

# Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

## RIESGO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y ABORTO ESPONTÁNEO CON MICOFENOLATO DE MOFETILO Y MICOFENOLATO SÓDICO

**La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de las siguientes recomendaciones respecto al riesgo de malformaciones congénitas con micofenolato: Debido al riesgo de aparición de malformaciones congénitas y aborto espontáneo, el micofenolato de mofetilo y el micofenolato sódico sólo se administrarán a mujeres embarazadas en caso de que no se pueda utilizar ninguna otra alternativa terapéutica disponible. En mujeres con capacidad de gestación, el micofenolato de mofetilo y el micofenolato sódico no deberán administrarse hasta que se haya descartado la existencia de un embarazo y se tenga constancia de que se están adoptando medidas anticonceptivas eficaces.**

La AEMPS ha informado<sup>1</sup> del riesgo de malformaciones congénitas durante el uso de micofenolato y ha indicado las recomendaciones a llevar a cabo en mujeres en edad fértil para evitarlo. Tanto el **micofenolato de mofetilo** como el **micofenolato sódico** son profármacos que tras ser administrados se absorben rápida y completamente transformándose en su forma farmacológica activa, el ácido **micofenólico**, dotado de potentes efectos citostáticos sobre los linfocitos T y B. En combinación con ciclosporina y corticosteroides, el **micofenolato sódico** está indicado para la “*profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a trasplante renal alogénico*”, y el **micofenolato de mofetilo** para la “*profilaxis del rechazo agudo de este mismo trasplante así como del cardíaco y del hepático*”.

Se ha llevado a cabo una revisión de todos los datos disponibles sobre el riesgo de malformaciones congénitas asociadas a la administración de los mencionados principios activos, y se ha identificado lo siguiente:

- Se puede confirmar el potente efecto teratogénico del **micofenolato de mofetilo** y del **micofenolato sódico** en humanos. En caso de exposición durante el embarazo, se incrementa tanto el riesgo de malformaciones congénitas como de aborto espontáneo<sup>2,3,4,5</sup>
- La incidencia de malformaciones congénitas se estima en un 23%-27% de los recién nacidos vivos

de mujeres expuestas a **micofenolato de mofetilo** frente al 4%-5% en mujeres tratadas durante el embarazo con otros inmunosupresores.

- Las malformaciones más frecuentemente identificadas han sido las siguientes: faciales (ej. labio leporino, paladar hendido, micrognatia, hipertelorismo); oculares (ej. coloboma); óticas (ej. atresia del conducto auditivo externo); traqueo-esofágicas (ej. atresia de esófago); digitales (ej. polidactilia, sindactilia); renales; cardíacas (ej. defectos de los septos auriculares y ventriculares) y del sistema nervioso (ej. espina bífida).
- Se han notificado casos de aborto espontáneo en un 45%-49% de mujeres expuestas a **micofenolato de mofetilo** frente al 12-33% en mujeres tratadas durante el embarazo con otros inmunosupresores.

## ■ RECOMENDACIONES A LOS PROFESIONALES SANITARIOS

En base a ello, la AEMPS establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

- El **micofenolato de mofetilo** y el **micofenolato sódico** sólo se administrarán en mujeres embarazadas en caso de que no se pueda utilizar ninguna otra alternativa terapéutica disponible.
- Antes de administrar **micofenolato de mofetilo** o **micofenolato sódico** a mujeres con capacidad de gestación se deberá:
  1. Descartar la existencia de un embarazo. Se recomienda realizar dos pruebas analíticas (sangre u orina) separadas entre sí por un plazo de 8-10 días.
  2. Constatar que la mujer está adoptando medidas anticonceptivas eficaces, recomendándole utilizar simultáneamente dos métodos complementarios durante todo el tratamiento y hasta 6 semanas después de haberlo finalizado.
- En el caso de los varones se les explicará, que durante el tratamiento y hasta 90 días después de que éste haya finalizado deberán utilizar preservativo en sus relaciones sexuales. Asimismo se recomienda que sus parejas adopten medidas anticonceptivas eficaces durante este mismo periodo.

Se están elaborando unos documentos de **prevención de riesgo de malformaciones congénitas** que serán distribuidos por los titulares de la autorización de comercialización y estarán disponibles en la página web de la AEMPS (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS

(CIMA)) dentro del ícono junto a la ficha técnica y prospecto de los medicamentos afectados.

En España se encuentran comercializados con **micofenolato de mofetilo, Cellcept®, Myfenax®** y un amplio número de genéricos<sup>6</sup>. Con **micofenolato** sódico únicamente se encuentra comercializado **Myfortic®**.

## Referencias

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Micofenolato mofetilo y micofenolato sódico: riesgo de malformaciones congénitas y aborto espontáneo. Nota informativa MUH (FV), nº 9/2015, 23 de octubre de 2015. Disponible en web: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH\\_FV\\_09-Micofenolato\\_y\\_micofenolato\\_sodico.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_09-Micofenolato_y_micofenolato_sodico.htm) (consultado 5 noviembre 2015).
- Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C.** Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. Am J Med Genet A. 2012; 158A(3):588-96.
- Jones A, Clary MJ, McDermott E, Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Armenti VT.** Outcomes of pregnancies fathered by solid-organ transplant recipients exposed to mycophenolic acid products. Prog Transplant. 2013 Jun;23(2):153-7.
- Martín MC, Cristiano E, Villanueva M, Bonora ML, Beruguio N, Tocci A, Groisman B, Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P.** Esophageal atresia and prenatal exposure to mycophenolate. Reprod Toxicol. 2014 Dec;50:117-21.
- Mohamed-Ahmed O, Nelson-Piercy C, Bramham K, Gao H, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M.** Pregnancy outcomes in liver and cardiothoracic transplant recipients: a UK national cohort study. PLoS One. 2014 Feb 19; 9(2):e89151.
- Medicamentos genéricos con micofenolato de mofetilo:** Micofenolato de Mofetilo Stada, Micofenolato de Mofetilo Accord, Micofenolato de Mofetilo Combix, Micofenolato de Mofetilo Kern Pharma, Micofenolato de Mofetilo Mylan, Micofenolato de Mofetilo Sandoz, Micofenolato de Mofetilo Tecnigen, Micofenolato de Mofetilo Ur, Micofenolato de Mofetilo Tecnigen Zentiva, Micofenolato de Mofetilo Actavis y Micofenolato de Mofetilo Normon.

## VACUNAS FREnte AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO: LOS DATOS NO APoyAN SU RELACIÓN CON LOS SÍNDROMES CRPS Y POTS

**El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha concluido que los datos disponibles no apoyan que la administración de la vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) pueda causar el síndrome de dolor regional complejo (CRPS) ni el síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS).**

Recientemente la AEMPS ha publicado<sup>1</sup> los resultados de la evaluación de los datos disponibles

asociados a la administración de la vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) en relación al síndrome de dolor regional complejo (CRPS) y al síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS).

Tal como se informaba en la nota<sup>2</sup> MUH (FV) 8/2015, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha revisado los datos disponibles con objeto de clarificar si existe vinculación entre la administración de estas vacunas (en España, **Cervarix®** y **Gardasil®**) y la aparición de dos síndromes: el síndrome de dolor regional complejo (en inglés CRPS) y el síndrome de taquicardia postural ortostática (en inglés POTS)<sup>3</sup>, a raíz de la notificación de varios casos, particularmente en algunos países (Dinamarca, Japón).

El síndrome de dolor regional complejo (CRPS) es un cuadro de dolor crónico desproporcionado respecto a la causa desencadenante, que afecta a una extremidad, se acompaña de manifestaciones disautonómicas y ocurre generalmente tras un traumatismo e inmovilización del miembro. Su diagnóstico es habitualmente tardío tras el inicio de los síntomas.

El síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS) se manifiesta típicamente con taquicardia persistente tras ortostatismo en ausencia de hipotensión y se acompaña de otras manifestaciones sistémicas inespecíficas (síncope, astenia, cefalea, mareo, palpitaciones). Es una entidad mal definida que ha tenido diferentes denominaciones.

El PRAC ha evaluado los casos notificados que se han presentado posteriormente a la administración de la vacuna frente a VPH y los ha comparado con los casos que podrían esperarse en la población femenina de edad similar (unos 150 casos anuales por millón, tanto de CRPS como de POTS). Dicho análisis no apoya que ocurran más casos con posterioridad a la vacunación aún teniendo en cuenta la posible infranotificación de casos. Tampoco se ha apreciado la existencia de un patrón temporal entre la administración de la vacuna y la aparición de los síntomas.

En relación a los casos sugerentes de POTS, algunos de los síntomas notificados podrían corresponder a un síndrome de fatiga crónica. Un estudio de base poblacional no ha encontrado asociación entre la vacuna frente al VPH y el síndrome de fatiga crónica<sup>4</sup>.

El PRAC analizó también la información procedente de otras fuentes incluyendo los ensayos clínicos y la bibliografía científica. Adicionalmente ha evaluado la información proporcionada por expertos en los referidos síndromes y por representantes de mujeres afectadas y no ha encontrado datos que sugieran una relación causal de los mismos con la administración de la vacuna frente al VPH.

El PRAC ha concluido, por tanto, que los datos disponibles no apoyan que la vacuna del VPH

pueda causar CRPS o POTS. El balance beneficio-riesgo de estas vacunas se sigue considerando positivo y no se han recomendado cambios en sus condiciones de uso autorizadas.

Hasta la fecha se han vacunado frente al VPH más de 80 millones de mujeres en todo el mundo, en España se han distribuido alrededor de 6 millones de dosis. El cáncer de cérvix es la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres, y las medidas de prevención, incluyendo tanto una adecuada cobertura del cribado de detección precoz del cáncer de cuello uterino, como la vacunación frente al VPH, se consideran estrategias clave para la reducción de su incidencia a largo plazo<sup>5</sup>.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios seguirá realizando una vigilancia y evaluación continuada de la nueva evidencia que pueda generarse, en colaboración con la red europea de agencias.

## Referencias

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Vacunas frente al virus del papiloma humano: los datos no apoyan su relación con los síndromes CRPS y POTS. Nota informativa MUH (FV), nº 10/2015, 5 de noviembre de 2015. Disponible en web: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH\\_FV\\_10-vacuna-papiloma-humano.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_10-vacuna-papiloma-humano.pdf) (consultado 5 noviembre 2015).
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Vacuna frente al virus del papiloma humano: inicio de una revisión europea de aspectos específicos de seguridad. Nota informativa MUH (FV), nº 8/2015, 13 de julio de 2015. Disponible en web: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH\\_FV\\_08-vacuna-papiloma-humano.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_08-vacuna-papiloma-humano.pdf) (consultado 5 noviembre 2015).
- CRPS:** [http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/sindrome\\_de\\_dolor Regional\\_complejo.htm](http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/sindrome_de_dolor Regional_complejo.htm). POTS: [http://www.ninds.nih.gov/disorders/postural\\_tachycardia\\_syndrome/postural\\_tachycardia\\_syndrome.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/postural_tachycardia_syndrome/postural_tachycardia_syndrome.htm).
- Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S, Thomson A, Bryan P.** Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine*. 2013 Oct 9;31(43):4961-7.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.** Recomendaciones de la Ponencia del Programa y Registro de Vacunaciones sobre cambios en el programa de vacunación frente a virus del papiloma humano. Disponible en la página web: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/PapilomaVPH.pdf>

## RIESGO DE PERFORACIÓN UTERINA CON DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS DE COBRE (NOVA T 380) Y SISTEMAS DE LIBERACIÓN INTRAUTERINOS DE LEVONORGESTREL (MIRENA® Y ▼ JAYDESS®)

En la Unión Europea (UE) se ha acordado que el laboratorio titular de la comercialización (TAC) de

los medicamentos Mirena® y ▼ Jaydess®, envíe una carta a todos los profesionales sanitarios advirtiendo del riesgo de perforación uterina con dispositivos intrauterinos (DIU) y con sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel (SLI-LNG)

Los anticonceptivos intrauterinos incluyen el dispositivo intrauterino de cobre (DIU) y el sistema de liberación intrauterina de levonorgestrel (SLI-LNG). Este tipo de anticonceptivos se utilizan para la anticoncepción a largo plazo, algunos SLI-LNG también están autorizados para el tratamiento de la menorragia. La perforación uterina es una complicación que puede tener lugar tras la realización de diversos procedimientos diagnósticos, terapéuticos y ginecológicos, entre los que se incluye la colocación de un anticonceptivo intrauterino. La perforación del cuerpo o del cuello del útero ocurre con mayor frecuencia durante el procedimiento de inserción del anticonceptivo intrauterino, sin embargo puede no ser detectada en ese momento si no a posteriori, pudiendo disminuir la efectividad anticonceptiva. En caso de que se produzca perforación uterina el sistema insertado deberá retirarse pudiendo ser necesaria la aplicación de tratamiento quirúrgico.

En la UE se han revisado los resultados estudio EURAS-IUD, y se ha informado a través de una DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*) a los profesionales sanitarios<sup>1</sup> de las recomendaciones dirigidas a evitar los riesgos que el estudio ha puesto de manifiesto:

- La tasa de perforaciones de útero observada con los anticonceptivos intrauterinos fue baja, ocurriendo en aproximadamente 1 de cada 1.000 inserciones.
- Independientemente del tipo de anticonceptivo intrauterino insertado, los factores más importantes que incrementan el riesgo de perforación uterina fueron que la mujer se encontrase en periodo de lactancia en el momento de la inserción y también en aquellas en las que la inserción tuviese lugar durante las 36 semanas posteriores al parto (véase tabla 1). Los anticonceptivos intrauterinos tienen una alta efectividad anticonceptiva. El estudio confirmó que los beneficios de los mismos continúan superando a los riesgos para la mayoría de las mujeres, incluidas aquellas que están en periodo de lactancia o que han dado a luz recientemente.
- Antes de insertar un anticonceptivo intrauterino, es necesario informar a las mujeres acerca del riesgo de perforación que existe, indicándoles que esta se presenta en aproximadamente

1 de cada 1.000 inserciones, que este riesgo se incrementa en mujeres en periodo de lactancia en el momento de la inserción y también en aquellas en las que la inserción tuviese lugar durante las 36 semanas posteriores al parto, y explicándoles que entre los síntomas de la misma se incluyen:

- Dolor pélvico severo después de llevar a cabo la inserción o Incapacidad para sentir los hilos de extracción
- Dolor o aumento del sangrado después de la inserción, que se prolonga durante varias semanas
- Cambios repentinos en las menstruaciones
- Dolor durante las relaciones sexuales
- Asimismo, se debe explicar a las mujeres cómo verificar los hilos de extracción e informarles acerca de la necesidad de tener que someterse a un examen médico en caso de no poder palparlos (especialmente si también experimentan dolor significativo).
- Puede producirse una perforación uterina parcial incluso cuando los hilos son aún visibles; tome esto en consideración si la paciente acusa dolor severo después de la inserción y realice una ecografía.

## ■ RESUMEN DEL ESTUDIO EURAS-IUD

El estudio EURAS-IUD es un amplio estudio prospectivo, comparativo, observacional de cohortes, realizado en mujeres usuarias de anticonceptivos intrauterinos, incluyendo el SLI-LNG con una tasa de liberación inicial de 20 mcg/ 24 horas (**Mirena®**) y el DIU de cobre<sup>1,2</sup>, en el que la variable principal fue la perforación uterina.

El estudio EURAS-IUD se llevó a cabo en 6 países europeos e incluyó más de 61.000 mujeres (> 43.000 mujeres usuarias de SLI-LNG y > 18.000 mujeres usuarias de diversas marcas de DIU de cobre).

La incidencia de perforación uterina fue de 1,3 (IC del 95%: 1,1–1,6) por cada 1.000 inserciones en toda la población de estudio, sin diferencia relevante entre las cohortes del estudio (1,4 [IC 95%: 1,1–1,8] por cada 1.000 inserciones en la cohorte SLI-LNG y 1,1 [IC del 95%: 0,7–1,6] por cada 1.000 inserciones en la cohorte DIU de cobre).

Independientemente del tipo de anticonceptivo intrauterino insertado, el riesgo de perforación uterina se incrementó (véase tabla 1):

- En mujeres en período de lactancia (en comparación con las mujeres no lactantes) en el momento de la inserción.
- Cuando el SLI o DIU se insertó durante las 36 semanas después de dar a luz (en comparación con más de 36 semanas).

	LACTANCIA EN EL MOMENTO DE LA INSERCIÓN	SIN LACTANCIA EN EL MOMENTO DE LA INSERCIÓN
<b>Inserción &lt;36 semanas después del parto</b>	5,6 cada 1.000 (IC 95%: 3,9–7,9; n= 6.047 inserciones)	1,7 cada 1.000 (IC 95%: 0,8–3,1; n= 5.927 inserciones)
<b>Inserción &gt;36 semanas después del parto</b>	1,6 cada 1.000 (IC 95%: 0,0–9,1; n= 608 inserciones)	0,7 cada 1.000 (IC 95%: 0,5–1,1; n= 41.910 inserciones)

**Tabla 1:** EURAS-IUD: Incidencia de perforación por cada 1.000 inserciones para toda la cohorte del estudio, estratificada en función del periodo de lactancia y el tiempo transcurrido desde el parto hasta el momento de la inserción

Ninguno de los casos de perforación observados en el estudio se asoció a secuelas graves, tales como lesión del intestino o vejiga, septicemia generalizada o peritonitis. La mayoría de las perforaciones, tanto en la cohorte de SLI-LNG como en la de DIU de cobre, se manifestaron clínicamente con dolor o problemas de sangrado. Sin embargo, el 22,0% de las mismas se detectó en exámenes médicos rutinarios en mujeres aparentemente asintomáticas. En ambas cohortes, más del 50% de las perforaciones fueron diagnosticadas en los primeros dos meses después de haber llevado a cabo la inserción del anticonceptivo intrauterino.

## ■ RECOMENDACIONES

Para aconsejar a las mujeres sobre medidas anticonceptivas se debe considerar la anticoncepción a largo plazo como una de las opciones disponibles (incluyendo SLI-LNG y DIU). Se les debe informar acerca de los beneficios y riesgos de dicho tipo de anticoncepción y dentro de este contexto, se les debe instruir expresamente acerca de los signos y síntomas de perforación uterina. En casos de inserción difícil (p. ej. aparición de dolor excepcional o sangrado durante o después de llevar a cabo el procedimiento) se deberá realizar inmediatamente un examen físico y una ecografía para excluir la existencia de perforación. Tal y como ya se ha comentado, es preciso tener en cuenta que el examen físico por sí solo (incluyendo la verificación de los hilos de extracción) puede no ser suficiente para excluir perforaciones parciales, que pueden tener lugar incluso si los hilos aún son visibles. Se debe explicar a las mujeres cómo verificar los hilos de extracción y recomendarles que regresen para un examen médico si no pueden palparlos (especialmente si también tienen dolor significativo), o si tienen cualquier otro síntoma sugestivo de perforación (véase la lista incluida en el inicio). Asimismo, se les debe indicar que deben comunicar que son portadoras de un anticonceptivo intrauterino en

caso de que dicho examen vaya a ser realizado finalmente por un médico distinto al que realizó la inserción del mismo.

## ■ NOTA SOBRE NOTIFICACIÓN

Recuerde que los profesionales sanitarios deben notificar las sospechas de reacciones adversas asociadas al uso de medicamentos (RAM) de uso humano al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H) a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el programa de Tarjeta Amarilla. Estas notificaciones también podrán realizarse on-line en la página web del SEFV-H en la AEMPS a través del siguiente enlace: <https://www.notificaram.es/>. Así debe hacerse en el caso de sospechas de RAM con **Mirena®** o con **▼Jaydess®** ya que son 'medicamentos'.

Por otra parte, cualquier problema relacionado con los dispositivos intrauterinos (DIU) de cobre (**Nova T 380**), al ser 'productos sanitarios', debe ser comunicado al Sistema de Vigilancia de Productos Sanitarios de la AEMPS, de acuerdo al procedimiento establecido en su web: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/productosSanitarios/vigilanciaprofesionales.htm>

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación directa para profesionales sanitarios. Información actualizada acerca del riesgo de perforación uterina con dispositivos intrauterinos de cobre (Nova T 380) y sistemas de liberación intrauterina de levonorgestrel (Mirena y ▼Jaydess). Octubre 2015. Cartas de seguridad a los profesionales sanitarios. Disponible en la página web de la AEMPS: [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas\\_segProfSani.htm](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm) (consultado 5 noviembre 2015).

## IMPORTANTE

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H.

### ¿QUÉ NOTIFICAR?

Se deben notificar las **sospechas de RAM**:

- con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS,
- principalmente las **RAM 'graves'** (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicaamente importantes y las trasmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o **RAM 'inesperadas'** de cualquier medicamento,
- con medicamentos de '**seguimiento adicional**' (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con triángulo negro en la web de la AEMPS, en la sección de CIMA con criterio de búsqueda del "Triángulo negro": <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
- las que sean consecuencia de '**errores de medicación**', que ocasionen daño en el paciente,
- las originadas por '**interacciones**' con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc.).

### ¿CÓMO NOTIFICAR?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las 'tarjetas amarillas'. Consulte en este directorio su **Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente**.

**NUEVO MÉTODO:** se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para **ciudadanos**, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

### ¿DÓNDE CONSEGUIR TARJETAS AMARILLAS?

Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del "Catálogo de Medicamentos" y en las páginas de Internet <http://www.portalfarma.com> y [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serfv.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf).

### ¿DÓNDE CONSULTAR LAS FICHAS TÉCNICAS Y PROSPECTOS DE LOS MEDICAMENTOS?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es> >> seleccionando >> "**CIMA: Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS, Humanos**", se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT Plus.

**NOTA:** la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.