

SENDAGAIAK ETA TERATOGENIZITATEA

AURKIBIDEA

- ▶ SARRERA
- ▶ HAURDUNALDIAN PRESKIPZIOARI BURUZKO GOGOETA OROKORRAK
- ▶ HAURDUNALDIAK PREBENITZEKO PROGRAMA (HPP)
- ▶ FARMAKO TERATOGENIKOAK ETA FETUTOXIKOAK



Teratogeno deritzo enbrioiaren edo fetuaren egitura edo funtzioan anomalia iraunkorrak sortu, bere hazkuntza mugatu edo heriotza eragin dezakeen edozein ingurumen-eragileri. Eragile hauen artean sendagaiak, drogak, substantzia kimikoak eta amaren egoera edo gaixotasunak daude, infekzioak barne¹. Gutxi gorabehera, sortzetiko akatsen kasuen % 4-6k ingurugiroko teratogenoekiko esposizioaren ondorio dira².

Sendagai baten teratogenizitate-arriskuak bere onura-arrisku balantzea nabarmen kaltetu dezake, haurdunaldian edo haurdunaldia gertatu eta apur bat lehenago erabiltzen bada³. Teratogenizitatea ebaluatzea prozesu konplexu bat da, alderdi hauek kontuan hartu behar direna⁴:

- Gizakiekin saiakuntza klinikoak egiteko ezintasun agerikoa, sendagai baten teratogenizitatea zehazteko.
- Beste eragile teratogeniko batzuekiko esposizio konkomitantea (amaren gaixotasuna, alkohola, drogak...).
- Norbanakoaren izaera genetikoa, norberaren sentiberatasuna baldintzatzen du-eta esposizio ondorengo kontrako efektuak garatzeko garaian.
- Sortzetiko akatsen arrisku basal edo populazio-arrisku bat egotea (% 3-6-koa, bikote eta haurdunaldi bakoitzean) edozein motatako akatsentzako (EAEn, 10.000 jaiotzako, sortzetiko anomaliak dauzkaten 200 kasu daude⁵).
- % 100ean seguru edo kaltegarritzat hartu daitezkeen farmakorik ez egotea.
- Kasu guztietan kausa-efektuaren espezifikotasunik ez egotea (jaino aurretiko talidomidarekiko esposizioak beste sindrome genetiko batzuek sortzen dituzten malformazio berdinak sortzen ditu, eta berak malformazio ezberdinak sortzen ditu gaixo desberdinetan).

“ Haurdunaldi orotan dago sortzetiko akatsen arrisku basal edo populazio-arriskuren bat ”

Zero arriskua ez da posible. Beti dago enbrioiak/fetuak sortzetiko akatsen bat izateko arrisku basal edo populazio-arriskuren bat; beraz, ezin zaio emakume bati enbrioi/fetuak sortzetiko akatsik izango ez duela esan, ezta farmako bat «segurua» dela ere. Egokiena litzateke farmako horrek «norberaren arrisku basala aldatzen ez duela» esatea. Bestalde, farmako bat teratogenikoa dela ezagutzen denean, esan behar litzateke «harekiko esposizioak populazio-arriskua handiagotzen duela unitate jakin batzuetan»⁴.

Buletin honen helburua ugalketa-adinean dagoen emakume bati farmako bat hartzea agintzen zaionean kontuan hartu behar diren gaiak, ezagunak diren farmako teratogeniko batzuen efektuak eta hauek erabiltzeko gomendioak berrikustea da. Ez da buletinaren helburua haurdunaldian hartzen diren sendagaien erabile-rra berrikustea. Horretarako, kontsultatu buletin hau: [INFAC 21. LIBURUKIA 7. ZK. Sendagaiak eta haurdunaldia: eguneratzea](#)⁶.

HAURDUNALDIAN PRESKRIPZIOARI BURUZKO GOGOETA OROKORRAK

Haurdun dagoen emakume bati farmakoak hartzea kontu handiz agindu egin behar zaio; eta bere onura-arriskuen erlazioa, alternatibak eta ez hartzearen ondorioak kontuan hartzen duen balorazio pertsonal bat egin behar da. Gainera, arrisku teratogeniko basala edo populazio-arrisku teratogenikoa kontuan hartu behar da, baita gai hauek ere^{2,4,6}:

- Amaren eta fetuaren artean ez dago babes-hesi fisiologikorik. Sendagai gehienek karenera zeharkatzen dute; horrenbestez, onartu behar da fetuak ere neurri batean haiekiko esposizioa izango duela (intsulina eta heparina salbuespenak dira).
- Farmakoarekiko esposizioa haurduntzan noiz gertatzen den, malformazioak mota eta eredu desberdinak izango ditu. Onura-arriskuen balioespena haurdunaldi osoan egin behar da, eta ez lehenengo hiruhilekoan bakarrik.
- Emateko bidea zein den, farmakoaren xurgapena eta eragina bat edo beste izan daitezke: bide sistemikoak teratogeniaren arriskua handiagotu dezake; bide topikoak, ostera, beharbada ez.
- Gutxieneko dosi eraginkorra erabiltzea eta ahalik eta denbora laburrenean.
- Ahal denean, monoterapiako tratamendu bat aukeratzeari.
- Behar-beharrezkoak diren farmakoak bakarrik agintzea.

“ Ez dago haurdunaldian % 100ean seguru edo kaltegarria den farmakorik ”

Kontuzko neurri berdinar hartu behar dira ugalketa-adinean dauden emakumeekin eta emakume haurdunekin. Bestalde, farmako teratogeniko zehatz batzuekin tratamenduan dauden gizonen kasuan, semenean arrastoak egon daitezkeenez, beharrezkoa da haurdunaldia prebenitzeko neurri gehigarriak hartzea.

HAURDUNALDIAK PREBENITZEKO PROGRAMA (HPP)

Europar Batasunean, abian jarri da Haurdunaldia Prebenitzeko Programa (HPP) espezifikoa sendagai batzuetan. Farmakozaintzaren jardunbide egokien gidak (V. modulua: arriskuak kudeatzeko sistemak)⁷ HPPa zehazten du, baina ez du sistematikarik ezartzen HPP bat eduki behar duten sendagaiak eta eduki behar ez dutenak bereizteko; beraz, normalean kasuz kasu aztertzen da oso argi definituriko segurtasun-arazoetan. Hortaz, sendagai teratogeniko guztiek ez dute HPP bat.

Aurretik aipaturiko gidaren arabera⁷, HPP bat esku-hartzeen multzo bat da, haurdunaldiko arriskua txikiagotzea duena helburu, efektu teratogeniko ezagunak edo potentzialak dituen farmako bidezko tratamenduan. Programa horien helburua da emakumeak haurdun ez egotea terapiari ekiten diotenean eta terapiari daudenean haurdun ez geratzea, ezta, batzuetan, tratamendua eten eta gutxira ere. Gizonentzako esku-hartzeak ere izan ditzakete, aita biologikoak hartzen duen farmakoak haurdunaldian efektu negatiboak izan ditzakeenean.


HPP batek barnean hartzen ditu prestakuntza-baliabideak eta sendagairako sarbidea kontrolatzeko esku-hartzeak, elementu hauek banaka edo multzoan aintzat hartuta:

- Osasun-profesionalei eta pazienteei prestakuntza-bitartekoak ematea, arrisku teratogenikoa eta berau murrizteko behar diren ekintzak ezagut ditzaten (adibidez, metodo antikonzeptibo bat baino gehiago eta antikonzeptzio mota ezberdinak erabiltzearen premiari buruzko orientazioa, tratamendua eten ostean haurdunaldia prebenitu behar den denborari buruzko informazioa...).
- Mediku preskribatzaileak eta pazienteak haurdunaldiko arriskuei buruzko informazioa ezagutu eta ulertu izana egiaztatzea.
- Sendagaiak modu kontrolatuan agintzea eta banatzea, haurdunaldiaren proba egitea eta profesional sanitarioak probak emaitza negatiboa izan duela egiaztatzea bermatzeko.
- Sendagaiak gehienez 30 egunerako agintzea.
- Aholkularitza nahi gabeko haurdunaldi baten kasuan eta edozein ustekabeko haurdunaldiren emaitza ebaluatzea.

“ Farmako baten onura-arriskuen balorazioa haurdunaldi osoan egin behar da, eta ez lehenengo hiruhilekoan bakarrik ”

Gaur egun, AEMPSren web orrialdean HPP batekin agertzen diren farmakoak **ahotiko erretinoideak** (azitretina, alitretinoina, isotretinoina), **balproatoa**, **talidomida**, **lenalidomida**, **pomalidomida** eta **vismodegiba** dira. Sendagai hauek kontraindikaturik daude haurdunaldian eta ugalketa-adinean dauden emakumetan HPPn ezarritakoa betetzen ez bada: pazienteari arriskuen berri ematea, gutxienez metodo antikonzeptibo eraginkor bat erabiltzea, eta emakumea haurdun ez dagoela egiaztatzea tratamendua hastean, tratamenduan (hilero edo beharrezkoa denean) eta, kasu batzuetan, tratamendua amaitu ostean. 1. taulan bildu dira sendagai bakoitzerako deskribaturiko efektu teratogenikoak eta kontuan hartu behar diren gogoeta espezifikoko batzuk.

Beste farmako batzuek informazio gehigarria daukate arrisku-prebentzioari buruz, tartean, ugalketa-adinean dauden emakumeentzako neurriak, baina ez dute HPPrik. Farmako horietako batzuk dira ambrisentana, barizitiniba, bosentana, **fingolimoda** , kladribina, tolaptana, etab.

AEMPSk sendagaien arriskuen prebentzioari buruz baimendutako informazioa bere webgunean dago, **CIMA** atalean: **AEMPSren Sendagaien Online Informazio Zentroa** ikonoa  (Informazio gehigarria) sendagaiaren fitxa teknikoaren eta prospektuaren ondoan, eta Farmakozaintzaren atalean (Arriskuen prebentzioari buruzko informazioa: segurtasuneko informazioa), webgune honetan: <https://cima.aemps.es/cima/materiales.do>.

1. taula. HPP duten farmakoak. Efektu teratogenikoak eta gogoeta espezifikoak

Farmakoa	Efektu teratogenikoak	Gogoeta espezifikoak
Ahotiko erretinoidak (azitretina, alitretinoina eta isotretinoina) ^{8,9}	<p>Nerbio-sistema zentralaren anomaliak (hidrozefalia, malformazio/anomalia zerebelotsua, mikrozealia), aurpegiko dismorfia, ahosabaiko arraila, kanpo-belarriko anomaliak (kanpo-belarririk ez egotea, entzumen-kanal txikiak edo entzumen-kanalik ez egotea), begi-anomaliak (mikroftalmia), anomalia kardiobaskularrak (malformazio konotrunkalak; esaterako, Falloten tetralogia, hodi handien transposizioa eta septuaren akatsak), timoaren eta guruin paratiroideen asaldurak.</p> <p>Berezko abortuen kopurua handitzea.</p> <p>Erretinoidetopikoak erabiltzea eta fetuan malformazioak agertzea elkarlotzen ez diren arren, ez da gomendatzen horiek erabiltzea haurdunaldian, ezta haurdun geratzeko asmoa dutenetan.</p>	<p>Alitretinoina eta isotretinoina: kontrolak egin behar dira haurdun ez egotea egiaztatzeko tratamendua amaitu ondorengo hilabetean.</p> <p>Azitretina: haurdun ez egotea egiaztatu behar da 1-3 hilabetero tratamendua amaitu ondorengo hiru urteetan.</p> <p>Ugalketa-adinean dauden emakumeek ez dute alkoholik edan behar azitretina-tratamenduan edo tratamendua amaitu ondorengo bi hilabeteetan, oso teratogenikoa den etretinatoa sortu baitaiteke.</p>
Balproatoa ¹⁰	<p>Sortzetiko malformazioak kasuen % 10ean gutxi gorabehera: hodi neuralaren akatsak, aurpegiko dismorfia, ahosabaiko arraila eta erbi-ezpaina, kraneosinostosis, bihotzeko eta giltzurruneko akatsak, akats urogenitalak, akatsak gorputz-adarretan (erradioaren aldeko aplasia barne) eta zenbait organo eta sistema kaltetzen dituzten era askotariko anomaliak.</p> <p>Nahasmenduak garapen neurokognitiboan kasuen % 40ra arte: nahasmendua garapen goiztiarrean, tartean, hitz egitean eta ibiltzean atzerapena; memoria-arazoak; zailtasunak hitz egitean eta hizkuntzarekin; eta inteligentzia-koefiziente txikiagoa.</p> <p>Haur-autismoa, autismoaren espektroko beste nahasmendu batzuk eta arreta-defizitaren eta hiperaktibitatearen nahasmendua izateko arriskua handitu daiteke.</p>	<p>Epilepsiaren tratamenduan aditua den mediku batek erregulartasunarekin bisitatzea (gutxienez urtean behin).</p>
Talidomida (UH), Lenalidomida (UH), Pomalidomida (UH) ⁸	<p>Talidomida: kontrako efektuen maiztasuna: % 30. Goiko edo beheko gorputz-adarren ektromelia (amelia, fokomelia, hemimelia), mikrotia kanpo-belarriko anomaliak (anotia edo mikrotia), erdiko edo barruko belarriaren lesioak (ez dira hain ohikoak), begi-lesioak (anoftalmia, mikroftalmia), sortzetiko bihotz-gaixotasuna edo giltzurrunaren anomaliak.</p> <p>Lenalidomindak eta pomalidomidak egiturazko harremana dute talidomidarekin; beraz, espero daiteke antzeko efektu teratogenikoak izatea.</p>	<p>Ahotiko antikontzeptibo konbinaturik ez erabiltzea, zainen tronboenbolismo-arrisku handiagorik dutelako mieloma anizkoitzaren duten pazienteetan.</p> <p>Kontrolak egitea haurdun ez egotea egiaztatzeko tratamendua hasi aurretiko lau asteetan eta tratamendua amaitu ondorengo hilabetean.</p> <p>Tratamenduan dauden gizonak: preserbatiboa erabiltzea tratamendua osoan eta tratamendua amaitu ondorengo 7 egunetan, dosi-etendialdiak barne hartuta (baita basektomizatuta daudenak ere).</p>
Vismodegiba (DH. Ospitaleko sendagai-emate ambulatorioa) ⁸	<p>Teratogenoa animalietan. Malformazio larriak sortu ditzake, garezurreko eta aurpegiko anomaliak eta akatsak erdiko lerroan eta gorputz-adarretan.</p>	<p>Ez da haurdun geratu behar tratamendua amaitu ondorengo 24 hilabetetan.</p> <p>Tratamenduan dauden gizonak: preserbatiboa erabiltzea (ahal izanez gero espermizidarekin) tratamendua osoan eta azken dosia hartu ondoren 2 hilabeteetan (baita basektomizatuta daudenak ere).</p>

UH: ospitaleko erabilera; DH: ospitaleko diagnostikoa

Atal honetan bildu dira efektu teratogeniko ezagunak (ikus 2. taula) eta fetutoxiko batzuk (ikus 3. taula) izateagatik haurdunaldian kontraindikaturak dauden farmakoak, erabilera-gomendioekin. Zerrenda honetatik kanpo daude ospitalean erabili edo ematen diren farmakoak. Zerrendak, halaber, ez ditu barnean hartu haurdunetan erabat seguruak direnik egiaztatu ez duten sendagaiak (esaterako, estatinak, eragin zuzeneko ahotiko antikoagulatzaileak, etab.), fitxa teknikoaren arabera haurdunetan kontraindikaturak egon arren.

“ Ugalketa-adinean dagoen emakume ororekin haurdun balego bezala jokatu behar da farmakoak agintzeko garaian ”

Zerrenda hauetan oinarritzen da: [Frantziako agente teratogenikoei buruzko erreferentzia-zentroaren informazioa \(CRAT\)](#)¹¹, [Espainiako Sortzetiko Malformazioen Zentro Kolaboratiboaren \(ECEMC\)](#)¹² buletinak eta AEMPSren segurtasun-oharrak. Sendagaiak haurdunaldian duten efektuei buruzko informazio gehiago ezagutzeko, kontsultatu fitxa teknikoak (4.3, 4.4 eta 4.6 apartatuak), AEMPSren [Profesional sanitarioentzako segurtasun-gutunak](#) eta [Arrisku-prebentzioari buruzko informazioa: segurtasuneko informazioa](#) atalak, [Sendagaiak eta haurdunaldia: eguneratzea](#) hizpide izan zuen INFAC-en alea edo eskatu informazioa Medikamentu Informazioko Euskal Zentroari (CEVIME).

2. taula. Lehenengo hiruhilekoan edo haurdunaldi osoan kontraindikaturako farmakoak

Taula honetan agertzen diren farmakoak ugalketa-adinean dauden emakumeetan erabil daitezke, baldin eta haurdunaldirik ez dagoela eta tratamenduan egon bitartean metodo antikontzeptiboak erabiltzen ari direla egiaztatu bada⁸.

Farmakoa	Kontrako efektuak	Gomendioak
Kumarinatik eratorritakoak (azenokumarola, warfarina) ⁸	Sudurreko hipoplasia larria, kondrodiplasia punctata, atrofia optikoa, mikroze-falia eta adimen- eta hazkuntza-atzerata-sunak azaldu dira.	Alternatiba: heparina, bereziki lehenengo hiruhilekoan.
Metotrexatoa ^{8,13}	Umetoki barneko hazkuntza mugatzea, garezurreko eta aurpegiko anomaliak, anomalia kardiobaskularrak, nerbio-sistema zentralako eta gorputz-adarrekin er-lazionatutako anomaliak. Noizean behin adimen-atzeratasuna ere azaldu da. Berezko abortuen kopurua handitzea (kasuen % 42,5).	Ugalketa-adinean dauden emakumetan: neurri antikontzeptibo eraginkorrak erabiltzea tratamendua amaitu ondorengo 6 hilabetetan. Tratamenduan dauden gizonetan: neurri antikontzeptiboak erabiltzea tratamendu osoan eta tratamendua amaitu ondorengo 6 hilabetetan. Halaber, denbora tarte berean neurri antikontzeptiboak har ditzaten gomendatzen zaie pazienteen emakumezko bikotekideei.
Leflunomida ^{8,13}	Teratogenoa animalietan. Haurdunaldian leflunomidaren metabolito aktiboa, A771726, jaioberrian akats larriak sortzen dituela susmatzen da.	Ugalketa-adinean dauden emakumetan: neurri antikontzeptibo eraginkorrak erabiltzea tratamendua amaitu ondorengo 2 urteetan, A771726 metabolitoaren mailak 0,02 mg/l baino txikiagoak direla ziurtatzeko edo epe hau murriztu kolestiramina edo ikatz aktibo bidezko garbiketa-prozedura bat eginez. Tratamenduan dauden gizonetan: neurri antikontzeptibo eraginkorrak erabiltzea tratamenduan zehar. Haurdunaldi bat nahi izanez gero, emakumeen garbiketa-prozedura bera egin, A771726 metabolitoaren mailak 0,02 mg/l baino txikiagoak direla ziurtatzeko. Halaber, denbora tarte berean neurri antikontzeptiboak har ditzaten gomendatzen zaie pazienteen emakumezko bikotekideei.

Farmakoa	Kontrako efektuak	Gomendioak
Mikofenolato mofetiloa eta mikofenolato sodikoa ¹⁴	Sortzetiko malformazioak kasuen % 25ean: aurpegikoak (adibidez, erbi-ezpaina, aho-sabaiko arraila, mikrognatia, hipertelorismoa), begikoak (adibidez, koloboma), belarrikoak (adibidez, kanpoko entzumen-hodiaren atresia), trakeoesofagikoak (adibidez, hestegorriaren atresia), digitalak (adibidez, polidaktilia, sindaktilia), giltzurrunekoak, bihotzekoak (adibidez, septu aurikular eta bentrikularren akatsak) eta nerbio-sistemarenak (adibidez, arantza bifidoa). Berezko abortuak kasuen % 50ean.	Ugalketa-adinean dauden emakumetan: neurri antikonzeptibo eraginkorrak erabiltzea tratamendua amaitu ondorengo 6 astetan. Tratamenduan dauden gizonetan: preserbatioa erabiltzea tratamenduan zehar eta tratamendua amaitu ondorengo 90 egunetan (baita basektomizatuta daudenak ere). Halaber, denbora tarte berean neurri antikonzeptiboak har ditzaten gomendatzen zaie pazienteen emakumezko bikotekideei.
Ahotiko ziklofosfamida ^{8,15}	Erabilera lehenengo hiruhilekoan: atzertasuna fetuaren hazkundera eta efektu fetotoxikoak (leukopenia, anemia, panzitopenia, hezur-muinaren hipoplasia larria eta gastroenteritisa). Akatsak eskeletoan eta gorputz-adarren eta begien malformazioak. Berezko abortuak. Haurdunaldiaren bigarren eta hirugarren hiruhilekoan erabiltzen bada, panzitopenia eta fetuaren hazkuntza atzertasuna ager daitezke.	Ugalketa-adinean dauden emakumetan: neurri antikonzeptibo eraginkorrak erabiltzea tratamendua amaitu ondorengo 12 hilabetetan. Tratamenduan dauden gizonetan: neurri antikonzeptiboak erabiltzea tratamenduan osoan eta tratamendua amaitu ondorengo 6 hilabetetan.
Misoprostola (monoterapiaren merkataturata eta AIEEekin batera) ⁸	Moebius-en sindromea (hipomimia izan daitekeen aurpegiaren sortzetiko paralisia, xurgatzeko, irensteko eta begiak mugitzeko zailtasunak, gorputz-adarren malformazioekin edo malformaziorik gabe), banda amniotikoen sindromea (gorputz-adarren itxuragabetasunak/anutazioak, bereziki oin zanboa, afalangia, oligodaktilia eta aho-sabaiko arraila, besteak beste) eta nerbio-sistema zentralaren anomaliak (garuneko eta garezurreko anomaliak, tartean, anenzefalia, hidrozealia, hipoplasia zerebelotsua eta hodi neuralaren akatsak). Berezko abortuaren arriskua.	
Tiokoltzikosidoa (parasetamolarekin batera merkataturata) ^{8,16}	Abortu-arriskua, garai aurreko erditzea edo sortzetiko malformazioak garatzea.	
Ondansetrona ^{*17}	Erabilera lehenengo hiruhilekoan: aho eta aurpegiko itxieraren akatsen arriskuaren handitze arin bat dago (10.000 tratatutako emakumetik hiru aho-arraile gehiago).	Ez erabili lehenengo hiruhilekoan.

* Eskuragarri dauden bihotz-malformazioei buruzko ikerketa epidemiologikoen kontraesanezko emaitzak aurkezten dituzte.

Litioa, karbimazola eta bere metabolito aktiboa, tiamazola (metimazola)¹⁷, eta antiepilektiko batzuk, tartean, karbamazepina, fenobarbitala eta topiramatoa (haurdunaldian kontraindikaturata migraina tratatzeko), haurdunaldian erabil daitezke, banako arrisku-onuren balorazio zorrotz bat gainditu ondoren, sendatzen dituzten gaixotasunak kontuan hartuta eta bestelako alternatiba terapeutikorik ez dagoela egiaztatuta. Kasu hauetan, neurri antikonzeptiboak erabiltzeaz gain, gomendio orokorrak jarraitzea da onena: sendagai hauek monoterapiaren eta dosi eraginkor txikienarekin erabiltzea, pazienteari fetuak izan ditzakeen arriskuaren berri ematea eta ama, fetua eta jaioberria gertutik zaintzea^{8,18}.

Monoterapien erabiltzen diren antiepilektikoen artean, balproatoa malformazioen tasa oso altuekin erlazionatzen da; fenitoina eta fenobarbitala, tasa altuekin; eta karbamazepina, topiramatoa eta zonisamida, tarteko tasekin. Lamotriginak, lebetiracetamak eta oxkarbazepinak tasarik baxuenak dituzte, populazio orokorrean aurkitzen direnen antzekoak. Informazio gutxi dago beste antiepilektiko batzuei buruz (pregabalina, gabapentina...), eta ezin da ondorioz atera arrisku teratogenikoari buruz^{19,20}.

3. taula. Efektu fetotoxikoak dituzten farmakoak

Haurdunaldiaren hirugarren hilabetearen hasieran hasten da fetuaren bizitza. Sendagai zehatz batzuk kontraindikaturik daude epe horretan, fetuan edo jaioberrian izan ditzaketen efektu larriengatik eta alternatiba terapeutikoak daudelako.

Farmakoa	Kontrako efektuak	Gomendioak
AIEE sistemikoak (coxibak barne) ^{8,13,15}	Hirugarren hiruilekoa: garai aurreko ductus arteriala ixtea, birikietako hipertentsio iraunkorra eta giltzurrunen disfuntzioa. Lehenengo eta bigarren hiruilekoa: berezko abortua egotearen arriskua handiagotzen da. Bihotzeko malformazioak eta gastroskisiak.	Hirugarren hiruilekoan kontraindikaturik. Ez da gomendatzen lehenengo eta bigarren hiruilekoan hartzea. Alternatibarik ez badago: haurdunaldiaren lehenengo eta bigarren hiruilekoan, ahalik eta dosirik txikiena eta ahalik eta tarte laburrean.
AEBI eta AHAI ^{6,8,21}	Bigarren eta hirugarren hiruilekoa: giltzurrunen funtzioa murrizten da, oligohidramnios, atzeratasuna garezurraren osifikazioan. Jaioberrietan, giltzurrun-gutxiegitasuna, hipotentsioa eta hiperpotasemia. Lehenengo hiruilekoan hartzen badira, bihotzaren malformazioak egotearen arriskua dago.	Bigarren eta hirugarren hiruilekoan kontraindikaturik dago. Ez da gomendatzen lehenengo hiruilekoan hartzea. Emakumea haurdun badago, hasi tratamendu bat labetalolarekin edo metildoparekin edo, bestela, nifedipinoarekin.

ESKERRAK EMATEA

Eskerrak ematen dizkiogu Dolores Montero Corominasi (AEMPSren Farmakoepidemiologia eta Farmakozaintzako sailburua) testua berrikusteagatik eta iruzkin zein iradokizun egokiak emateagatik.

BIBLIOGRAFÍA

- Gilbert-Barness E. Teratogenic causes of malformations. *Ann Clin Lab Sci.* 2010;40(2):99-114
- Bacino CA. Birth defects: Causes. In *UpToDate Post TW*, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on December, 2018)
- Crijns I, Zomerdijk I, Sturkenboom M, de Jong-van den Berg L, Straus S. A comparison of pregnancy prevention programmes in Europe. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13 (4):411-420.[on line]:<https://doi.org/10.1517/14740338.2014.887678>
- Martínez-Frías ML. Prescripción de fármacos durante el embarazo: ¿Cuáles son los “teratógenos” que siempre se deben evitar? *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI* (nº 2): 112-122 (2012). [Kontsulta: 2018ko azaroak 12] [on line]: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=05/02/2014-c33cee7f92>
- EAEko anomalia kongenitoaren erregistroaren datuak
- Medicamentos y embarazo. Actualización. *Boletín INFAC.* 2013;21(7):46-54. [on line] : http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2013/es_def/adjuntos/IINFAC_Vol_21_n_7.pdf
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2)*. EMA /204715/2012 Rev 2. European Medicines Agency and Heads of Medicine Agencies, 2017. [on line]: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-xvi-risk-minimisation-measures-selection-tools_en-3.pdf
- Fichas técnicas: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
- Retinoides (acitretina, alitretinoína, isotretinoína): actualización de las medidas para evitar la exposición durante el embarazo y de las advertencias sobre efectos neuropsiquiátricos. Nota de seguridad de la AEMPS. Marzo 2018. [on line]: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_06-Retinoides.htm
- Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación. Nota de seguridad de la AEMPS. Octubre 2014. [on line]: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_16-valproato.htm

«INFAC buletina argitalpen elektronikoa bat da, eta EAEko osasun profesionalei dohain banatzen da. Buletin honen helburua medikamentuen erabilera arrazionala sustatzea da biztanleriaren osasun egoera hobetzeko».

11. Les médicaments dangereux pendant la grossesse. Centre de Reference sur les Agents tératogènes. [on line]: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=742
12. Martínez-Frías ML. Prevención primaria de defectos congénitos: ¿qué medicamentos se pueden utilizar durante el embarazo? Propositus. Marzo 2011. N° 26. [on line]: http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/26-11-Propositus_Medicamentos.pdf
13. Briggs GG, Freeman RK. Drugs in pregnancy and lactation. 11th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health;2017
14. Micofenolato mofetilo y micofenolato sódico: riesgo de malformaciones congénitas y aborto espontáneo. Nota de seguridad de la AEMPS. Octubre 2015. [on line]: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_09-Micofenolato_y_micofenolato_sodico.htm
15. REPROTOX ® Database Copyright (c) 1994-2018, Reproductive Toxicology Center.
16. Riesgos asociados a la administración sistémica de tiocolchicósido. Información sobre prevención de riesgos (materiales informativos sobre seguridad). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Agosto 2018. [on line]: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/1153>
17. Ondansetrón: riesgo de defectos de cierre orofaciales (labio leporino, paladar hendido) tras su uso durante el primer trimestre del embarazo. Nota de seguridad de la AEMPS. Septiembre 2019. [on line]: <https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosveterinarios/seguridad-4/ondansetrón-riesgo-de-defectos-de-cierre-orofaciales-labio-leporino-paladar-hendido-tras-su-uso-durante-el-primer-trimestre-del-embarazo/>
18. Carbimazol (Neo-tomizol®) y tiamazol (Tirodril®): riesgo de pancreatitis aguda y nuevas recomendaciones sobre anticoncepción durante el tratamiento. Nota de seguridad de la AEMPS. Febrero 2019. [on line]: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-1-2019-carbimazol-tiamazol.htm
19. Pennell PB. Risks associated with epilepsy during pregnancy and postpartum period. In UpToDate Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on December, 2018.)
20. Tomson T, Battino D, Banizzoni E, Lindhout D, Perucca E, Sabers et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. Lancet Neurol. Published Online April 18, 2018
21. Riesgos del uso durante el embarazo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI). Nota de seguridad de la AEMPS. Abril 2008. [on line]: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/NI_2008-08_IECA_ARAI.htm

Berrikuspen bibliografikoaren data: 2019ko iraila

Buletin hau 2019ko abenduan argitaratu zen eta 2020 urtarrilean aldatu zen.

Lehen zegoen:

"Ugalketa-adinean dauden emakumetan: neurri antikonzeptibo eraginkorrak erabiltzea tratamendua amaitu ondorengo 2 hilabetetan (edo lehenago, kolestiramina edo ikatz aktibo bidezko garbiketa-prozedura bat badago).

Tratamenduan dauden gizonetan: neurri antikonzeptiboak erabiltzea tratamenduan zehar eta, A771726ren mailak 0,02 mg/l baino txikiagoak direnetik aurrera, 3 hilabeteko epean. Halaber, denbora tarte berean neurri antikonzeptiboak har ditzaten gomendatzen zaie pazienteen emakumezko bikotekideei".

Eta orain dago:

"Ugalketa-adinean dauden emakumetan: neurri antikonzeptibo eraginkorrak erabiltzea tratamendua amaitu ondorengo 2 urteetan, A771726 metabolitoaren mailak 0,02 mg/l baino txikiagoak direla ziurtatzeko edo epe hau murriztu kolestiramina edo ikatz aktibo bidezko garbiketa-prozedura bat eginez.

Tratamenduan dauden gizonetan: neurri antikonzeptibo eraginkorrak erabiltzea tratamenduan zehar. Haurdunaldi bat nahi izanez gero, emakumeen garbiketa-prozedura bera egin, A771726 metabolitoaren mailak 0,02 mg/l baino txikiagoak direla ziurtatzeko. Halaber, denbora tarte berean neurri antikonzeptiboak har ditzaten gomendatzen zaie pazienteen emakumezko bikotekideei".

Mendikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. OSABIDEren bitartez egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, Osakidetzako intranetaren bidez, txartel horia beteaz edo AEMPSen interneteko <https://www.notificaRAM.es>

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu: zure erakundeko farmazialaria edo MIEZ - tel. 945 01 92 66 - e-maila: cevime-san@euskadi.eus

Idazkuntza Batzordea: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Maite Callén, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



<http://www.euskadi.eus/informazioa/infac-buletina/web01-a2cevime/eu/>



Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

