Exposure to Antihypertensive Medications during the First Trimester Alone.*

Variable	ACE Inhibitor (N=209)	Other Antihypertensive Medication (N=202)	No Antihypertensive Medication (N=29,096)†
<u>Any congenital malformation</u>			
No. of infants	18	4	834
Percentage of births	7.12	1.73	2.63
Risk ratio	2.71	0.66	1
95% confidence interval	1.72–4.27	0.25–1.75	Reference
<u>Cardiovascular malformation</u>			
No. of infants	9	2	294
Percentage of births	2.90	0.70	0.78
Risk ratio	3.72	0.89	1
95% confidence interval	1.89–7.30	0.22–3.59	Reference
<u>Central nervous system malformation</u>			
No. of infants	3	0	80
Percentage of births	1.46	0	0.33
Risk ratio	4.39	—	1
95% confidence interval	1.37–14.02	—	Reference
<u>Other malformations</u>			
No. of infants	6	2	469
Percentage of births	2.71	0.95	1.55
Risk ratio	1.75	0.62	1
95% confidence interval	0.79–3.89	0.15–2.45	Reference

* Infants could have both cardiovascular and central nervous system malformations and be included in these groups; the other malformations group included only infants without cardiovascular or central nervous system malformations. The proportions and risk ratios are adjusted for potential confounders. Models include maternal age, race, presence or absence of a chronic illness, rural or urban residence, and income quartile and the year of the child's birth. The estimation accounts for clustering due to a woman with either multiple pregnancies during the study period or a multiple-gestation pregnancy.

† Infants in this group had no fetal exposure to antihypertensive medications.

As indications for ACE inhibitors have expanded,^{2,34} their use among women of childbearing age has increased. Data from the National Ambulatory Medical Care Survey show that between 1995 and 2002 the use of ACE inhibitors in female patients 15 through 44 years of age increased by 83 percent (from 2.4 percent to 4.4 percent).³⁵ This increase in use is likely to result in an increase in first-trimester fetal exposures. Our data suggest that such exposures cannot be considered safe and should be avoided.

4.3 Contra-indications

- Hypersensitivity to the ACE inhibitor prescribed or any other ACE inhibitor.
- History of angioneurotic oedema associated with previous ACE inhibitor therapy
- Hereditary/idiopathic angioneurotic oedema
- Pregnancy
- Lactation period.

4.6 Pregnancy and lactation

Appropriate and well-controlled studies have not been done in humans. ACE inhibitors cross the placenta and can cause foetal and neonatal morbidity and mortality when administered to pregnant women.

Foetal exposure to ACE inhibitors during the second and third trimesters has been associated with neonatal hypotension, renal failure, face or skull deformities and/or death. Maternal oligohydramnios has also been reported reflecting decreasing renal function in the foetus. Limb contractures, craniofacial deformities, hypoplastic lung development and intrauterine growth retardation have been reported in association with oligohydramnios. Infants exposed *in utero* to ACE inhibitors should be closely observed for hypotension, oliguria and hyperkalemia. Oliguria should be treated with support of blood pressure and renal perfusion.

Intrauterine growth retardation, prematurity, patent ductus arteriosus and foetal death have also been reported but it is not clear whether they are related to the ACE inhibition or the underlying maternal disease.

It is not known whether exposure limited to the first trimester can adversely affect foetal outcome. Women who become pregnant while receiving an ACE inhibitor should be informed of the potential hazard to the foetus.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Cardace nerekomenduojama vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą (žr. 4.4 skyrių) ir negalima vartoti antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą (žr. 4.3 skyrių).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmąjį nėštumo trimestrą vartojamų AKF inhibitorių teratogeninio poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AKF inhibitoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AKF inhibitorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jeigu reikia, skirti kitoki tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antrąjį arba trečiąjį nėštumo trimestrą vartojami AKF inhibitoriai ir (arba) angiotenzino II receptorių blokatoriai (AIIRB) sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių „Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys“). Jeigu moteris antrąjį arba trečiąjį nėštumo trimestrą vartojo AKF inhibitorių, rekomenduojama ultragarsu stebėti vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę. Reikia atidžiai stebėti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AKF inhibitorių, nepasireiškia hipotenzija, oligurija ir hiperkalemija (taip pat žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

SSRI nėštumo laikotarpiu ir teratogeninis poveikis

Objective To investigate any association between selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) taken during pregnancy and congenital major malformations.
Design Population based cohort study.
Participants 493 113 children born in Denmark, 1996-2003.

Conclusion There is an increased prevalence of septal heart defects among children whose mothers were prescribed an SSRI in early pregnancy, particularly sertraline and citalopram. The largest association was found for children of women who redeemed prescriptions for more than one type of SSRI.

Table 2 | Odds ratios for malformations according to two or more prescriptions for individual selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)*

	No of unexposed infants (n=493 113)	Fluoxetine (n=348)		Citalopram (n=460)		Paroxetine (n=299)		Sertraline (n=259)		More than one type of SSRI (n=193)	
		No of infants	OR† (95% CI)	No of infants	OR† (95% CI)	No of infants	OR† (95% CI)	No of infants	OR† (95% CI)	No of infants	OR† (95% CI)
Birth defects											
Minor malformations	7373	4	0.62 (0.20 to 1.93)	7	0.79 (0.33 to 1.91)	6	1.43 (0.64 to 3.22)	3	0.76 (0.24 to 2.37)	4	1.08 (0.34 to 3.38)
Major malformations	15 518	11	1.00 (0.53 to 1.88)	17	1.07 (0.63 to 1.83)	15	1.41 (0.79 to 2.51)	12	1.51 (0.84 to 2.69)	10	1.62 (0.83 to 3.16)
Cardiac malformations	3988	2	0.77 (0.19 to 3.11)	6	1.75 (0.78 to 3.93)	3	0.88 (0.22 to 3.55)	5	2.36 (0.97 to 5.72)	5	3.42 (1.40 to 8.34)
Septal heart defects	2315	2	1.34 (0.33 to 5.41)	5	2.52 (1.04 to 6.10)	1	0.76 (0.11 to 5.43)	4	3.25 (1.21 to 8.75)	4	4.70 (1.74 to 12.7)
Non-cardiac malformations	11 530	9	1.08 (0.54 to 2.19)	11	0.83 (0.41 to 1.67)	12	1.59 (0.85 to 2.99)	7	1.18 (0.56 to 2.50)	5	0.95 (0.35 to 2.57)

*Four women used fluvoxamine only with no recorded malformations.

†Adjusted for age, calendar year, income, marriage status, tobacco smoking.

BMJ 2009;339:b3569

Nongenital Malformations Following Exposure to Progestational Drugs: The Last Chapter of an Erroneous Allegation

Robert L. Brent*

Research Department, Alfred I. duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware

Received 31 August 2004; Revised 17 May 2005; Accepted 1 June 2005

Progestagenų “nekaltumo įrodymo”

1930-1960	Lytiniai hormonai plačiai vartojami; feminizacija, maskulinizacija
1967-1976	Atvejo kontrolės tyrimai: negenitaliniai sklaidos trūkumai: įgimti širdies defektai, nervinio vamzdelio defektai, galūnių defektai, VACTERL (vertebral, anal, cardiac, T-E fistula, renal, rib, limbs) asociacija (trūkumas - neužtikrintumas dėl vaistų vartojimo)
1977	Intervencijų ir vertinimo laikas. Gana prieštaringų tyrimų publikacijos. Remiantis kai kuriais tyrimais FDA įtraukė į progestinų ir kontraceptikų informacinį lapelį įspėjimą apie dažnesnius širdies ir galūnių sklaidos trūkumus
1977-1987	Atliekama daug epidemiologinių tyrimų (dauguma didelių kohortų tyrimų). Dauguma jų nepatvirtina ryšio tarp hormonų ir apsigimimų. Prospektyviniai tyrimai. Anksčiau gautų duomenų analizė. Ryšys nepatvirtintas
1988	FDA pašalino įspėjimą iš geriamųjų kontraceptikų informacinio lapelio apie galima ryšį su apsigimimais
1988-1999	Praėjo dar 11 metų, kol įspėjimas apie negenitalinius sklaidos defektus buvo pašalintas iš visų progestagenų informacinių lapelių

Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology 73:906–918 (2005)

Secular trend analysis

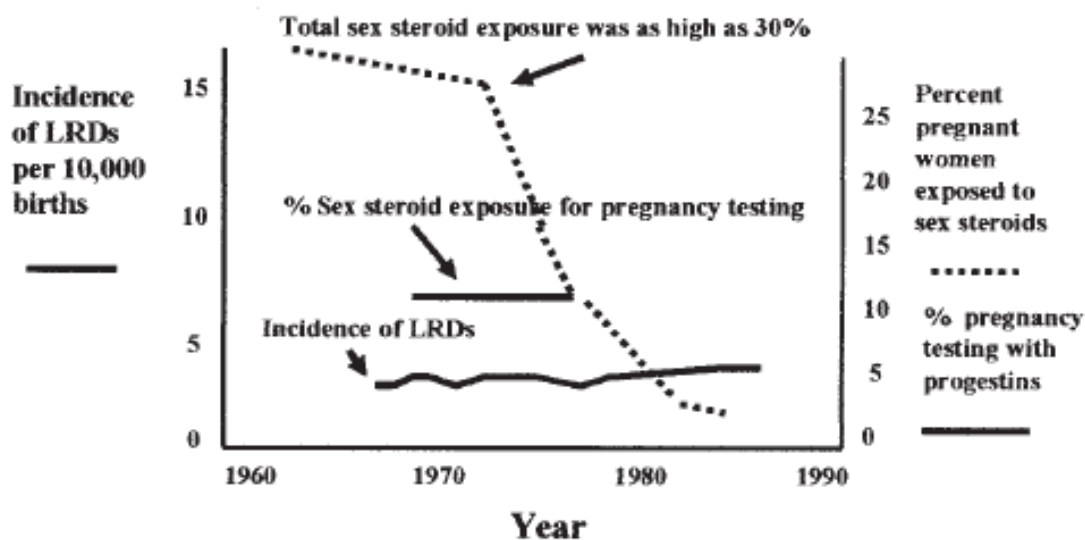


Figure 1. The graph contains 3 sets of data. The first pertains to the incidence of LRDs during the 1970s and 1980s. The second set describes the extent of the use of sex steroids during the 1970s and 1980s. The third set describes the use of progestins (primarily medroxyprogesterone) as a pregnancy test prior to the development of immunological pregnancy tests. Although the incidence of LRDs increased only slightly during this period, there was a dramatic drop in the exposure of pregnant women to sex steroids following the FDA warning in 1977. Because a substantial percentage of pregnant women received progestins, secular trends in the malformations and exposures do not support an association between progestin exposure and the occurrence of LRDs.

The epidemiologic analyses, animal studies, and basic science principles have been reviewed, and it is obvious that clinically utilized progestational drugs do not cause nongenital malformations (i.e., LRDs and CHDs). *Birth Defects Research (Part A)* 73:906–918, 2005.

Vaistai – žmogaus teratogenai (1)

Vaistas	Teratogeninis poveikis
Aminopteras, metotreksatas	CNS ir galūnių sklaidos trūkumai
AKF inhibitoriai	Ilgalaikis naujagimių inkstų nepakankamumas, sutrikęs kaukolės kaulėjimas, inkstų kanalėlių disgenėzė
Anticholinerginiai vaistai	Naujagimių mekonijinis ileusas
Antitirodiniai vaistai	Vaisiaus ir naujagimio gūžys ir hipotirozė, <i>aplasia cutis</i> (metamizolis)
Karbamazepinas	Nervinio vamzdelio defektai
Ciklofosfamidai	CNS sklaidos defektai, antriniai navikai
Danazolis ir kiti androgenai	Moteriško vaisiaus maskulinizacija
Dietilstilbestrolis	Makšties karcinoma ir kiti urogenitalinės sistemos defektai
Hipoglikeminiai vaistai	Naujagimio hipoglikemija
Litis	Ebstein sindromas
Mizoprostolis	Möbius sindromas

Koern g. et al. NEJM 1998

Möbius sindromas

- ▶ Subtotal absence of the phalanges (preservation of the hypoplastic thumbs and hypoplastic 5th fingers, respectively) in a patient with oromandibular-limb hypogenesis syndrome. Also note the esotropia, due to bilateral sixth nerve palsies.



Vaistai – žmogaus teratogenai (2)

Vaistas	Teratogeninis poveikis
Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo	Arterinio latako konstrikcija, nekrotizuojantis enterokolitas
Parametadionas	Veido ir CNS defektai
Fenitoinas	Augimo retardacija, CNS defektai
Psichotropiniai vaistai (barbitūratai, opioidai, benzodiazepinai)	Naujagimio abstinencijos sindromas, kai vaisto vartojama vėlyvuojų nėštumo laikotapiu
Sisteminiai retinoidai (izotretinoinas ir etretinatas)	CNS, kraniofacialiniai, kardiovaskuliniai ir kt. defektai
Tetraciklinas	Dantų ir kaulų anomalijos
Talidomidas	Fokomelija, vidaus organų defektai
Trimetadionas	Veido ir CNS anomalijos
Valproinė rūgštis	Nervinio vamzdelio defektai, kiti apsigimimai, autizmo spektro sutrikimai, psichinės raidos sutrikimai, DSHS
Varfarinas	Skeleto ir CNS defektai, Dandy–Walker sindromas

Koern g. et al. NEJM 1998

Vaistai, kurių teratogeniškumas buvo paneigtas

Vaistas	Pirminis rizikos įrodymas	Vėlesnis saugumo įrodymas
Diazepamas*	“Kiškio lūpa”, “vilko gomurys”	Rizika nepadidėja didelių grupių ir atvejo kontrolės tyrimų metu
Geriamieji hormoniniai kontraceptikai	Įgimti stuburo, išangės, širdies, trachėjos, stemplės, inkstų ir galūnių defektai; pseudohermafroditizmas	Dvi meta-analizės neatskleidė jokio ryšio tarp geriamųjų kontraceptikų vartojimo I trimestru ir apsigimimų bei išorinių lytinių organų defektų
Spermicidai	Galūnių defektai, navikai, Down sindromas, hipospadija	Meta-analizės neatskleidė padidėjusios rizikos
Salicilatai	Nesuaugęs gomurys ir įgimta širdies liga	Didelių grupių tyrimų metu rizika nepadidėjo
Bendectin	Širdies ir galūnių defektai	Dvi meta-analizės neatskleidė padidėjusios rizikos

*Diazepamas vartojamas prieš gimdymą, gali sukelti vaisiaus abstinenciją ir kardiovaskulinį nestabilumą

Koern g. et al. NEJM 1998

Rizikos kategorija A

Rizikos kategorija	FDA (<i>Food and Drug Administration</i>) klasifikacija	ADEC (<i>Australian Drug Evaluation Committee</i>) klasifikacija	FASS (<i>Swedish Catalogue of Approved Drugs</i>) klasifikacija
A	Kontroliuojami moterų tyrimai neatskleidė vaisto pavojingumo 1-uoju nėštumo periodu (nėra duomenų apie riziką kitais periodais) ir vaisiaus pažeidimo galimybė labai maža	Vaistą vartojo daug nėščių ir vaisingo amžiaus moterų be padidėjusios apsigimimų ar kito tiesioginio ar netiesioginio neigiamo poveikio vaisiui rizikos	Vaistai, kuriuos vartojo daug nėščių ar vaisingo amžiaus moterų be pastebėto reprodukcinio proceso sutrikimo, pvz., be padidėjusios apsigimimų ar kito tiesioginio ar netiesioginio neigiamo poveikio vaisiui rizikos. Šiai kategorijai priklauso vaistai, kurie buvo vartoti daug metų, kuriuos vartojo daug nėščių ir vaisingo amžiaus moterų, ir atlikti tinkami retrospektyviniai nėščiųjų, vartojusių vaistus, tyrimai

Rizikos kategorija B

Rizikos kategorija	FDA (<i>Food and Drug Administration</i>) klasifikacija	ADEC (<i>Australian Drug Evaluation Committee</i>) klasifikacija	FASS (<i>Swedish Catalogue of Approved Drugs</i>) klasifikacija
B	<p>Gyvūnų reprodukcijos tyrimai neatskleidė rizikos vaisiui, tačiau nėra kontroliuojamų nėščiųjų moterų tyrimų, arba gyvūnų reprodukcijos tyrimų metu stebėtas nepageidaujamas poveikis (kitoks negu sumažėjęs vaisingumas), kuris nepasitvirtino kontroliuojamų moterų tyrimų metu (ir neįrodyta rizika vėlesniais trimestrais)</p>	<p>Vaistai, kuriuos vartojo tik nedaug nėščių ir vaisingo amžiaus moterų be dažnesnių apsigimimų ir tiesioginio bei netiesioginio neigiamo poveikio.</p> <p>Patirties gydant žmones šiuo vaistu yra mažai, pagal turimus toksikologinių tyrimų duomenis – priklauso vienai iš šių grupių:</p> <p>B1 – Gyvūnų tyrimai neįrodė dažnesnio vaisių pažeidimo.</p> <p>B2 – Gyvūnų tyrimai yra neadekvatūs arba jų nėra, tačiau turimi duomenys neįrodo dažnesnio vaisiaus pažeidimo, reikšmė žmogui nežinoma.</p> <p>B3 – Gyvūnų tyrimai rodo dažnesnį vaisiaus pažeidimą, reikšmė žmogui nežinoma</p>	<p>Vaistai, kuriuos vartojo tik nedaug nėščių ir vaisingo amžiaus moterų be dažnesnių apsigimimų ir tiesioginio bei netiesioginio neigiamo poveikio. Patirties gydant žmones šiuo vaistu yra mažai, turimi reprodukcijos tyrimų duomenys leidžia priskirti vienai iš šių grupių:</p> <p>B1 – Reprodukcinio toksiškumo tyrimai neatskleidė dažnesnio vaisiaus pažeidimo ir neigiamo poveikio repr. Funkcijai.</p> <p>B2 – Reprodukcinio toksiškumo tyrimai yra neadekvatūs arba jų nėra, tačiau turimi duomenys nerodo dažnesnio vaisiaus pažeidimo ir neigiamo poveikio reprodukcija.</p> <p>B3 – reprodukcijos toksiškumo tyrimai parodė dažnesnį žalingą poveikį vaisiui ir reprodukcija, tačiau reikšmė žmogui nežinoma.</p> <p>2017-10-09</p>

Rizikos kategorija C

Rizikos kategorija	FDA (<i>Food and Drug Administration</i>) klasifikacija	ADEC (<i>Australian Drug Evaluation Committee</i>) klasifikacija	FASS (<i>Swedish Catalogue of Approved Drugs</i>) klasifikacija
C	Gyvūnų tyrimai atskleidė neigiamą poveikį vaisiui (teratogeninį ar embriocidinį, ar kt.), nėra kontroliuojamų moterų tyrimų arba gyvūnų ir moterų tyrimai neprieinami. Vaistą skirti tik tada, kai laukiama nauda viršija galimą žalą vaisiui.	Vaistai, kurie dėl savo farmakologinio poveikio sukelia arba gali sukelti žalingą poveikį vaisiui ar naujagimiui, nesukeldami apsigimimų. Šie reiškiniai gali būti grįžtami.	Vaistai, kurie dėl savo farmakologinio poveikio sukelia arba gali sukelti žalingą poveikį reprodukcijai, vaisiui, nebūdami teratogenais. Jei eksperimentai su gyvūnais rodo padidėjusį vaisiaus ar reprodukcijos pažeidimų dažnį ir nežinoma, ar tai nereikšminga žmogui, tai tinka šios kategorijos vaistams.

Rizikos kategorija D

Rizikos kategorija	FDA (<i>Food and Drug Administration</i>) klasifikacija	ADEC (<i>Australian Drug Evaluation Committee</i>) klasifikacija	FASS (<i>Swedish Catalogue of Approved Drugs</i>) klasifikacija
D	Yra įrodymų apie riziką žmogaus vaisiui, tačiau skyrimą nėščiajai galima pateisinti nežiūrint rizikos (pvz., vaistas reikalingas gyvybei gelbėti ar sunkiai ligai gydyti, kai nėra saugesnės alternatyvos)	Vaistai, dėl kurių dažniau būna žmogaus vaisiaus raidos sutrikimų ar negrįžtamų pažeidimų. Šie vaistai taip pat gali sukelti neigiamą nepageidaujamą poveikį.	Vaistai, dėl kurių dažniau būna žmogaus vaisiaus raidos sutrikimų ar nuolatinių pažeidimų, ar kurios (dėl toksiškumo reprodukcijai) galima įtarti tokiu poveikiu.

Rizikos kategorija X

Rizikos kategorija	FDA (<i>Food and Drug Administration</i>) klasifikacija	ADEC (<i>Australian Drug Evaluation Committee</i>) klasifikacija	FASS (<i>Swedish Catalogue of Approved Drugs</i>) klasifikacija
X	Gyvūnų ir žmonių tyrimai įrodė vaisiaus pažeidimą arba yra akivaizdi rizika vaisiui (atsižvelgiant į patirtį) arba abu; ir vaisto žalos rizika viršija laukiamą naudą. Vaistai kontraindikuotini nėščioms ir ketinančioms pastoti moterims.	Vaistų, kurių rizika sukelti nuolatinį vaisiaus pažeidimą yra labai didelė, negalima skirti nėščioms (ar galimai nėščioms) moterims	

Addis A. et al. Drug Safety 2000

X kategorijai priskirti vaistai pagal FDA

Vaistas	Klasifikacijos sistema			Saugumo ir rizikos nėštumo periodu įrodymai
	FDA	ADEC	FASS	
Estradiolis	X	B1	B2	Yra duomenų apie teratogeniškumą gyvūnams; apie teratogeninį poveikį žmogui duomenų nėra
Geriamieji kontraceptikai	X	B3	B3	Yra duomenų apie šių vaistų ryšį su apsigimimais (lytinių organų pokyčiais); 2 meta-analizės ryšio neatskleidė
Klomifenas	X	B3	B3	Nėra duomenų apie dažnesnius apsigimimus
Triazolamas	X	C	C	Nėra tyrimų. Meta-analizė neatskleidė padidėjusios apsigimimo rizikos, vartojant benzodiazepinus I trimestru
Misoprostolis	X	X	C	Aprašyta atvejų ir atvejo-kontrolės tyrimai rodo padidėjusią Moebius sindromo riziką, pavartojus vaistą abortui sukelti
Nortisteronas	X	D	D	Teratogeniškas gyvūnams. Vartojant vaistą nėštumo laikotarpiu, stebėta moteriškos lyties vaisiaus maskulinizacija
Etretinatas	X	X	D	Stiprus gyvūnų teratogenas. Atrąšyti atvejai ir atvejų serijos, siejančios vaistą su CNS, kraniofacialiniais, širdies ir kt. defektais
Danazolis	X	D	D	Aprašyta atvejų ir retrospektyviniai tyrimai siejantys vaistą su pseudohermafroditizmu.

Addis A. et al. Drug Safety 2000

Vaistų klasifikacija pagal rizikos kategoriją

Rizikos kategorija	Vaistų skaičius (%)		
	FDA klasifikacija	ADEC klasifikacija	FASS klasifikacija
A	27 (4)	122 (27)	114 (22)
B	148 (23)		
B1		33 (8)	59 (11)
B2		84 (19)	64 (12)
B3		51 (11)	60 (12)
C	291 (45)	106 (24)	160 (30)
D	143 (22)	45 (10)	70 (13)
X	36 (6)	5 (1)	
Viso	645	446	527

Addis A. et al. Drug Safety 2000

Tų pačių vaistų klasifikacija pagal rizikos kategoriją

Rizikos kategorija	Vaistų skaičius (%)		
	FDA klasifikacija	ADEC klasifikacija	FASS klasifikacija
A	6 (3)	50 (21)	59 (25)
B	62 (26)		
B1		18 (8)	19 (8)
B2		31 (13)	26 (11)
B3		22 (9)	20 (8)
C	115 (49)	84 (36)	85 (36)
D	45 (19)	29 (12)	27 (11)
X	8 (3)	2 (1)	
Viso	236	236	236

Addis A. et al. Drug Safety 2000

Skirtingoms rizikos kategorijoms priskirti vaistai

Rizikos kategorija	FDA	ADEC	FASS
A	Retinolis, nikotino rūgštis, kalcitriolis	Efedrinas, metildopa, teofilinas, bromokriptinas, salbutamolis, izoniazidas, metoklopramidas	Efedrinas, metildopa, teofilinas, bromokriptinas, salbutamolis, izoniazidas, fenilefrinas, spironolaktonas
B	NVNU (NSAID), metoklopramidas	Nikotino rūgštis (B1), kalcitriolis (B1), fenilefrinas (B2), grizeofulvinas (B3), spironolaktonas (B3)	Nikotino rūgštis (B2), kalcitriolis (B2), chlorichinas (B3), meprobamatas (B3)
C	Efedrinas, metildopa, teofilinas, bromokriptinas, salbutamolis, aminoglikozidai, dakarbazinas, chlorochinas, izoniazidas, grizeofulvinas, fenilefrinas	NVNU (NSAID), meprobamatas	NVNU (NSAID), metoklopramidas
D	Meprobamatas, spironolaktonas	Retinolis, aminoglikozidai, dakarbazinas, chlorichinas	Retinolis, aminoglikozidai, dakarbazinas, grizeofulvinas

Rizikos vertinimas ir vartojimo rekomendacijos – EVA (Europos vaistų agentūra)

	Non clinical data	
	Effects detected *	No effects detected
Human data	Conclusion from integration <i>Labelling</i> <i>(see appendix 3)</i>	Conclusion from integration <i>Labelling</i> <i>(see appendix 3)</i>
Demonstrated human teratogenicity (or fetotoxicity)	Proven risk in humans <i>Labelling [1]</i> <i>See also decision scheme on</i> <i>Contraindication</i>	Proven risk in humans <i>Labelling [1]</i> <i>See also decision scheme on</i> <i>Contraindication</i>
Supposed or suspected human teratogenicity (or fetotoxicity)	Strong suspicion of risk in humans <i>Labelling [2]</i>	Risk is possible in humans <i>Labelling [3]</i>
None or less than 300 prospective exposed pregnancies with known outcome in the 1st trimester and no increased rate of malformation identified	Risk is possible in humans, not confirmed <i>Labelling [4]</i>	Malformative risk unlikely in humans, but low evidence <i>Labelling [5]</i>
At least 300 prospective exposed pregnancies with known outcome in the 1st trimester and no increased rate of malformation identified	Malformative risk unlikely in humans, but low evidence <i>Labelling [6]</i>	Malformative risk unlikely in humans with moderate to substantial evidence <i>Labelling [7]</i>
At least 1000 prospective exposed pregnancies with known outcome in the 1st trimester and no increased rate of malformation identified	Malformative risk unlikely in humans with strong evidence <i>Labelling [8]</i>	Malformative risk unlikely in humans with strong evidence <i>Labelling [8]</i>

* Insufficient data are considered as effects detected

-
- ▶ *[1]* <[tariama, kad] <[veiklioji medžiaga], vartojama nėštumo metu, sukelia sunkių apsigimimų.

{Sugalvotas pavadinimas} negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių)
[tik kai kontraindikacija absoliuti].>

[ir prireikus] <Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu <(ir paskui bent {skaičius} <savaite} <savaites} <savaičių}).>>

- ▶ *[2]* <[Veiklioji medžiaga] sukelia kenksmingą farmakologinį poveikį nėštumo eigai ir (arba) vaisiui (naujagimiui).>

<[Sugalvotas pavadinimas] nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.> *[nurodyti konkrečiai]*



Drugs

Share Email this page Print this page Change Font Size

Home > Drugs > Development & Approval Process (Drugs) > Development Resources

Development & Approval Process (Drugs)

Development Resources

Pregnancy and Lactation Labeling

Summary of Proposed Rule on Pregnancy and Lactation Labeling

Under FDA’s proposed rule, the labeling would contain two subsections: one on pregnancy and one on lactation. The “Labor and Delivery” subsection would be eliminated because information on labor and delivery is included in the proposed “Pregnancy” subsection.

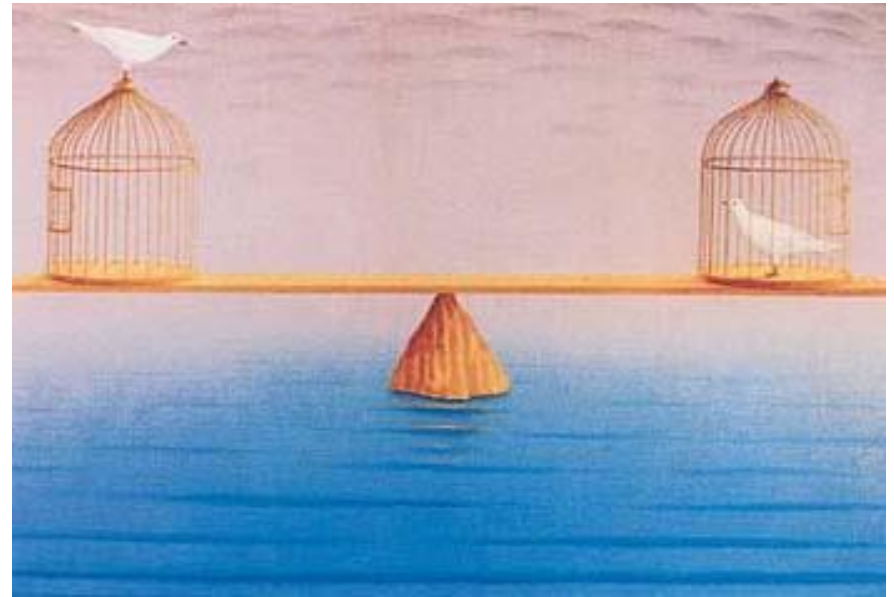
Current pregnancy labeling uses five categories—A, B, C, D, and X. The categories may mislead healthcare providers (and the women they counsel) to believe that risk increases from category A to B to C to D to X. In fact, that is not the case, because Categories C, D, and X are based not just on risk, but risk weighed against benefit. That means that a drug in categories C or D may pose risks similar to a drug in Category X. In addition, the categories do not always distinguish between risks based on human versus animal data findings or between differences in frequency, severity, and type of fetal developmental toxicities.

The proposed rule would remove the categories from the labeling of all drug products.

Both the pregnancy and lactation subsections would have three principal components: a risk summary, clinical considerations, and a data section. These are discussed in more detail below.

Vaistų skyrimo nėščiosioms principai

- ▶ Naudos ir žalos santykis
- ▶ Svarstymas prieš ketinant pastoti
- ▶ Svarstymas neplanuotai pastojus
- ▶ Retrospektyvinis teratogeno vaidmens įvertinimas
- ▶ Informuotas pasirinkimas



- ▶ Nėštumo laikotarpiu motina ir vaisius sudaro vieningą sistemą. Todėl motinos gera savijauta yra būtina sąlyga optimaliam abiejų vienetų funkcionavimui ir raidai. Todėl, jei reikia, būtina motiną tinkamai gydyti saugojant vaisių.

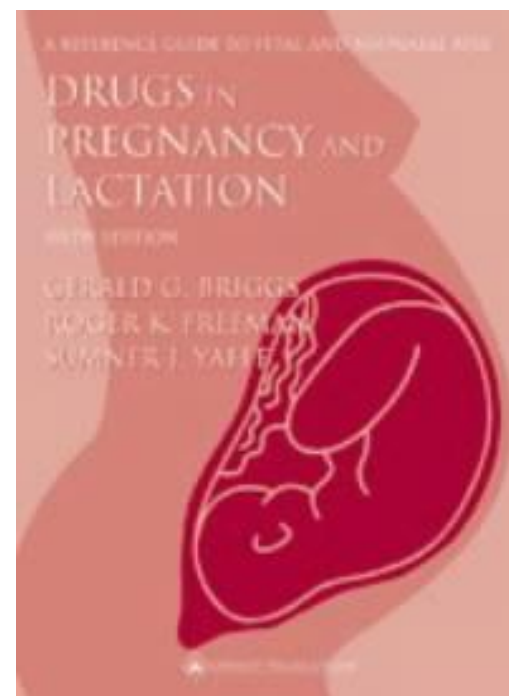
Public Hearing: Valproate



<https://youtu.be/CzeJSzkrygM>

Informacijos šaltiniai

- ▶ <http://www.motherisk.org>
- ▶ <http://www.otispregnancy.org>
- ▶ <http://cerhr.niehs.nih.gov>



▶ Žindymas ir vaistų vartojimas

Rizikos vertinimas

- ▶ **Vaisto ekskrecija į piena**
 - ▶ vaisto savybės (jungimasis su plazmos baltymais, jonizacija, lipofiliškumas, molekulinė masė)
 - ▶ kinetika motinos organizme
 - ▶ vaisto koncentracijos piene ir plazmoje santykis
- ▶ **Ekspozicijos laipsnis**

-
- ▶ Vaistas yra saugus, kai kūdikis su pienu gauna ne daugiau kaip 10% terapinės dozės arba ekspozicijos indeksas yra $<10\%$
 - ▶ Išimtis – G6FD trūkumas

Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother

Gideon Koren, James Cairns, David Chitayat, Andrea Gaedigk, Steven J Leeder

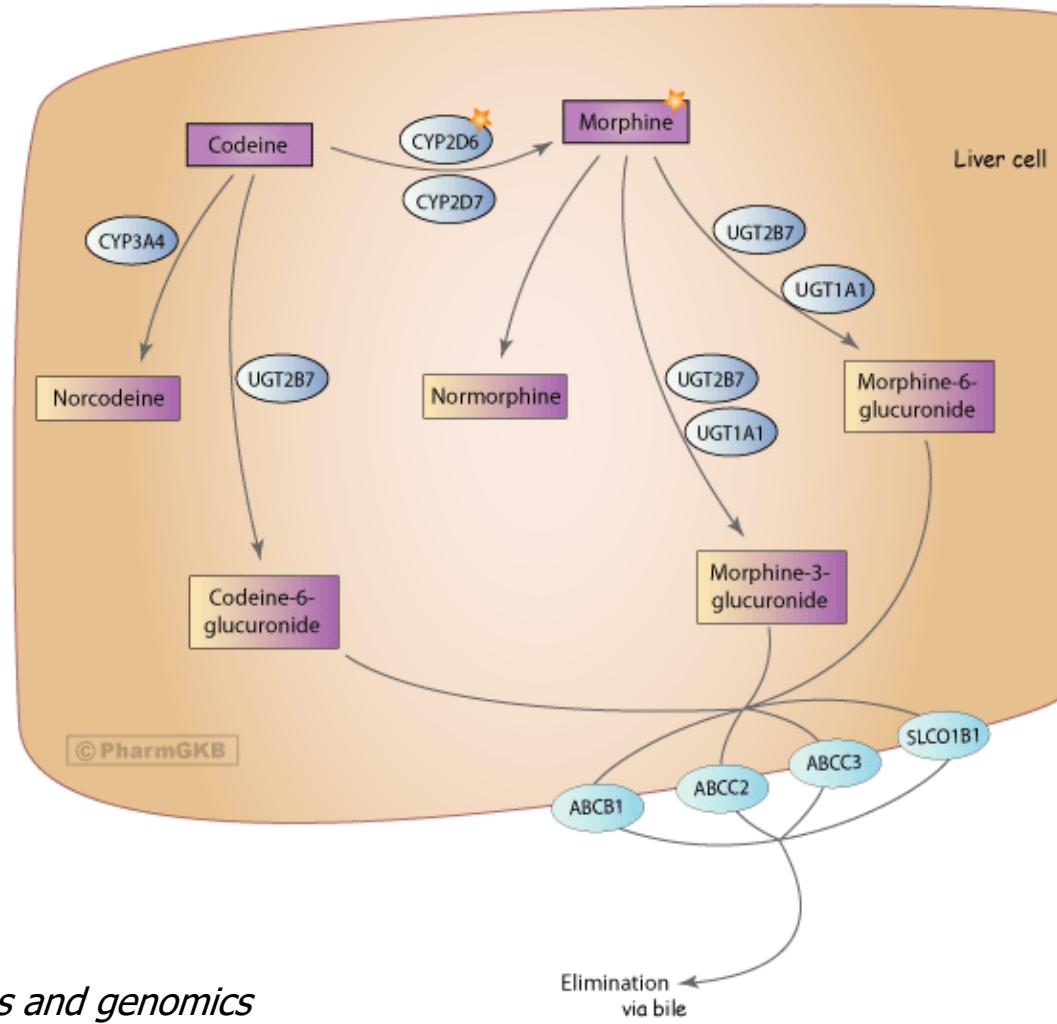
- ▶ Gimė sveikas, išnešiotas vyriškos lyties naujagimis
- ▶ 7 diena – pasikartojantis vangus žindymas
- ▶ 11 diena – atgavo gimimo svorį
- ▶ 12 diena – pilka oda, išgėrė mažiau pieno
- ▶ 13 diena – rastas lovytėje be gyvybės ženklų
- ▶ Autopsija: jokių anatominių pakitimų nerasta
- ▶ Morfino koncentracija kraujyje – 70 ng/ml (įprastai 0-2,2 ng/ml)

Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother

Gideon Koren, James Cairns, David Chitayat, Andrea Gaedigk, Steven J Leeder

- ▶ Motinai po epiziotomijos nuo skausmo buvo paskirtas kodeino 30 mg ir paracetamolio 500 mg derinys po tabletę du kartus per parą
- ▶ Nuo antros dienos dozė buvo sumažinta iki vienos tabletės (dėl mieguistumo ir vidurių užkietėjimo)
- ▶ Vaistą vartojo dvi savaites
- ▶ Dėl blogo žindymo pieną nutrakdavo; 10 dienos piene morfino koncentracija 87 ng/ml (paprastai – 1,9-20,5 ng/ml)

Kodeino metabolizmas



Caroline TF et al. *Pharmacogenetics and genomics* (2009)

Genotipavimas

- ▶ Citochromas P450 2D6 (CYP2D6) katalizuoja kodeino O-demetilinimą į morfiną
- ▶ Mama: $CYP2D6^*2x2$ geno dublikacija – labai greitai metabolizuojanti (*ultra-rapid metabolizer*)
- ▶ Kodeinas labai greitai paverčiamas morfinu.
- ▶ Motinos senelis, tėvas ir naujagimis turėjo du funkcionuojančius alelius ($CYP2D6^*1/^*2$ genotipas) – normaliai metabolizuojantys
- ▶ Motinos senelė buvo labai greitai metabolizuojanti

Vaistai, kurių naudą ir riziką būtina įvertinti

Vaistų grupė	Vaistai
Analgetikai	Meperidinas, oksikodonas, kodeinas
Antiartritiniai vaistai	Aukso druskos, metotreksatas, didelės aspirino dozės
Antikoagulantai	Fenindionas
Antidepresantai ir litis	Fluoksetinas, doksepinas, litis
Antiepilepsiniai vaistai	Fenobarbitalis, etosukcimidas, primidonas
Antimikrobiniai vaistai	Chloramfenikolis, tetraciklinai
Priešvėžiniai vaistai	Visi
Anksiolitikai	Diazepamas, alprazolamas
Kardiovaskuliniai ir antihipertenziniai vaistai	Acebutalolis, amiodaronas, atenololis, nadololis, satololis
Endokrininę sistemą veikiantys vaistai	Estrogenai, bromokriptinas
Imunosupresantai	Ciklosporinas, azatioprinas
Kvėpavimo sistemą veikiantys vaistai	Teofilinas
Radioaktyvūs preparatai	Visi
Priklausomybę sukeliantys vaistai	Visi
Kitos medžiagos	Etanolis, kofeinas, nikotinas, jodas ir jo preparatai, ergotaminas, ergonovinas

Vaistai, kurių galima skirti žindyvėms

Vaistų grupė	Vaistai
Analgetikai	Acetaminofenas, ibuprofenas, ketorolakas, sumatriptanas, morfinas
Antikoaguliantai	Varfarinas, acenokumarolis, heparinas
Antidepresantai	Sertralinas, TCA
Antiepilepsiniai vaistai	Karbamazepinas, fenitoinas, valproinė rūgštis
Antihistamininiai vaistai	Loratadinas
Antimikrobiniai vaistai	Penicilinai, cefalosporinai, aminoglikozidai, makrolidai
Beta adrenoblokatoriai	Labetalolis, propranololis
Endokrininę sistemą veikiantys vaistai	Propiltiouracilis, insulinas, levotiroksinas
Gliukokortikoidai	Prednizolonas, prednizonas