

Noticias sobre seguridad de medicamentos

1.- Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y riesgo de depresión

A partir de la comunicación de notificaciones espontáneas de aparición de depresión incluyendo suicidio, en mujeres con endometriosis tratadas con análogos de GnRH, las agencias de medicamentos nacionales de la Unión Europea decidieron evaluar detalladamente la nueva evidencia disponible a este respecto, incluyendo un estudio epidemiológico. Los principios activos incluidos en esta revisión han sido: buserelina, goserelina, histrelina, leuprorelina, nafarelina y triptorelina. Concluyen que los datos sugieren que el uso de análogos de GnRH se asocia con un incremento de riesgo de depresión, la cual puede ser grave, por lo que se actualizarán las fichas técnicas y prospectos de estos medicamentos en Europa.

2.- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) y riesgo de diabetes

Después de la publicación de un metaanálisis en el que se observó que el tratamiento con estatinas se asociaba con un ligero incremento de la aparición de diabetes mellitus (DM), las agencias de medicamentos nacionales de la Unión Europea han llevado a cabo una evaluación de este riesgo, basada en todos los datos disponibles.

Del análisis de los estudios clínicos y no clínicos disponibles, se ha concluido que existe suficiente evidencia que apoya la relación causal entre el uso de estatinas y la aparición de DM. Sin embargo, este riesgo incrementado parece circunscribirse predominantemente a pacientes con riesgo de desarrollar DM.

Por otra parte en este tipo de pacientes se mantiene el beneficio del uso de estatinas en la reducción de acontecimientos cardiovasculares mayores. Por lo tanto, el balance beneficio/riesgo de estos medicamentos se mantiene favorable.

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos con estatinas se actualizarán, incluyendo una advertencia indicando que los pacientes en riesgo de sufrir DM (glucemia en ayunas 5,6-6,9 mmol/L (101-124 mg/dl), IMC > 30 kg/m², nivel de triglicéridos aumentado o hipertensión arterial), deben ser monitorizados, según las recomendaciones de las guías de práctica clínica. La DM se incluirá como una reacción adversa frecuente en la sección correspondiente de las fichas técnicas y los prospectos.

3.- Aliskireno (▲Rasilez®, ▲Riprazo®, ▲Rasilez Htc®): Reevaluación del balance beneficio-riesgo

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) comunica a los profesionales sanitarios el inicio de la reevaluación del balance beneficio-riesgo de aliskireno (un inhibidor de la renina) después de la interrupción del ensayo clínico ALTITUDE. En este ensayo clínico se observaron más casos de ictus, complicaciones renales, hiperpotasemia e hipotensión en los pacientes que recibieron aliskireno, en comparación con los que recibieron placebo. Tanto el aliskireno como el placebo se administraban adicionalmente

al tratamiento con IECA o ARAII.

Mientras tanto, la AEMPS recomienda como medida de precaución, no prescribir medicamentos con aliskireno a pacientes diabéticos en tratamiento simultáneo con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o con antagonistas de receptores de angiotensina II (ARAII), así como revisar en la próxima consulta médica a este tipo de pacientes, utilizando otra alternativa terapéutica diferente al aliskireno.

4.- Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP).

La AEMPS ha evaluado las notificaciones espontáneas de sospechas de hipomagnesemia asociadas a inhibidores de la bomba de protones. Los pacientes presentaron signos de hipomagnesemia durante meses o años y tuvieron que ser ingresados en el hospital en varias ocasiones antes de que se sospechara que el cuadro clínico que presentaban podía estar relacionado con el tratamiento con IBP. Los pacientes recibieron el medicamento al menos 3 meses, y en la mayoría de los casos 1 año.

Aunque esta reacción sería muy poco frecuente, a nivel europeo se ha decidido actualizar las fichas técnicas de todos los IBP, y se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Valorar la posibilidad diagnóstica de hipomagnesemia ante la aparición de sintomatología compatible no explicada en pacientes en tratamientos prolongados con IBP
- Considerar la posibilidad de realizar determinaciones plasmáticas de magnesio (previo al inicio y periódicamente durante el tratamiento) a aquellos pacientes:
 - Sometidos a tratamientos prolongados con IBP.
 - Que estén tomando IBP junto con digoxina o cualquier otro medicamento con capacidad para reducir los niveles plasmáticos de magnesio (ej.: diuréticos).

5.- La evaluación europea de la somatropina confirma la relación beneficio-riesgo favorable en las condiciones de uso autorizadas

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) acaba de finalizar la revisión que se encontraba en marcha, y que se comunicó en la Nota Informativa de la AEMPS 17 / 2010. Esta revisión fue motivada por el análisis de los datos del estudio "Santé Adulte GH Enfant" (SAGhE), procedentes de unos 7.000 pacientes adultos que habían sido tratados con somatropina por talla baja, que mostró un posible incremento de mortalidad en los pacientes tratados con respecto a la población general, a expensas fundamentalmente de tumores óseos y hemorragias subaracnoideas o intracerebrales, especialmente cuando se utilizaban dosis superiores a las actualmente autorizadas.

El CHMP ha evaluado la totalidad de los datos disponibles hasta el momento, lo que incluye los datos procedentes de ensayos clínicos, registros y estudios observacionales y notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas.

El CHMP ha concluido que el estudio francés

adolesce de diversas limitaciones metodológicas. Por otra parte, el resto de la información no corrobora que pueda existir un incremento de mortalidad tras el uso de somatropina, por lo que considera que el balance beneficio-riesgo de somatropina no ha cambiado. Por tanto, la AEMPS quiere recordar a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- El balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen somatropina permanece favorable para las indicaciones terapéuticas y las dosis actualmente establecidas.
- No debe administrarse somatropina si existe evidencia de actividad tumoral.
- No deben excederse las dosis máximas establecidas.

6.- Atomoxetina (Strattera®) y aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca: nuevas recomendaciones.

Un análisis reciente de los datos combinados de ensayos clínicos controlados y no controlados con atomoxetina en niños y adultos, indicó que la mayoría de los pacientes tratados con atomoxetina experimentan un modesto incremento de la presión arterial (PA) y de la frecuencia cardíaca (FC); tal y como se recoge en la ficha técnica de Strattera®.

Sin embargo, en esta revisión se observó que una proporción de pacientes tratados con atomoxetina (aproximadamente 6-12% de niños y adultos) experimentaron cambios clínicamente relevantes en la FC (20 lpm o más) o en la PA (15-20 mm Hg o más).

Adicionalmente, en un número reducido (15-32%) con cambios clínicamente relevantes en la PA y la FC, éstos se mantuvieron en el tiempo o progresaron. Se considera necesaria una evaluación clínica y cardiovascular antes y durante el tratamiento con atomoxetina. En el caso de que antes del inicio o durante el tratamiento se identificasen antecedentes o la aparición de enfermedad cardiovascular, se debe llevar a cabo una valoración por un cardiólogo.

Tomando como base estas conclusiones, la AEMPS establece las siguientes recomendaciones para los profesionales sanitarios:

- El uso de atomoxetina está contraindicado en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves en los que se puede esperar un deterioro con un incremento de la presión arterial o en la frecuencia cardíaca clínicamente importante.
- Si se decide instaurar tratamiento, se recomienda realizar un examen físico e historia clínica para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca.
- Atomoxetina debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión, taquicardia, o enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares.
- La FC y la PA se deben medir y registrar en todos los pacientes antes de que comiencen el tratamiento con atomoxetina, así como después de cada ajuste de dosis y al menos cada 6 meses durante el tratamiento. Si el

paciente desarrolla síntomas que sugieran un trastorno cardíaco durante el tratamiento, debe ser remitido a un cardiólogo para una evaluación inmediata.

7.- Domperidona y riesgo cardíaco

Actualmente la ficha técnica incluye información sobre el riesgo de prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma.

Las agencias nacionales de medicamentos europeas han revisado la información sobre la asociación de muerte súbita y domperidona.

La conclusión de esta evaluación indica que la domperidona puede asociarse con un ligero aumento del riesgo de sufrir arritmias ventriculares graves o muerte súbita de origen cardíaco, en particular en pacientes mayores con dosis altas. El balance beneficio/riesgo de domperidona en sus indicaciones autorizadas se mantiene favorable.

De acuerdo con estas conclusiones la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Valorar los antecedentes de patología cardíaca antes de prescribir domperidona, con especial precaución en pacientes con antecedentes de prolongación de intervalos de la conducción cardíaca, particularmente QTc, con trastornos electrolíticos significativos o enfermedades cardíacas subyacentes como insuficiencia cardíaca congestiva.
- Utilizar la menor dosis eficaz posible, tanto en adultos como en niños.
- Tener especial precaución en el uso de domperidona en pacientes de edad avanzada o en aquellos que utilizan dosis altas de domperidona.

8.- Rosuvastatina: riesgo de ginecomastia

Tras la identificación de una señal de farmacovigilancia de ginecomastia con rosuvastatina, las agencias de medicamentos nacionales de la Unión Europea han revisado la información procedente de ensayos clínicos, notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y de casos publicados en la literatura. Por otra parte, la ginecomastia se ha identificado como posible reacción adversa de atorvastatina.

Tomando como base esta información, se ha concluido que no se puede descartar la asociación de rosuvastatina y ginecomastia. La rosuvastatina podría contribuir a la aparición de ginecomastia en pacientes susceptibles (p. ej. pacientes obesos o de edad avanzada).

Se incorporará la ginecomastia como posible reacción adversa en la ficha técnica de los medicamentos con rosuvastatina, con una frecuencia de aparición muy rara.

9.- Tibolona: riesgo de tromboembolismo venoso, infarto de miocardio, cáncer de mama y cáncer de ovario

Se ha evaluado el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) con tibolona a partir de las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas que se habían recibido, de los datos procedentes de ensayos clínicos y de un estudio de casos y controles realizado con la base de datos inglesa GPRD, diseñado para investigar el efecto de tibolona y otras terapias

hormonales sobre la incidencia del TEV. Los resultados de este último estudio muestran que el riesgo de TEV asociado al uso de tibolona es inferior al de la terapia hormonal sustitutiva convencional. En cualquier caso, estos datos son tan limitados que no permiten excluir la existencia de un pequeño riesgo de TEV entre las pacientes que toman tibolona en comparación con las pacientes que no toman este medicamento.

El riesgo de infarto agudo de miocardio se evaluó a partir de otro estudio epidemiológico llevado a cabo con la misma base de datos. El número de pacientes que se encontraban en tratamiento con tibolona era demasiado pequeño como para poder detectar diferencias con respecto al grupo de pacientes no tratados. Aunque los datos resultan insuficientes para calcular la magnitud exacta del posible riesgo, sugieren que la tibolona no protege a las mujeres postmenopáusicas frente al infarto agudo de miocardio.

El riesgo de cáncer de mama y ovario fue evaluado a partir del estudio denominado *The Million Women*, a partir del cual se concluyó que el riesgo relativo de cáncer de ovario asociado al uso de tibolona resulta similar al que se asocia con otros tipos de tratamiento hormonal sustitutivo.

Se incluirá información detallada sobre todos estos aspectos en las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen tibolona. El reanálisis de los datos de otro de los estudios evaluados no justifica sin embargo modificar la información que actualmente figura sobre el riesgo de accidente cerebrovascular y que se encuentra basada en el estudio LIFT.

10.- Topiramato y riesgo de malformaciones congénitas

Se han evaluado los datos procedentes de dos registros (uno inglés y otro americano) puestos en marcha para valorar el uso de los medicamentos antiepilépticos durante el embarazo. En ambos registros aparecen casos de malformaciones graves en recién nacidos de madres que fueron tratadas, tanto en monoterapia como en combinación, con topiramato. Aunque el número de casos observados aún es relativamente pequeño, los datos continúan mostrando un incremento de riesgo. La información no clínica también muestra claramente este potencial teratogénico.

En consecuencia, se va a proceder a actualizar con esta nueva información la ficha técnica y el prospecto de todos los medicamentos que contienen topiramato. Se hará constar que los niños expuestos durante el primer trimestre del embarazo a un tratamiento en monoterapia con este medicamento presentan un mayor riesgo de sufrir malformaciones congénitas, por ejemplo: defectos craneofaciales como paladar hendido y labio leporino; hipospadias; y defectos en los que se ven afectados diversos sistemas del organismo del recién nacido.

11.- Escitalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma.

Los datos de un ensayo clínico en voluntarios sanos a los que se les administró escitalopram han mostrado un alargamiento del intervalo QT dosis dependiente. Y el análisis de las notificaciones

espontáneas de sospechas de reacciones adversas ha identificado casos de arritmia ventricular incluyendo Torsade de Pointes.

Por tanto, la AEMPS informa de que:

- En pacientes mayores de 65 años, la dosis máxima recomendada pasa a ser de 10 mg al día.
- Se contraindica su uso en las siguientes situaciones:
 - Antecedentes de intervalo QT alargado o síndrome congénito del QT largo.
 - Uso concomitante con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT.
- Utilizarlo con precaución en pacientes en los que coexistan otros factores de riesgo para Torsade de Pointes.

12.- Espironolactona y riesgo de hiperpotasemia.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios las siguientes medidas en pacientes tratados con espironolactona:

- Vigilar las concentraciones de potasio en sangre en pacientes con insuficiencia cardíaca clases III y IV de la NYHA.
- En ICC no superar los 50 mg diarios
- Evitar el uso con otros diuréticos ahorradores de potasio o antagonistas de la aldosterona.
- Evitar suplementos de potasio orales con potasio sérico > 3,5 mmol/L.
- Recordar que el uso simultáneo con IECA, ARA-II, betabloqueantes, heparinas, AINE y sal de mesa para hipertensos facilita la aparición de hiperpotasemia.
- Controlar el potasio y creatinina séricos en la semana siguiente al inicio del tratamiento o si se aumenta la dosis de espironolactona, posteriormente cada mes durante los 3 primeros meses, luego cada trimestre durante un año y tras el año de tratamiento, cada seis meses.
- En pacientes de más de 80 años valorar una posible insuficiencia renal oculta.
- Interrumpir transitoria o definitivamente el tratamiento si los niveles séricos de potasio son > 5 mmol/L o de creatinina son > 4 mg/dL.

13.- Antiepilépticos y riesgo de alteraciones óseas

El grupo de trabajo de farmacovigilancia (PhVWP) del CHMP acordó llevar a cabo una revisión sobre la asociación entre el uso de antiepilépticos y la disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia y fracturas osteoporóticas. La revisión llevada a cabo ha incluido datos de estudios no clínicos y de estudios epidemiológicos publicados, así como datos procedentes de notificación espontánea de reacciones adversas en la UE.

Se ha concluido que se debe incluir en la ficha técnica y el prospecto de medicamentos con fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, oxcarbacepina, primidona y valproato información relativa al riesgo de alteraciones óseas, incluyendo disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia y fracturas osteoporóticas en pacientes tratados a

largo plazo.

La información disponible relativa a otros antiepilépticos se considera muy limitada e insuficiente para establecer una relación causal con otras alteraciones óseas diferentes a la osteomalacia y no se considera necesario actualizar la información del producto.

14.- Dabigatrán (▲Pradaxa®) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal

El CHMP ha recomendado modificar la ficha técnica de Pradaxa® con objeto de intensificar las precauciones relativas al control de la función renal en pacientes candidatos al tratamiento con dabigatrán o que ya lo están recibiendo:

- Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán evaluar la función renal, calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), y excluir a pacientes con ACr < 30 ml/min.
- Evaluar la función renal cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (hipovolemia, deshidratación, uso concomitante de determinados medicamentos).
- En mayores de 75 años o con insuficiencia renal moderada o leve, evaluar la función renal al menos una vez al año.

15.- Metoclopramida: Restricciones de uso en niños y adolescentes.

En Europa se está evaluando el uso de productos en la población pediátrica. Después de la evaluación del uso de metoclopramida se ha decidido:

- Contraindicarla en menores de 1 año.
- No recomendar su uso entre 1 y 18 años

16.- Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma

En base a los resultados de la evaluación realizada, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

- La dosis máxima recomendada pasa a ser de 40 mg al día.
- En ancianos y en disfunción hepática, la dosis máxima no superará los 20 mg diarios.
- Se contraindica su uso en pacientes:
 - Con antecedentes de intervalo QT alargado o síndrome congénito del QT largo.
 - En tratamiento con algún medicamento con capacidad para prolongar el intervalo QT.
- Se recomienda precaución en pacientes en los que coexistan otros factores de riesgo de desarrollar Torsade de Pointes, por ejemplo aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de

miocardio, bradiarritmias o predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia por enfermedad o medicación concomitante.

17.- Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II): los datos disponibles no apoyan su asociación con el riesgo de cáncer

El CHMP ha revisado la información sobre este asunto, incluyendo los datos procedentes de metanálisis de ensayos clínicos, estudios epidemiológicos y estudios experimentales.

Esta revisión concluye que actualmente no existe evidencia de que el uso de ARA II se asocie a la aparición de nuevos casos de cáncer en los pacientes tratados, manteniéndose el balance beneficio-riesgo favorable de estos medicamentos en sus indicaciones autorizadas.

18.- Derivados terpénicos en supositorios: restricciones de uso en niños

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre la contraindicación en niños menores de 30 meses o con antecedentes de convulsiones febriles o epilepsia del uso de medicamentos en forma de supositorios que contienen derivados terpénicos (alcanfor, cineol, citral, eucalipto, mentol, niaouli, pino, terpineol, terpinina, tomillo, trementina).

19.- Dronedarona: conclusiones de la reevaluación de su relación beneficio-riesgo

Como continuación de la nota informativa SGMUH (FV) 14/2011, de 21 de julio, la AEMPS ha informado a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones finales de la reevaluación del balance beneficio-riesgo de dronedarona:

- Dronedarona mantiene un balance beneficio-riesgo favorable en una población limitada de pacientes.
- Se han introducido nuevas restricciones de uso, contraindicaciones y recomendaciones de monitorización de las funciones cardiovascular, hepática, pulmonar y renal al inicio y durante el tratamiento.

20.- Lenalidomida (Revlimid®) y riesgo de segundas neoplasias

El CHMP ha revisado el balance beneficio-riesgo de Revlimid® en sus indicaciones autorizadas, después de que tres nuevos estudios mostrasen una incidencia superior de nuevos cánceres en pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado y tratados con lenalidomida y otros tratamientos concomitantes. Estos estudios se llevaron a cabo en situaciones diferentes a las indicaciones autorizadas para Revlimid®. Adicionalmente, el CHMP ha revisado los datos disponibles en relación con el uso de lenalidomida en la

indicación autorizada, incluyendo datos procedentes de estudios y de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas.

La conclusión de esta evaluación ha sido que, aunque en el contexto de la indicación autorizada para Revlimid® se ha observado una mayor frecuencia de nuevas neoplasias en pacientes tratados con lenalidomida (3,98 vs 1,38 casos por 100 años-paciente), su balance beneficio-riesgo se mantiene favorable en las indicaciones autorizadas, particularmente por el aumento de la supervivencia observada en los pacientes tratados.

21.- Medicamentos con riesgo conocido de Síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica

Con objeto de facilitar la detección temprana y por lo tanto la mejora de la evolución clínica de estas reacciones adversas, las agencias de medicamentos nacionales de la UE han acordado a través del Grupo de Farmacovigilancia del CHMP, los puntos fundamentales sobre las advertencias que deben incluirse en las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen principios activos con riesgo conocido, muy poco frecuente pero grave, de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y de necrolisis epidérmica tóxica (NET). Estos principios activos son: alopurinol, carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, nevirapina, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfafurazol, sulfametoxazol y sulfasalazina.

22.- Revatio® (sildenafil para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar): aumento del riesgo de mortalidad en pacientes pediátricos en dosis superiores a las recomendadas

En un estudio clínico para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes pediátricos con dosis comprendidas entre 10 y 80 mg tres veces al día de sildenafil, se observó un riesgo mayor de mortalidad entre los pacientes de los grupos del estudio que recibían dosis superiores, en comparación con los que recibían dosis menores de sildenafil. La incidencia de muertes en los grupos de dosis altas, medias y bajas fue del 20% (20 de 100), del 14% (10 de 74) y del 9% (5 de 55), respectivamente. Se recuerda a los médicos prescriptores que no se deben usar dosis de Revatio® superiores a las recomendadas en la ficha técnica, la cual ha sido actualizada para incluir esta nueva información.

Las notas informativas completas están disponibles en

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/home.htm> y en <http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/historicoNotas.htm>

Puede suscribirse a la información de seguridad en

<https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/> o en <https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

RAM

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado, identificados mediante el triángulo amarillo (1)**
- **Para todos los medicamentos**
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa, hospitalización o prolongación de ésta, y cualquier otra reacción médicamente importante.
 - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.



BOLETÍN INFORMATIVO
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

(1) <https://sinaem.agemed.es/trianguloamarillo>

Dirigir la correspondencia a
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Sº de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios
Sub Gral de Evaluación y Control
D Gral de Ordenación e Inspección

Pº de Recoletos, 14 - 2ª Planta - 28001 MADRID - Tfno. 91 426 9231/17 - Fax 91 426 92 18

Correo Electrónico: cfv.cm@salud.madrid.org

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>

ISSN: 1697-316X (versión electrónica)

Este número no tiene versión impresa

Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Notificación electrónica en <https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/adversas.aspx>



Dirección General de Ordenación e Inspección

CONSEJERÍA DE SANIDAD

Comunidad de Madrid



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios