

Número 12. Diciembre 1999
ANAMNESIS FARMACOLÓGICA
Seguridad de los medicamentos en el año 2000

NOTAS INFORMATIVAS

Grepafloxacino, suspensión de la comercialización
PRAMIPREXOL y ROPINIROL, episodios súbitos de sueño
PREPIDIL® GEL, interacción con oxitocina
Vigabatrina (SABRILEX®), defectos del campo visual
ESTREPTOQUINASA, uso para indicaciones no autorizadas
Tiomersal, disminución de la exposición en niños
RETEPLASA (RAPILYSIN®), incompatibilidades
¿Qué hay que notificar?
Farmacovigilancia en oficinas de farmacia: alendronato

USO DE MEDICAMENTOS DURANTE EL EMBARAZO
Cafeína

PRESENTACIÓN

Seguridad de los medicamentos en el año 2000

La entrada en el año 2000 invita a reflexionar sobre los logros y las perspectivas en cuanto a la terapéutica de este nuevo milenio y al avance en la detección y comunicación de las reacciones adversas de los medicamentos observadas. Durante 1999 se han producido noticias importantes sobre la seguridad de medicamentos de reciente aparición, que han conducido, en muchos casos, a la retirada del mercado o a modificaciones de la ficha técnica. De todos ellos hemos dado puntualmente noticias en nuestros boletines. En otro apartado de este, se señalan una serie de reacciones adversas que consisten en defectos del campo visual producidos por vigabatrina. En nuestro Centro se detectó una señal de alarma tras la comunicación de esta alteración por parte de un servicio hospitalario de Neurología. A partir de ahí, se estableció una estrategia coordinada con los especialistas que más pacientes tratan con éste fármaco, para conocer tanto los pacientes sometidos al mismo, como para tomar las medidas oportunas a fin de limitar al máximo la aparición de las referidas reacciones.

El conseguir una mayor eficacia en la detección de problemas de seguridad de los medicamentos y la circulación de la información correspondiente no es casualidad. Este avance se debe a un esfuerzo combinado de las Autoridades Sanitarias que han ido implantando Centros de Farmacovigilancia en todas las Comunidades Autónomas, de las personas que trabajan día a día en estos Centros y de los profesionales sanitarios que colaboran. La creación de la Agencia Española del Medicamento agilizará también la toma de decisiones administrativas que han de ser el reflejo de las señales de alarma que se detecten.

M. Bartolomé
Director

NOTAS INFORMATIVAS

RETIRADA DEL MERCADO DE GREPAFLOXACINO (VAXAR[®], GREPAX[®])

La Agencia Española del Medicamento, a solicitud de los Laboratorios Glaxo Wellcome y Otsuka Pharmaceutical, dispuso, a partir del 27 de octubre de 1999, la retirada del mercado de las siguientes especialidades farmacéuticas, en cuya composición entra a formar parte el principio activo grepafloxacino.

Laboratorio	Código Nacional	Especialidad
Glaxo Wellcome	661884	VAXAR 400 mg 7 comprimidos
	661876	VAXAR 600 mg 10 comprimidos
Otsuka Pharmaceutical	660399	GREPAX 600 mg 10 comprimidos
	660407	GREPAX 400 mg 7 comprimidos

Los productos mencionados se autorizaron en nuestro país en septiembre de 1998 por el procedimiento de reconocimiento mutuo, válido para otros países de la Unión Europea y actuando Alemania como país de referencia. En el seguimiento llevado a cabo sobre el perfil de seguridad de este medicamento una vez comercializado, se ha detectado la aparición de sospechas de reacciones adversas cardiovasculares, ocasionalmente graves, en las que no se ha podido descartar una posible reacción de causalidad con la administración del fármaco.

Por todo ello, la Agencia Española del Medicamento, teniendo en cuenta la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas de similar eficacia, consideró que el balance actual beneficio-riesgo de grepafloxacino es desfavorable en las condiciones de uso autorizadas, por lo que se adoptó esta medida de retirada, al igual que otros países de la Unión Europea.

PRAMIPREXOL (MIRAPEXIN[®]) y ROPINIROL (REQUIP[®]), episodios súbitos de sueño.

Pramipexol es un agonista dopaminérgico autorizado por la Comisión Europea el 23 de febrero de 1998, mediante un procedimiento de registro centralizado. En España, al igual que en Grecia, Italia y Reino Unido, este principio activo se comercializa bajo la marca MIRAPEXIN[®] (Laboratorio Pharmacia-Upjohn) mientras que en Dinamarca, Finlandia, Alemania, Holanda y Suecia se encuentra disponible bajo la marca de SIFROL (Laboratorio Boehringer Ingelheim). Este medicamento está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática avanzada, en asociación con levodopa cuando el efecto de ésta desaparece o se hace irregular, con la consiguiente fluctuación en el efecto terapéutico.

Desde junio de 1997, fecha de lanzamiento del fármaco en los estados Unidos, se estima una exposición mundial al mismo de 100.000 pacientes/año, un 10% de la cual corresponde a pacientes de la Unión Europea. El Comité de Especialidades Farmacéuticas (CEF) – órgano científico de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMEA) – ha evaluado toda la nueva información que sobre la seguridad del medicamento ha ido emergiendo a lo largo de este tiempo.

El 25 de junio de 1999, los laboratorios titulares arriba mencionados proporcionaron a la EMEA nueva información sobre la aparición de episodios súbitos de sueño en pacientes tratados con pramipexol. Desde julio de 1997, se han comunicado 19 casos de este tipo en los Estados Unidos, 14 de los cuales ocurrieron mientras el paciente estaba conduciendo. Ello hizo que 9 pacientes se vieran involucrados en accidentes de tráfico, con daños leves en la mayoría de los casos. Estos episodios de sueño súbito pueden ocurrir en cualquier momento tras iniciar el tratamiento, con cualquier dosis dentro del rango recomendado y

pueden poner en peligro la vida del paciente y otros sujetos, dependiendo de las circunstancias. En algunos casos, los episodios no fueron precedidos por algún signo de alerta, lo que los convierte en impredecibles. Este fenómeno es distinto a la somnolencia o sedación, ya que algunos de los pacientes experimentaron una tendencia irrefrenable al sueño. En la mayoría de los casos en los que se dispone de información, el episodio súbito de sueño no se reprodujo al reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Tras una revisión inicial de esta información, la EMEA estima necesario informar sobre la potencial ocurrencia de estos episodios de sueño súbito asociados a la administración de pramipexol, que son de carácter impredecible y que pueden amenazar la vida del paciente.

Los pacientes tratados con pramipexol deben ser firmemente advertidos de que no conduzcan o realicen actividades en las que una disminución del estado de alerta podría ponerles a ellos o a otros en riesgo de sufrir daños graves o de morir, como en el caso de manejar maquinaria.

Los pacientes que hayan experimentado episodios súbitos de sueño deben contactar inmediatamente con su médico.

Debe aconsejarse precaución a los pacientes que estén tomando otros medicamentos potencialmente sedantes o alcohol en combinación con pramipexol, debido a los posibles efectos aditivos.

Como medida urgente de precaución, se decidió incluir las pertinentes advertencias en la ficha técnica y prospecto, así como el envío de una carta a los médicos sobre este asunto.

Recientemente, también el Laboratorio SmithKline Beecham ha solicitado a las Autoridades Sanitarias, realizar modificaciones en el apartado de advertencias y precauciones especiales de la ficha técnica y prospecto de la especialidad REQUIP® (ropinirol). Este fármaco está indicado en la enfermedad de Parkinson como tratamiento inicial en monoterapia, o en combinación con la levodopa a lo largo del curso de la enfermedad cuando aparecen fenómenos “wearing-off” (discinesias de final de dosis por pérdida de efecto) o cuando el efecto terapéutico es inconsistente y aparecen fluctuaciones motoras. Como en el caso de MIRAPEXIN®, se han comunicado, principalmente en Estados Unidos y Canadá, 17 episodios repentinos de sueño similares a los descritos anteriormente para pramipexol, asociados al tratamiento con REQUIP®, en ocasiones al conducir vehículos. El Laboratorio responsable enviará cartas a los médicos informándoles de estos hechos, recomendando disminuir la dosis o suspender el tratamiento en caso de que estos episodios se presenten.

En estos momentos se desconoce la causa exacta y los posibles factores de riesgo de estos episodios repentinos de sueño durante la realización de actividades cotidianas en pacientes con enfermedad de Parkinson. Si conocéis algún caso de este tipo en pacientes tratados con MIRAPEXIN® o REQUIP®, además de advertir al paciente, por favor notificarlo a través de la Tarjeta Amarilla.

NOTA INFORMATIVA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO SOBRE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA PREPIDIL® GEL.

Prepidil® Gel es una especialidad farmacéutica cuyo principio activo es la prostaglandina E₂. Se autorizó en España en marzo de 1988 para la dilatación y maduración cervical previa a la inducción del parto en mujeres embarazadas con embarazo a término o casi a término, siempre que no existan contraindicaciones fetales o maternas.

La Agencia Española del Medicamento, a través de la Compañía Farmacéutica Pharmacia-Upjohn, ha tenido conocimiento recientemente de 3 casos de muerte asociada al

medicamento en mujeres en las que se utilizó como estimulante del parto. La relación de causalidad entre el medicamento y las muertes está actualmente en estudio por parte de los expertos de la Agencia. En dos de los tres casos, el producto se administró junto a oxitocina, asociación que no se recomienda en la ficha técnica del producto, debiendo existir un intervalo de separación de, al menos, 6 horas entre la administración de ambos fármacos. En el tercer caso se está a la espera de información adicional para evaluar la relación de causalidad. El Sistema Español de Farmacovigilancia recogió en el año 97 un cuarto caso de muerte en el que la relación causal con el medicamento no está clara.

La Agencia Española del Medicamento, en colaboración con la compañía farmacéutica, enviará una carta a los ginecólogos al objeto de recordarles las precauciones de uso de esta especialidad farmacéutica.

Con la información actualmente disponible, la Agencia Española del Medicamento considera que la relación beneficio-riesgo de Prepidil® es favorable si se respetan las condiciones de uso especificadas en su ficha técnica.

VIGABATRINA (SABRILEX®), defectos del campo visual.

La vigabatrina es un fármaco antiepiléptico inhibidor selectivo e irreversible de la GABA-transaminasa, la enzima responsable de la escisión metabólica del GABA (ácido gamma-amino-butírico). Este fármaco lleva diez años en el mercado con buenos resultados de eficacia. Sin embargo, la experiencia actualmente conocida de su uso a largo plazo indica que puede causar importantes alteraciones del campo visual.

Los datos agrupados de los estudios de prevalencia sugieren que el 30% de los pacientes tratados con vigabatrina presentan defectos del campo visual. La mayoría de los pacientes con defectos confirmados mediante perimetría no han presentado previamente ningún síntoma, incluso en casos donde en la perimetría se observó un defecto severo. Un posible factor de riesgo es el sexo masculino. La edad y la dosis diaria no se han identificado como factores de riesgo. El comienzo de la reacción se observa tras meses o años de tratamiento con vigabatrina. El grado de restricción del campo visual puede ser severo y puede tener consecuencias prácticas para el paciente. Los datos disponibles sugieren que los defectos del campo visual son irreversibles, incluso tras la suspensión de la vigabatrina. Esta reacción adversa solo puede detectarse de manera fidedigna mediante perimetrías sistemáticas, las cuales generalmente solo son posibles en pacientes mayores de 9 años. La compañía farmacéutica responsable ha desarrollado un método, aun no validado, basado en los potenciales evocados visuales específicos de los campos, que permite examinar la visión periférica en los niños mayores de 3 años.

Por ello se ha realizado una modificación de la ficha técnica de esta especialidad, restringiendo sus indicaciones e introduciendo la nueva información en el apartado de advertencias y precauciones. Estará indicado, por tanto, en combinación con otros fármacos, para el tratamiento de los pacientes con epilepsia parcial resistente, con o sin generalización secundaria, es decir, en la que otras combinaciones de fármacos hayan mostrado ser inadecuadas o mal toleradas. En monoterapia, en el tratamiento de los espasmos infantiles o síndrome de West.

Además el Laboratorio fabricante MARION MERRELL BOURGOIN, S.A. ha enviado cartas a todos los especialistas informándoles de la situación. Se recomienda que todos los pacientes sean sometidos a revisión oftalmológica con examen de los campos visuales antes del comienzo del tratamiento con vigabatrina y posteriormente a intervalos periódicos. Los pacientes que ya estén en tratamiento deberían ser evaluados lo antes posible.

De la misma manera, desde este Centro de Farmacovigilancia, a través de los Colegios de Médicos, se ha informado a los neurólogos, oftalmólogos y pediatras, que son los especialistas que tienen mayor contacto con este tipo de pacientes, así como a las

Autoridades Sanitarias de la Comunidad Autónoma, para que tomen las medidas oportunas con la mayor brevedad.

ESTREPTOQUINASA (KABIKINASE[®], STREPTASE[®])

La estreptoquinasa es un trobolítico indicado en el tratamiento del infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar agudo, trombosis venosa profunda, tromboembolismo arterial agudo y trombosis arterial aguda. Las Autoridades Sanitarias de Estados Unidos (FDA) han incluido en su página web información sobre casos de reacciones alérgicas, hipotensión, apnea y hemorragia, en algunos casos graves, asociados con el uso de estreptoquinasa para limpieza de catéteres. Es preciso recordar que la estreptoquinasa no está indicada para este fin y que solo debería ser administrada para las indicaciones aprobadas y en la forma especificada en la ficha técnica.

www.fda.gov/medwatch

TIOMERSAL. Nota de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos

El tiomersal o timerosal es un conservante organomercurial utilizado principalmente en vacunas, inmunoglobulinas y algunos medicamentos de administración ocular y nasal. La acción antimicrobiana del tiomersal se relaciona con la liberación de etilmercurio, después de la ruptura enzimática o espontánea del tiomersal en etilmercurio y tiosalicilato. La capacidad alergénica del timerosal es bien conocida, no solo por su contenido en mercurio sino también por el salicilato, con posible reactividad cruzada con otras sustancias relacionadas químicamente. Las evidencias de toxicidad directa son escasas y las medidas que se van a adoptar tienen carácter de precautorias.

El tiomersal se ha utilizado durante muchos años y se continua usando a bajas concentraciones (0,01%), como bacteriostático y fungistático en productos como vacunas, inmunoglobulinas, colirios, gotas nasales o soluciones para la limpieza de lentes de contacto. Se considera que la cantidad de etilmercurio que contiene un único preparado no supone ningún riesgo. Sin embargo, la exposición acumulada al etilmercurio procedente de distintas fuentes (alimentos y medicamentos) podría suponer un problema.

Con la perspectiva de limitar la exposición al mercurio y a compuestos organomercuriales, el CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products), comité científico de la EMEA, decidió en abril de 1998 iniciar un plan de acción para evaluar la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen tiomersal.

Se han utilizado los datos existentes del metilmercurio para evaluar los riesgos del etilmercurio, ya que el perfil de toxicidad de los dos compuestos es similar.

El CPMP ha revisado los medicamentos que contienen tiomersal, para comprobar si los pacientes podrían exponerse a cantidades acumulativas de etilmercurio que excedieran los límites aceptables, basándose en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para exposición al etilmercurio.

El CPMP ha recomendado en junio de 1999 lo siguiente:

Para la vacunación infantil, el CPMP concluyó que, aunque no hay datos sobre la existencia de daños causados por el nivel de exposición causado por las vacunas, sería prudente promover el uso generalizado de vacunas sin tiomersal u otros conservantes que contengan mercurio, particularmente en preparados de una sola dosis. Esto debería llevarse a cabo en el menor tiempo posible.

En interés de la salud pública y para no comprometer el suministro de vacunas y los programas de inmunización, la EMEA continuará trabajando junto a la OMS, la Farmacopea Europea, la FDA (Food and Drug Administration de los Estados Unidos) y los fabricantes de vacunas, con el objeto de eliminar los conservantes organomercuriales de las vacunas, tal como se decidió en el reunión conjunta celebrada en la EMEA en abril de 1999.

El CPMP quiere remarcar que esta es solo una medida de precaución. No hay ninguna evidencia de que se hayan producido daños por el tiomersal contenido en los medicamentos. Mientras se lleva a cabo el trabajo de reformular las vacunas, es imprescindible que las vacunaciones continúen de acuerdo con los programas de vacunación de cada país con el fin de prevenir brotes de enfermedad.

Para las inmunoglobulinas y los preparados de administración ocular/nasal que contengan tiomersal, no se considera necesaria ninguna acción por el momento. Sin embargo, la presencia de tiomersal (y otros conservantes) en la composición de los medicamentos debe reflejarse en el lugar apropiado de la información sobre el producto, y debe figurar en la ficha técnica y en el prospecto de estos medicamentos un aviso sobre el riesgo de sensibilización alérgica con relación al tiomersal y otros conservantes.

RETEPLASA (RAPILYSIN®): NO SE DEBE ADMINISTRAR SIMULTÁNEAMENTE POR LA MISMA VÍA DE INFUSIÓN CON HEPARINA U OTRA MEDICACIÓN.

La Agencia Española del Medicamento, en cumplimiento de lo dispuesto por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), ha acordado con el Laboratorio Roche España la modificación inmediata de la ficha técnica de Rapilysin® (DCI: Reteplasa) con objeto de incluir la información que más adelante se menciona. El motivo ha sido la comunicación de algunos casos aislados de formación de un floculado cuando este trombolítico se administra junto con heparina por la misma vía de infusión. Además, se ha comunicado la formación de precipitados tras la reconstitución de la solución de Rapilysin®. Aunque esta precipitación no ha ocasionado ninguna reacción adversa en los pacientes involucrados, se ha considerado necesario reforzar la información a este respecto al objeto de garantizar un uso seguro y eficaz del medicamento. Concretamente, se advierte que:

- Es necesario inspeccionar visualmente la solución una vez reconstituida.
- Sólo deben inyectarse soluciones claras e incoloras. En caso contrario deben desecharse.
- Una vez reconstituida la solución de Rapilysin®, ésta debe administrarse inmediatamente.
- Rapilysin® y heparina son incompatibles cuando se combinan en solución. Pueden existir otras incompatibilidades con otros medicamentos, por lo que no debe añadirse ninguna medicación a la solución que se va a inyectar.
- La solución de Rapilysin® debe administrarse por una vía i.v. que esté reservada preferiblemente para este fin.
- No debe administrarse ninguna otra medicación por la vía reservada para administrar Rapilysin®, ya sea antes, después o simultáneamente a la inyección de Rapilysin®. Esto es aplicable para todos los productos incluyendo heparina, y ácido acetilsalicílico, que deben ser administrados antes y después de la administración de reteplasa para reducir el riesgo de re-trombosis.

- Si se decide utilizar la misma vía para administrar otras medicaciones además de Rapilsyn®, esta vía (incluyendo catéteres en Y) deberá lavarse repetidamente con cloruro sódico al 0.9% o solución de dextrosa al 5% antes y después del bolo de Rapilsyn®.

La Compañía se ha comprometido a enviar una carta a los médicos que utilizan Rapilsyn® informando de este problema y adjuntando la nueva ficha técnica.

¿QUE HAY QUE NOTIFICAR POR TARJETA AMARILLA?

Sería deseable que se notificaran TODAS las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (incluyendo vacunas, contrastes radiológicos, productos homeopáticos, plantas, fórmulas magistrales, etc.) que se detecten.

Es especialmente importante notificar las sospechas de reacciones adversas que se produzcan en las siguientes circunstancias:

- **TODAS** las reacciones adversas **por medicamentos comercializados recientemente** (últimos 3 años), aunque se consideren leves o ya conocidas.
- Reacciones **graves**, independientemente de que la reacción sea conocida o relacionada con un fármaco comercializado hace mucho tiempo:
 - las que sean mortales
 - las que pongan en peligro la vida del paciente
 - las que produzcan secuelas
 - las que sean causa de ingreso hospitalario del paciente
 - las que causen baja laboral o escolar
 - las que originen malformaciones congénitas u efectos irreversibles sobre el feto o neonato.
- Las reacciones **raras** o **desconocidas**, aunque las manifestaciones clínicas sean consideradas leves o relacionadas con un fármaco de comercialización no reciente.
- Aquellas en las que se sospeche **interacción** entre dos o más fármacos.
- Las que aparezcan en **grupos especiales**: ancianos, niños, embarazadas, pacientes con nefropatías o hepatopatías.
- Reacciones que aparezcan con una **frecuencia aumentada**, independientemente de su gravedad.

PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA DE ALENDONATO EN OFICINAS DE FARMACIA.

Tras el éxito del programa de Farmacovigilancia de omeprazol, lansoprazol y pantoprazol en oficinas de farmacia, llevado a cabo el año pasado, el Centro de Farmacovigilancia coordinará durante el año 2000 un nuevo proyecto en colaboración con el Colegio de Farmacéuticos de Zaragoza y grupos de atención farmacéutica. En esta ocasión el objetivo es la detección precoz y prevención de las reacciones adversas asociadas a alendronato, así como un estudio de utilización de este principio activo. El pasado mes de noviembre se convocó una reunión en la que se dieron las pautas para el desarrollo del trabajo y se comentaron los pormenores de la fase piloto. Los farmacéuticos de Zaragoza, Huesca y Teruel que estén interesados en participar pueden ponerse en contacto con nuestro Centro.

USO DE MEDICAMENTOS DURANTE EL EMBARAZO: CAFEÍNA

Existe cierta controversia sobre si el consumo de cafeína durante el embarazo aumenta el riesgo de aborto espontáneo. Algunos estudios han indicado que el consumo de cafeína durante el embarazo, incluso de forma moderada, aumenta al doble el riesgo de pérdida fetal. Sin embargo, también ha sido publicado que este riesgo solo aparecería cuando se consumen más de tres tazas diarias o en las gestantes que además presentaban náuseas. Existen, por otra parte, trabajos que afirman que no existe ningún riesgo de aborto relacionado con la cafeína, con ninguna dosis. Las razones para estas discrepancias pueden estar relacionadas con la metodología de los distintos estudios: tamaño de la muestra, sobre todo en el grupo de grandes consumidoras de cafeína, sesgos a la hora de recordar el consumo de café retrospectivamente, variaciones de la dosis a lo largo del embarazo, variaciones individuales del metabolismo de la cafeína, etc.

Los autores de este trabajo, recientemente publicado, llevaron a cabo un estudio de casos y controles, con 591 mujeres que tuvieron abortos espontáneos de menos de 140 días de gestación, sirviendo de controles 2558 mujeres que dieron a luz en la misma clínica fetos vivos de más de 28 semanas. Tanto a los casos como a los controles se les realizaron determinaciones plasmáticas de paraxantina, el principal metabolito de la cafeína, en el mismo día de gestación, con el objetivo de identificar su posible relación con los abortos espontáneos.

El 82% de las mujeres con abortos espontáneos y de las controles tenían concentraciones cuantificables de paraxantina, aunque la media de las concentraciones era superior en las primeras (752 vs 583 ng/ml, $p < 0.001$). La odds ratio para los abortos espontáneos no estaba significativamente elevada en las mujeres que tenían concentraciones de paraxantina de ≤ 1845 ng/ml. Sin embargo, la odds ratio fue de 1,9 (1,2-2,8 IC95%) en las mujeres que presentaban más de 1845 ng/ml en sangre, comparado con las que tenían concentraciones inferiores a 50 ng.

Los autores concluyen que existe una elevación del riesgo de aborto espontáneo en las mujeres que presentan concentraciones plasmáticas muy altas de paraxantina. Esto sugiere que es muy poco probable que un consumo moderado de café sea la causa de interrupción del embarazo.

Es preciso recordar que existen en nuestro país un gran número de especialidades, indicadas principalmente para el alivio de los síntomas gripales, que contienen entre 20 y 50 mg de cafeína por comprimido. Como medida de precaución, deberían evitarse estas combinaciones, al menos durante los primeros meses de gestación.

Klenanoff MA, y cols. Maternal serum paraxantine, a caffeine metabolite, and the risk of spontaneous abortion. *N Eng J Med* 1999; 341:1639-44.

ANUNCIO

¡NOTIFIQUE POR TELÉFONO!

Si no dispone de tarjetas o no tiene tiempo para rellenarlas, notifique las sospechas de reacciones adversas al teléfono **(976)-76 16 94**

También puede contactar con el Centro en la dirección de E-mail:
fvigilan@posta.unizar.es

No deje de comunicar porque no esté seguro o porque falte parte de la información.
Este boletín y números anteriores están disponibles en **<http://wzar.unizar.es/cfva>**