

SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS INHALADOS EN ASMA Y EPOC

Sumario

- INTRODUCCIÓN
- BETA AGONISTAS DE LARGA DURACIÓN EN EL ASMA
- FÁRMACOS INHALADOS EN LA EPOC
 - Anticolinérgicos y eventos cardiovasculares
 - Beta agonistas de larga duración (BALD)
 - Glucocorticoides inhalados (GCI) y riesgo de neumonía

«El boletín INFAC es una publicación mensual que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

INTRODUCCIÓN

En los últimos años han surgido nuevas controversias en relación con la seguridad de los tratamientos inhalados utilizados habitualmente en el asma y en la EPOC.

El retraso en la publicación de algunos estudios, la información contradictoria o la falta de un posicionamiento de las agencias reguladoras de medicamentos en nuestro medio, han contribuido a generar cierta confusión entre los profesionales sanitarios respecto al balance beneficio/riesgo de fármacos como los beta agonistas de larga duración (BALD) en el asma y la EPOC, y los anticolinérgicos y glucocorticoides inhalados (GCI) en la EPOC.

El objetivo de este INFAC es informar sobre los problemas de seguridad, analizar su impacto en la práctica clínica y proporcionar las recomendaciones y precauciones a adoptar para el uso de estos fármacos.

BETA AGONISTAS DE LARGA DURACIÓN EN EL ASMA

Recomendaciones generales

El tratamiento del asma es escalonado. Se debe iniciar en el escalón que se considere más apropiado para cada paciente. Los GCI son el tratamiento preventivo de elección. Antes de añadir un nuevo fármaco (subir de escalón), siempre se debe comprobar el cumplimiento, revisar que la técnica de inhalación sea la correcta y tratar de evitar los factores desencadenantes^{1,2,3}. Cuando el control es inadecuado a pesar del tratamiento con dosis habituales de GCI, los BALD se consideran la terapia añadida de elección, tanto en adultos como en niños mayores de 5 años^{1,2,3}. En adultos, la adición de un BALD al GCI puede mejorar la función pulmonar y los síntomas y reducir la frecuencia de exacerbaciones. En niños ha demostrado mejorar los síntomas y la función pulmonar pero el beneficio sobre las exacerbaciones es más incierto.

¿Cuáles son los riesgos de los BALD en el asma?

Diecisiete años después de la comercialización de salmeterol, la seguridad de los BALD en el asma continúa siendo un tema controvertido⁴. El estudio SMART

(Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial), iniciado en 1996 para evaluar la seguridad del salmeterol en comparación con placebo en el tratamiento del asma, fue interrumpido prematuramente en el año 2003 debi-

do a que, en un análisis intermedio, en el que se incluyeron más de 26.000 pacientes, se encontró un incremento en las muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes tratados con salmeterol, especialmente en los afroamericanos y en los que no recibían GCI. Se trataba de un ensayo clínico realizado en Estados Unidos en pacientes asmáticos aleatorizados a salmeterol o placebo durante 28 semanas junto con la terapia «habitual» (podía incluir o no GCI; de hecho, es llamativo que el 53% de los pacientes no recibía GCI). La variable principal del estudio era una variable compuesta de muertes de causa respiratoria y de eventos que amenazaban la vida (intubación o ventilación mecánica). Sorprendentemente, los datos completos del estudio no se publicaron hasta el año 2006⁵.

En este intervalo la FDA hizo pública en el año 2005 una alerta sobre el posible aumento de riesgo de episodios de asma graves y de muerte con salmeterol.

En el asma no es adecuado comenzar directamente con la asociación GCI-BALD

En el año 2006, la revista Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud⁶ informaba de que la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) había actualizado la información de seguridad contenida en las fichas técnicas de salmeterol, formoterol y las de sus asociaciones con GCI. La actualización de las fichas técnicas, además de incorporar los resultados del estudio SMART, proporcionaba recomendaciones y advertencias expresas sobre el manejo de estos fármacos en el asma. Resulta llamativo que la AEMPS en ese momento no diera una mayor difusión a los cambios a través de los cauces habituales (alertas de seguridad).

Tras la publicación del estudio SMART, se han publicado distintos metaanálisis. El primero de ellos⁷ indicaba que el uso de salmeterol y formoterol frente a placebo podía asociarse a exacerbaciones de riesgo vital e ingresos, tanto en niños como en adultos.

Una revisión Cochrane⁸ concluía que, en pacientes que no reciben GCI, el salmeterol aumenta claramente

la mortalidad relacionada con el asma frente a placebo (0,12% vs. 0%; OR: 9,52; 1,24-73,09). En pacientes que tomaban GCI, a pesar de que el incremento en la mortalidad no era estadísticamente significativo, el amplio intervalo de confianza obtenido no permitía descartar un posible aumento de mortalidad.

Otra revisión Cochrane⁹ que analizó los efectos adversos graves de formoterol frente a placebo en el asma, encontró un aumento de efectos adversos graves (OR: 1,57; 1,06-2,31). El incremento fue mayor en niños que en adultos, y se observó tanto en los pacientes tratados como en los no tratados con GCI. No se pudieron verificar diferencias en la mortalidad, debido al limitado número de muertes acontecidas.

Recientemente, dos metaanálisis realizados por Glaxo SmithKline¹⁰ y AstraZeneca¹¹ concluían que el salmeterol y el formoterol no incrementan el riesgo de eventos graves relacionados con el asma cuando se administran conjuntamente con GCI. Sin embargo, los metaanálisis tienen limitaciones importantes, además del potencial sesgo de patrocinio.

Por último, a finales de 2008, la FDA realizó un metaanálisis de datos individuales con todos los estudios con los BALD (110 ensayos, 60.954 pacientes)¹². Los resultados, que la propia FDA no considera definitivos, muestran una diferencia significativa de riesgo de eventos relacionados con asma (muerte, intubación y hospitalización) de 2,80 (1,11 a 4,49) por cada 1.000 pacientes tratados. Esta diferencia es mayor en los pacientes que no reciben GCI: 3,63 (1,51 a 5,75) eventos por 1.000 pacientes. En pacientes que reciben GCI hay un ligero exceso de riesgo, no significativo, de 0,25 (-1,69 a 2,18) por 1.000 pacientes. En niños entre 4 y 11 años, la diferencia de riesgos entre uso de BALD y no BALD es mucho mayor: 14,83 (3,24 a 26,43) por 1.000 pacientes (datos conjuntos, tratados y no tratados con GCI).

En resumen: analizando toda la evidencia disponible, se puede concluir que el uso de BALD (salmeterol y formoterol) se asocia a un incremento de eventos graves relacionados con el asma. El riesgo es muy claro en pacientes que no reciben tratamiento de fondo con GCI. En pacientes tratados con GCI como tratamiento de fondo, el riesgo se reduce sustancialmente, pero no puede afirmarse que desaparezca. En niños entre 4 y 11 años el riesgo parece ser mayor.

¿Qué implicaciones tienen estos hallazgos en la práctica clínica?

En el momento actual se recomienda mantener una actitud de prudencia con los BALD en el asma^{3,6}(ver tabla 1).

Tabla 1. Recomendaciones para el uso de los BALD en el asma

– Nunca deben utilizarse en monoterapia (sin GCI).
– Deben añadirse sólo si el uso regular de GCI a dosis adecuadas ha fallado. Por ello, no es adecuado comenzar directamente con la asociación.
– No deben iniciarse nunca en pacientes que presentan asma que se deteriora rápidamente.
– Se deben comenzar a dosis bajas y monitorizar la respuesta antes de aumentar la dosis.
– Se deben suspender en ausencia de beneficio.
– Es importante recordar que el tratamiento del asma es escalonado (no sólo para subir, también para bajar) y que cuando el control a largo plazo es adecuado se debe considerar bajar de escalón ^{1,2,3} .
– Cuando se utilizan las asociaciones a dosis fijas de GCI con BALD es importante recordar que, al doblar la dosis de GCI, podemos estar sobredosificando el BALD.

La Guía de Práctica Clínica sobre Asma de Osakidetza² recomienda añadir los BALD en caso de asma mal controlada con dosis bajas-moderadas de GCI, tanto en niños como en adultos, incluyendo el asma leve. Propone añadir el BALD si el control es insuficiente con dosis de 400 mcg/día de beclometasona o budesonida y de 200 mcg/día de fluticasona en adultos.

Teniendo en cuenta los estudios publicados con posterioridad, en adultos parece prudente recomendar la terapia añadida con BALD en caso de asma modera-

da-grave mal controlada con dosis moderadas de GCI (hasta 800 mcg/día de beclometasona o budesonida y 400 mcg/día de fluticasona).

En los niños hasta los 12 años de edad la decisión de añadir un BALD debería realizarse con cautela ya que la información acerca de los beneficios y riesgos es más escasa. Las fichas técnicas recomiendan no utilizar las asociaciones de BALD con GCI en menores de 6 años. Formoterol y salmeterol no deben utilizarse nunca en monoterapia en pacientes con asma.

FÁRMACOS INHALADOS EN LA EPOC

Recomendaciones generales^{13,14,15,16}

El tratamiento farmacológico de la EPOC es escalonado. Los broncodilatadores de corta duración (anticolinérgicos, beta agonistas) a demanda son el tratamiento inicial cuando los síntomas son intermitentes. Si persisten los síntomas, se recomienda el inicio de la terapia con los broncodilatadores de larga duración, ya sea beta agonistas (salmeterol o formoterol) o anticolinérgicos (tiotropio). A diferencia de lo que ocurre en el asma, en la EPOC pueden utilizarse los beta agonistas solos (sin GCI). Se recomienda añadir un GCI (generalmente en combinación con un BALD) en pacientes con un FEV1 < 50% del valor de referencia y exacerbaciones frecuentes (2 ó más al año).

Los tratamientos farmacológicos para la EPOC pueden mejorar la disnea y la tolerancia al ejercicio, reducir la frecuencia de exacerbaciones y mejorar la calidad de vida, pero no reducen la caída de la función pulmonar. Ningún fármaco consigue hacer desaparecer los síntomas completamente. Los tratamientos deben ser supervisados regularmente.

Anticolinérgicos y eventos cardiovasculares

En el año 2008, los resultados de un estudio de casos y controles¹⁷ y de un metaanálisis¹⁸ señalaban que el tratamiento con anticolinérgicos inhalados de corta y larga duración en pacientes con EPOC, se asociaba a un aumento del riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares. En el metaanálisis se observó un aumento de la variable compuesta por muerte cardiovascular, infarto e ictus (1,8% con los anticolinérgicos vs. 1,2% con placebo o control activo¹⁸). El metaanálisis ha sido criticado desde el punto de vista metodológico¹⁴.

Posteriormente se ha publicado el estudio UPLIFT (5.993 pacientes con EPOC moderada-grave)¹⁹ en el que se comparó tiotropio frente a placebo durante 4 años. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad total, IAM o ictus. Estos datos parecen reafirmar la seguridad de los anticolinérgicos. No obstante, el ensayo no estaba diseñado específicamente para valorar los efectos cardiovasculares. Por otra parte, se excluyó a pacientes con historia reciente de infarto, arritmia o insuficiencia cardíaca.

En noviembre del 2008, el comité de seguridad de medicamentos del Reino Unido informaba que, debido a estos resultados contradictorios, es difícil extraer conclusiones definitivas acerca de la seguridad cardiovascular de los anticolinérgicos inhalados, y se requieren más datos. Recomendaba no exceder las dosis máximas de anticolinérgicos²⁰.

Se ha publicado un nuevo metaanálisis²¹ cuyos resultados van en la línea de las anteriores publicaciones, ya que concluye que tiotropio no aumenta de forma significativa el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores en pacientes con EPOC, comparado con placebo o salmeterol.

BALD

Tras los problemas de seguridad observados con el uso de los BALD en el asma (ensayo SMART), la seguridad de estos fármacos en la EPOC ha sido también cuestionada. Además, en el año 2006, se publicó un metaanálisis que advertía de un aumento del riesgo de muerte por causas respiratorias asociado al uso de beta agonistas de corta y larga duración comparado con placebo en pacientes con EPOC²². El metaanálisis tiene limitaciones importantes, ya que agrega los datos

para los beta agonistas de corta y de larga duración y ocurren muy pocos eventos¹⁴.

En el año 2007 se publicaron los resultados del ensayo TORCH²³, que comparaba la asociación de fluticasona y salmeterol (frente a placebo y frente a cada uno de los componentes por separado) en 6.112 pacientes con EPOC. La variable principal fue la mortalidad y no se observaron diferencias significativas con la asociación salmeterol/fluticasona (ni tampoco con salmeterol frente a placebo). Este ensayo parece confirmar que los BALD no afectan a la mortalidad en pacientes con EPOC.

En cualquier caso, debido a los problemas de seguridad observados en pacientes con asma, las agencias reguladoras continúan monitorizando la seguridad de estos fármacos tanto en asma como en EPOC¹⁴.

*En pacientes con EPOC
hay que tener en cuenta el aumento
del riesgo de neumonía con los GCI,
conjuntamente con el de otros efectos
adversos ya conocidos*

GCI y riesgo de neumonía

Además de los posibles riesgos conocidos de los GCI (candidiasis y afonía, osteoporosis, supresión adrenal, etc.), recientemente se ha descrito un aumento de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC tratados con estos fármacos. En el estudio TORCH²³, tanto la asociación de fluticasona con salmeterol como la fluticasona sola presentaron un mayor riesgo de neumonía en comparación con placebo y con salmeterol solo. En el ensayo INSPIRE²⁴, que comparaba la asociación de fluticasona/salmeterol frente al tiotropio, el riesgo de neumonía fue también mayor en los pacientes que recibieron fluticasona. Este exceso de riesgo se ha visto también en metaanálisis realizados con posterioridad^{25,26,27}. En el análisis de subgrupos de uno de ellos²⁵, el riesgo de neumonía se relacionó con el uso de dosis altas (>1.000 mcg de beclometasona o equivalente), una mayor severidad de la EPOC, una duración de tratamiento igual o inferior a dos años y también con la terapia de combinación. No obstante, estos análisis son exploratorios y sus resultados necesitan ser confirmados. En un metaanálisis²⁸, budesonida no mostró un aumento del riesgo de neumonía significativo.

En resumen: los ensayos clínicos realizados (TORCH, INSPIRE, UPLIFT) no parecen confirmar los posibles riesgos asociados a los BALD y a los anticolinérgicos en pacientes con EPOC, aunque las agencias reguladoras continúan monitorizando la seguridad de estos fármacos.

En cuanto a los GCI, es importante tener en cuenta el posible aumento del riesgo de neumonía, conjuntamente con el de otros efectos adversos ya conocidos.

¿Qué implicaciones tienen estos hallazgos en la práctica clínica?

Los nuevos estudios publicados sobre EPOC^{19, 23, 24}, aportan más datos tanto de eficacia como de seguridad, aunque no parece que modifiquen sustancialmente las recomendaciones recogidas en las principales guías de práctica clínica sobre la EPOC¹⁵.

A la hora de decidir qué tratamiento es más adecuado, nos encontramos con que los fármacos disponibles tienen una eficacia limitada y no están exentos de riesgos. Además, la EPOC es una enfermedad heterogénea que afecta de forma distinta a los pacientes, por lo que su manejo debe ser individualizado, guiándose por los síntomas y por el grado de discapacidad¹⁴. Por todo ello, los tratamientos deberían ofrecerse con un periodo de prueba y suspenderse en ausencia de beneficios. La Guía NICE¹⁵ sobre EPOC recomienda probar los tratamientos añadidos durante unas cuatro semanas y suspenderlos si no hay mejoría clínica (aunque se requieren tiempos más largos para que los fármacos reduzcan exacerbaciones y mejoren la calidad de vida). También hay que tener en cuenta las preferencias de los pacientes por los distintos dispositivos de inhalación y el coste del tratamiento. La tabla 2 resume las recomendaciones para el uso de fármacos inhalados en la EPOC.

Tabla 2. Recomendaciones para el uso de los fármacos inhalados en la EPOC

- Como pautas generales, se sigue recomendando añadir broncodilatadores de larga duración (BALD o tiotropio) en pacientes que continúan con síntomas a pesar de recibir broncodilatadores de corta duración o bien cuando presentan dos o más exacerbaciones anuales^{14,15}.
- El tiotropio se ha mostrado superior al salmeterol en algunos estudios, aunque no en todos los análisis¹⁵.
- Los GCI sólo deberían añadirse a los broncodilatadores de larga duración en pacientes con FEV1 < 50% y con dos o más exacerbaciones anuales o que permanezcan sintomáticos con los broncodilatadores.
- La supervisión continua del tratamiento es esencial para evitar tratamientos innecesarios y minimizar los riesgos.

ERRATA EN INFAC Nº 9 VOLUMEN 15. PRESCRIPCIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES EN OSABIDE

En la tabla 1: Fórmulas magistrales financiadas incluidas en Osabide, página 42 del INFAC Nº 9 se ha detectado un error,

Así, donde dice: Betametasona dipropionato 0,2%, ácido retinoico 2%, urea 10% pomada
debería decir: Betametasona dipropionato 0,2%, ácido retinoico 0,2%, urea 10% pomada

Esta corrección ya ha sido incorporada al documento electrónico correspondiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network/British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. 2008. [Accedido el 10/09/09]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf>.
2. Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. 2005. Vitoria-Gasteiz, Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco.
3. National Prescribing Centre. Current issues in the drug treatment of asthma. *MeRec Bulletin*. 2008;19(2):1-6. [Accedido el 10/09/09]. Disponible en: http://www.npc.co.uk/ebt/merec/resp/asthma/merec_bulletin_vol19_no2.html
4. Riesgo de episodios graves de asma por salmeterol. *Butlletí Groc*. 2003;16(3):9-11.
5. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006;129(1):15-26.
6. Salmeterol y formoterol: riesgo de reacciones asmáticas graves. *ITSNS*. 2006;30(4):110-3.
7. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*. 2006;144(12):904-12.
8. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, Issue 3. Art. No.: CD006363. DOI: 10.1002/14651858.CD006363.pub2.
9. Cates CJ, Lasserson TJ, Jaeschke R. Regular treatment with formoterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009, Issue 2. Art No.:CD006924. DOI: 10.1002/14651858.CD006924.pub2.
10. Bateman E, Nelson H, Bousquet J, Kral K, Sutton L, Ortega H, Yancey S. Meta-analysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. *Ann Intern Med*. 2008;149(1):33-42.
11. Sears MR, Ottonson A, Radner F, Suissa S. Long-acting beta-agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eur Respir J*. 2009;33(1):21-32.
12. Joint Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and Pediatric Advisory Committee on December 10-11, 2008. Long-Acting Beta-Agonists and Adverse Asthma Events Meta-Analysis.
13. Ferguson GT, Make B. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease. In: *UpToDate*, Basow, DS (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2009 [Accedido el 1/10/2009]. Disponible en: www.uptodate.com.
14. National Prescribing Centre. Recent safety issues with inhaled treatments for COPD. *MeRec Bulletin*. 2009;19(4):1-7. [Accedido el 1/10/2009]. Disponible en: http://www.npc.co.uk/ebt/merec/resp/copd/merec_bulletin_vol19_no4.html
15. NICE. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Clinical Guideline 12*. 2004.
16. National Prescribing Centre. Common issues in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *MeRec Briefing*. 2006;33. [Accedido el 1/10/2009]. Disponible en: http://www.npc.co.uk/ebt/merec/resp/copd/resources/merec_briefing_no33.pdf
17. Lee TA, Pickard AS, Au DH, Bartle B, Weiss KBI. Risk for Death Associated with Medications for Recently Diagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med*. 2008;149:380-90.
18. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2008;300:1439-50.
19. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M, for the UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-54.
20. MHRA/GMS. Inhaled anticholinergics: recent published data on risk of death or stroke. *Drug Safety Update* November 2008. [Accedido el 1/10/2009]. Disponible en: http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?Idc-Service=GET_FILE &dDocName=CON030924&RevisionSelectionMethod=LatestReleased
21. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Plaza V, Schiavi EA. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review with meta-analysis. *Respiratory Medicine*. 2009;103:1421-1429.
22. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: Anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med*. 2006;21:1011-9.
23. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
24. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:19-26.
25. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:2407-16.
26. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007, Issue 4. Art. No.: CD006829.
27. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD. *A Systematic Review. CHEST*. 2009;136:1029-1038.
28. Sin D, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjöbring U, Thorén A, Calverley PMA, Rennard SI. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2009;374:712-19.

Fecha de revisión bibliográfica: octubre 2009

Se recuerda la importancia de notificar los efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia

Teléfono 94 400 7070 · Fax 94 400 7103 · correo-e: farmacovigilancia@osakidetza.net

Se han recibido últimamente numerosas peticiones de personas que prefieren dejar de recibir en formato papel tanto el INFAC, como la ficha Nuevo Medicamento a Examen, por tenerlas disponibles en la web. Si alguien prefiere no recibir estas publicaciones en papel puede mandar un correo electrónico a la siguiente dirección: cevime4-san@ej-gv.es

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Amendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Itxasne Gabilondo, Leire Gil, Ana Isabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Garbiñe López, Itxasne Lekue, M^o José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloqueigi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



OSASUN ETA KONTSUMO SAIALA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X · D.L.: BI-587-99