

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 20, núm. 2 · març - abril 2022



Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Nous medicaments biològics en la profilaxi de la migranya.
- Comunicacions sobre riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS).

Nous medicaments biològics en la profilaxi de la migranya ■

La profilaxi de la migranya està indicada en els pacients que presenten tres o més crisis de migranya al mes, crisis prolongades que duren dies, crisis molt intenses, escassa resposta o intolerància al tractament simptomàtic, aures prolongades o no típiques, o en els pacients que presenten una crisi epilèptica durant una crisi de migranya.^{1,2} Als múltiples medicaments disponibles per a la profilaxi de la migranya, s'hi han afegit, des de 2018, tres anticossos monoclonals d'un nou grup terapèutic: erenumab (▼Aimovig®), fremanezumab (▼Ajovy®) i galcanezumab (▼Emgality®). En aquest número es revisen les dades de seguretat d'aquests medicaments.

Aquests tres medicaments són inhibidors del pèptid relacionat amb la calcitonina (CGRP), un neuropèptid que s'ha relacionat amb la fisiopatologia de la migranya, atès que s'ha observat que els seus nivells augmenten durant la crisi de migranya i es normalit-

zen amb la millora de la cefalea. Durant la crisi de migranya les terminacions nervioses del trigemin alliberen CGRP i es produeix una vasodilatació dels vasos cerebrals i meníngis. El CGRP també és un potent vasodilatador arterial sistèmic. Erenumab bloqueja el receptor del CGRP i, en canvi, fremanezumab i galcanezumab s'uneixen directament al CGRP i n'impedeixen l'activitat biològica.

Són medicaments biològics de prescripció i dispensació hospitalària per a pacients ambulatoris (MHDA), però el metge d'atenció primària té un paper rellevant en el seguiment del seu ús, atès que és qui pot detectar amb més facilitat els potencials efectes adversos d'aquests medicaments.³ Tots s'administren per via subcutània, mensualment; fremanezumab també té una pauta d'administració trimestral.⁴⁻⁶

Tot i que estan autoritzats per a la profilaxi de la migranya en adults amb almenys 4 dies de migranya al mes,⁷ la indicació finançada al nostre entorn es reserva per a pacients amb almenys 8 dies de migranya al mes en els quals han fracassat tres o més medicaments preventius, administrats a dosis

adequades durant almenys 3 mesos, inclosa la toxina botulínica. Aquesta restricció es basa en el modest benefici demostrat en la prevenció de la migranya, el qual no s'ha comparat amb un control actiu i que es tracta d'una nova classe terapèutica d'anticossos monoclonals biològics dels quals, per tant, se'n desconeix l'efectivitat i la seguretat a llarg termini.⁸

■ Efectes adversos dels antagonistes del CGRP

Als assaigs clínics en què es va avaluar la seguretat d'aquests fàrmacs s'hi van incloure pacients que van rebre almenys una dosi del medicament: 2.537 pacients, erenumab; 2.768 pacients, fremanezumab; i 3.156 pacients, galcanezumab. Els pacients exposats a 12 mesos o més van ser més de 1.300 amb erenumab, més de 1.400 amb fremanezumab i 279 amb galcanezumab. Menys d'un 2,5% dels pacients van abandonar el tractament per una reacció adversa a medicaments.⁹

El perfil de toxicitat va ser semblant en els tres medicaments. Les reaccions adverses més freqüents van ser les reaccions a la **zona d'injecció** (dolor, eritema i prurïja) i el **restrenyiment**, que pot ser greu. En el tractament amb galcanezumab es va observar **vertigen** i, amb erenumab, **espasmes musculars**. Amb la dosi més alta de fremanezumab es van produir reaccions adverses oculars, que no van ser rellevants amb les pautes autoritzades. Pel que fa a la **immunogenicitat**, la freqüència d'aparició d'anticossos en els assaigs clínics de curta durada va ser del 2,6% per a erenumab; del 0,4% per a fremanezumab; i del 4,8% per a galcanezumab. El desenvolupament d'anticossos no en va afectar ni l'eficàcia ni la seguretat, tot i que les dades són escasses per extreure'n conclusions.

Els tres medicaments estan contraindicats en pacients amb hipersensibilitat al principi actiu o als seus excipients. Ateses les vies de metabolització dels anticossos monoclonals, no s'esperen interaccions farmacocinètiques amb altres fàrmacs. En estudis amb voluntaris sans amb erenumab, no es va observar interacció amb anticonceptius orals

(etinilestradiol/norgestimat) ni amb sumatriptan. L'ús concomitant de tractaments aguts (analgèsics, derivats ergotamínics i triptans) i preventius de la migranya durant els assaigs clínics no va afectar la farmacocinètica de fremanezumab.⁷

No es disposa de dades de toxicitat a llarg termini, ni en persones majors de 65 anys. Preocupen especialment els **efectes adversos cardiovasculars** (malaltia cardiovascular, cerebrovascular i arterial perifèrica), ja que una inhibició crònica de la vasodilatació pot afavorir la hipertensió arterial (HTA) i la isquèmia. A més, els pacients amb antecedents cardiovasculars aguts recents i els que tenien malaltia cardiovascular greu, cerebrovascular o perifèrica (trombosi venosa profunda o embolisme pulmonar) van ser exclosos dels estudis. Cal recordar que els pacients amb migranya tenen un risc augmentat d'efectes adversos cardiovasculars.^{2,10}

El Pla de gestió de riscos inclou els efectes cardiovasculars com a riscos potencials dels tres antagonistes del CGRP, les reaccions d'hipersensibilitat greu amb galcanezumab i fremanezumab, i la hipertensió en l'embaràs i preeclàmpsia amb galcanezumab. Tanmateix, remarca la manca d'informació sobre l'ús en dones embarassades i sobre la seguretat a llarg termini.⁹

Són medicaments que cal **evitar durant l'embaràs** per un possible risc d'**eclàmpsia**. Durant la lactància, cal evitar-ne l'ús els primers dies després del part perquè no es pot excloure que es transmetin al nadó a través de la llet materna. Passats aquests dies, es podria considerar fer-ne ús, només en els casos que estigui clarament justificat.⁷

En una anàlisi qualitativa i quantitativa de les notificacions de sospita de reaccions adverses associades a erenumab, galcanezumab i fremanezumab durant l'embaràs i la **lactància** recollides a la base de dades internacional de farmacovigilància (VigiBase) fins al 31 de desembre de 2019, els autors no van identificar un excés de notificació de cap toxicitat específica en dones gestants ni de cap patró d'anomalies congènites o

increments d'avortaments espontanis. Això no obstant, cal seguir vigilant aquests fàrmacs en aquestes situacions, atès que se'n va realitzar l'anàlisi a partir d'un nombre baix de notificacions i sense dades de seguretat a llarg termini.¹¹

L'any 2021, la Food and Drug Administration (FDA) va incloure l'HTA a la secció d'avertències i precaucions de la fitxa tècnica de l'erenumab, arran de les notificacions rebudes que alertaven del **risc de desenvolupar hipertensió arterial o d'empitjorar-la**. Es van rebre 61 notificacions d'augment de la pressió arterial, 41 de les quals van ser greus i 7 van requerir hospitalització. Un dels casos continuava amb HTA més de tres mesos després de suspendre el tractament amb erenumab, malgrat rebre tractament antihipertensiu. Molts dels casos tenien HTA o factors de risc de HTA: majors de 65 anys, dislipèmia o diabetis mellitus. La mediana d'increment de la pressió sistòlica va ser de 39 mmHg i de 28 mmHg de la pressió diastòlica. En la majoria de casos l'HTA es va presentar després de la primera o segona dosi d'erenumab. En els casos en què figurava aquesta informació (28 dels 44 casos), es va constatar que l'efecte advers s'iniciava durant la primera setmana de tractament, després de la presa de la dosi més recent. L'HTA es va notificar en casos amb tractament amb i sense triptans. En una anàlisi dels quatre assaigs clínics d'erenumab controlats amb placebo amb 2.443 pacients, no es va trobar associació amb HTA.¹²

Després de la comercialització d'erenumab, s'han notificat casos d'**hipersensibilitat greu**: erupció cutània, angioedema i reaccions anafilàctiques. Tot i que aquestes reaccions solen ocórrer pocs minuts després o durant les primeres 24 hores després de l'administració del fàrmac, s'han descrit casos en els quals la reacció ha aparegut després d'una setmana del tractament. Per tant, és important que el pacient i el metge coneguin aquesta reacció adversa.¹³ Aquests efectes adversos han estat inclosos a la fitxa tècnica dels tres antagonistes del CGRP.

Actualment, l'European Medicine Agency (EMA) està avaluant un senyal sobre la possible relació causal entre aquests anticossos monoclonals i l'aparició o

l'empitjorament del **fenomen de Raynaud**.¹⁴ Un estudi de cohorts, retrospectiu, realitzat en pacients amb fenomen de Raynaud que van rebre antagonistes del CGRP durant el període comprès entre el maig de 2018 i el setembre de 2020, va mostrar que, dels 169 pacients estudiats, 9 (5,3%) van presentar complicacions microvasculars. Una de les complicacions va ser l'empitjorament de la malaltia de Raynaud, però també hi va haver casos de gangrena i necrosi que van requerir amputació distal dels dits. Els 9 pacients amb complicacions eren dones (edat mitjana [DE], 40 [12] anys). Encara que siguin pocs els casos greus d'aquest efecte advers, cal tenir-ho present i ser prudents a l'hora de considerar l'ús d'aquests fàrmacs en pacients amb fenomen de Raynaud.¹⁵ En una publicació es van recollir dos casos d'empitjorament del fenomen de Raynaud, un amb galcanezumab i un altre amb fremanezumab. També es va notificar el cas d'un pacient que va presentar un fenomen de Raynaud després d'iniciar tractament amb erenumab.¹⁶

■ Notificacions de sospites de reacció adversa a medicaments amb els antagonistes del CGRP

A la taula 1 es presenten les principals característiques de les notificacions de sospita de reaccions adverses rebudes al Centre de Farmacovigilància de Catalunya (CFVCAT) i al conjunt del Sistema Espanyol de Farmacovigilància de Medicaments d'Ús Humà (SEFV-H) des de la seva comercialització fins al 28 de febrer de 2022.

Taula 1. Notificacions de sospita de reaccions adverses rebudes al CFVFCAT i al SEFV-H

	ERENUMAB		GALCANEZUMAB		FREMANEZUMAB	
	CFVFCAT (Catalunya)	SEFV-H	CFVFCAT (Catalunya)	SEFV-H	CFVFCAT (Catalunya)	SEFV-H
Nombre de notificacions	23	131	18	120	4	25
Sexe	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Dones	18 (78,3)	110 (84,0)	15 (83,3)	98 (81,7)	3 (75,0)	20 (80,0)
Homes	5 (21,7)	18 (13,7)	3 (16,7)	16 (13,3)	1 (25,0)	4 (16,0)
Edat (anys): Mediana (mínim - màxim)	49,5 (30-61)	48,5 (25-90)	48 (22-65)	48 (19-74)	46,5 (31-55)	46 (31-55)
Gravetat de la reacció	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
No greu	10 (43,5)	95 (72,5)	14 (77,8)	100 (83,3)	1 (25,0)	15 (60,0)
Greu	13 (56,5)	36 (27,5)	4 (22,2)	20 (16,7)	3 (75,0)	10 (40,0)
Desenllaç	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Recuperat	13 (56,5)	45 (34,4)	5 (33,3)	32 (26,7)	-	8 (32,0)
Encara no recuperat	3 (13,0)	31 (23,7)	4 (22,2)	14 (11,7)	-	5 (20,0)
En recuperació	2 (8,7)	12 (9,2)	1 (5,6)	13 (10,8)	4 (100,0)	10 (40,0)
Nombre total de reaccions adverses descrites	49	280	46	274	5	79
Tipus	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Cutànies	8 (16,3)	59 (21,1)	-	41 (15,0)	1 (20,0)	9 (11,4)
Gastrointestinals	10 (20,4)	55 (19,69)	10 (21,7)	37 (13,5)	-	11 (13,9)
Generals i zona d'injecció	14 8 (28,69)	52 (18,6)	20 (43,5)	78 (28,5)	-	12 (15,2)
Neurològiques	9 (18,4)	41 (14,6)	5 (10,9)	35 (12,8)	2 (40,0)	18 (22,8)
Cardiovasculars	3 8 (6,1)	17 (6,1)	2 (4,3)	13 (4,7)	1 (20,0)	4 (5,1)
Respiratòries	1 (2,0)	11 (3,9)	-	-	-	3 (3,8)
Musculoesquelètiques	2 (4,1)	8 (2,9)	1 (2,2)	12 (4,4)	-	3 (3,8)
Psiquiàtriques	-	8 (2,9)	-	7 8(2,6)	1 (20,0)	9 (11,4)
Infeccions	1 (2,0)	6 (2,1)	2 (4,3)	3 (1,1)	-	-
Altres	1 (2,0)	23 (8,2)	6 8(13)	48 (17,5)	-	10 (12,7)

En conjunt, les reaccions adverses més freqüentment notificades han estat els trastorns generals i en la zona d'injecció, i els trastorns cutanis, els gastrointestinals i els neurològics. Aquests quatre grups suposen el 70% de les reaccions adverses notificades.

Entre els trastorns cutanis notificats, destaca la urticària (9 casos amb erenumab, 7 amb galcanezumab i 1 amb fremanezumab) i l'angioedema (3 casos amb galcanezumab i 1 cas amb erenumab). La reacció adversa gastrointestinal més notificada va ser el restrenyiment (11 casos amb erenumab, 10 amb galcanezumab i 2 amb fremanezumab). Els trastorns neurològics més notificats van ser el mareig (12 casos amb galcanezumab, 4 amb erenumab i 2 amb fremanezumab) i el vertigen (9 casos amb galcanezumab i 1 amb fremanezumab).

Entre els trastorns cardiovasculars, s'han notificat 4 casos de HTA amb erenumab, 3 d'infart agut de miocardi (2 amb galcanezumab i 1 amb erenumab) i un d'infart cerebral amb galcanezumab. Pel que fa a l'afectació vascular perifèrica, destaquen 5 casos de fenomen de Raynaud (3 amb galcanezumab i 2 amb erenumab) i un d'isquèmia perifèrica amb fremanezumab. També s'han notificat i publicat dos casos de síndrome de les cames inquietes en dones en què els símptomes van aparèixer entre 1,5 i 4 mesos després de començar el tractament amb erenumab 140 mg, respectivament. En un dels casos la reacció va desaparèixer tres setmanes després de suspendre l'erenumab, però els símptomes van reaparèixer després de l'inici de tractament amb galcanezumab.¹⁷ Es tracta d'un efecte advers no recollit a les fitxes tècniques.

■ Conclusions

Erenumab, fremanezumab i galcanezumab són anticossos monoclonals biològics autoritzats per a la profilaxi de la migranya en adults. Pertanyen a una nova classe terapèutica; són inhibidors del pèptid relacionat amb la calcitonina (CGRP). Se'n desconeix la seguretat, a llarg termini, en pacients amb antecedents o risc cardiovascular i en els pacients de més de 65 anys. Preocupa la toxicitat cardiovascular, l'aparició o empitjorament del fenomen de Raynaud, el risc d'hipersensibilitat i el restrenyiment, que pot ser greu.

Recordem l'interès i la importància de notificar les sospites de reaccions adverses a aquests anticossos monoclonals d'una nova classe terapèutica, per tal d'aportar coneixement sobre la seva toxicitat i contribuir a fer-ne un ús segur.

■ Referències bibliogràfiques

- 1 Cuadrado E, Garrido G, Marrero P. Tractament de la migranya en adults: de la crisi a la profilaxi. *Butll Inf Ter*. 2019;30(5):26-32.
- 2 Medicamentos biológicos en migraña, hiperlipemias y asma. *INFAC*. 2021;29(8):73-82.
- 3 Llop R, Rodríguez D. Control y seguimiento en atención primaria de pacientes en tratamiento con fármacos biológicos. *FMC*. 2020;27(1):22-7.
- 4 AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de migraña. Madrid: AEMPS; 2019. Disponible a: <<https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-erenumab-aimovig-en-la-profilaxis-de-migrana/>>
- 5 AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de fremanezumab (Ajovy®) en la profilaxis de migraña. Madrid: AEMPS; 2020. Disponible a: <<https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-fremanezumab-ajovy-en-la-profilaxis-de-migrana/>>
- 6 AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña. Madrid: AEMPS; 2019. Disponible a: <<https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-galcanezumab-emgality-en-la-profilaxis-de-migrana/>>
- 7 CIMA. AEMPS. Fitxes tècniques de medicaments. Disponible a <<https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>>
- 8 Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús d'erenumab, fremanezumab i galcanezumab per al tractament profilàctic de la migranya. Octubre 2020. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/_compartits/migranya/acord-CFT-SISCAT-Fbiologics-migranya.pdf>
- 9 Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Erenumab, fremanezumab i galcanezumab per al tractament preventiu de la migranya. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019. Disponible a: <<https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/4725>>
- 10 Gómez MT, De la Calle B. Abordaje terapéutico de la migraña. *Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. 2021;22(2):1-10.
- 11 Nosedá R, Bedussi F, Gobbi C, Zecca C, Ceschi A. Safety profile of erenumab, galcanezumab and fremanezumab in pregnancy and lactation: Analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Cephalalgia*. 2021;41(7):789-98.
- 12 In brief. Hypertension with erenumab (Aimovig). *Med Lett Drugs Ther*. 2021;63(1621):56.
- 13 AEMPS. Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Madrid: AEMPS. *Boletín Mensual de la AEMPS sobre Medicamentos de Uso Humano*; 2019. Publicat el 19 de febrer de 2020. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2019/diciembre/docs/boletin-mensual-MUH_diciembre-2019.pdf?x54046>
- 14 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 10-13 January 2022. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-10-13-january-2022_en.pdf>
- 15 Breen ID, Brumfiel CM, Patel MH, Butterfield RJ, VanderPluym JH, Griffing L, et al. Evaluation of the safety of calcitonin gene-related peptide antagonists for migraine treatment among adults with Raynaud phenomenon. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e217934.
- 16 Evans RW. Raynaud's phenomenon associated with calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody antagonists. *Headache*. 2019;59(8):1360-4.
- 17 González-Quintanilla V, Pérez-Pereda S, González-Suárez A, Madera J, Toriello M, Pascual J. Restless legs-like syndrome as an emergent adverse event of CGRP monoclonal antibodies: A report of two cases. *Cephalalgia*. 2021;41(11-12):1272-5.

Comunicacions sobre riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) ■

Nota informativa (data i enllaç) Textos complets d'aquestes comunicacions	Riscos	Recomanacions
<p>Actualització sobre la suspensió dels medicaments amb ranitidina i cessament de l'elaboració de fórmules magistrals que en continguin.</p> <p>3 de febrer de 2022</p> <p>Alerta de seguretat amb referència 2022015</p>	<p>Cal recordar que l'any 2020, a l'Estat espanyol, es van suspendre tots els registres nacionals amb ranitidina oral per la identificació de la presència de la impuresa N-Nitrosodimetilamina (NMDA) per sobre dels nivells permesos.</p> <p>L'AEMPS informa sobre la suspensió de la comercialització de totes les presentacions injectables que contenen ranitidina atès que presenten el mateix risc de presència de NMDA que les presentacions suspeses el 2020. També informa de les alternatives als medicaments injectables que contenen ranitidina.</p>	<p>Cal deixar de prescriure i d'elaborar fórmules magistrals que continguin ranitidina com a principi actiu, tant en injectable com per via oral.</p> <p>Els fabricants i/o distribuïdors de principis actius han d'aturar la distribució nacional de ranitidina per a l'ús en formulació magistral.</p> <p>Es recomana als pacients que reben fórmules magistrals de ranitidina que no suspenguin el tractament fins que puguin consultar amb el seu metge i els pugui prescriure, en cas que sigui necessari, un tractament alternatiu.</p>
<p>Recomanació de la suspensió de comercialització de les solucions d'hidroxiètil midó.</p> <p>11 de febrer de 2022</p> <p>Alerta de seguretat amb referència 2022018</p>	<p>El Comitè per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància (PRAC), després d'avaluar les dades recents d'ús dels medicaments que contenen hidroxiètil midó (HEM) en diversos països europeus, ha conclòs que se segueixen administrant en grups de pacients en què el risc supera el benefici i en recomana la suspensió de comercialització a tota la Unió Europea.</p> <p>Cal que aquesta recomanació sigui ratificada pel Grup Europeu de Coordinació (CMDh) de l'Agència Europea del Medicament (EMA).</p>	<p>L'AEMPS recomana als professionals sanitaris que segueixin estrictament les condicions d'ús autoritzades.</p> <p>No s'han d'utilitzar solucions d'hidroxiètil midó (HEM) en pacients amb sèpsia, estat crític, cremats o amb insuficiència renal, atès que tenen un major risc d'insuficiència renal i de mortalitat.</p> <p>Recomana utilitzar-les només en casos d'hipovolemia per hemorràgia aguda sempre que no sigui suficient el tractament amb cristal·loides. Cal emprar-ne la mínima dosi, limitar-la a un màxim de 24 hores de durada i vigilar la funció renal com a mínim durant un període de 90 dies.</p>

Catorzè informe de farmacovigilància sobre vacunes COVID-19 emès per l'AEMPS.

23 de març de 2022

[Alerta de seguretat amb referència 2022030](#)

L'AEMPS ha publicat el catorzè informe sobre esdeveniments adversos relacionats amb les vacunes contra la COVID-19 notificats a l'Estat espanyol fins al 6 de març de 2022.

L'AEMPS seguirà informant sobre els esdeveniments notificats i aportant altra informació rellevant sobre possibles nous esdeveniments adversos d'aquestes vacunes.

©2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Azucena Carranzo Tomàs

Comitè editorial: Carmen Asensio, Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Núria Garcia, Anna Jambrina, Maria Perelló, Manel Rabanal, Neus Rams i Laia Robert.

Conflicte d'interès: Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>