FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Misofar 200 microgramos comprimidos vaginales

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido vaginal contiene 200 microgramos de misoprostol.
Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 2 mg de aceite de ricino hidrogenado.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido vaginal.
Los comprimidos vaginales de Misofar 200 son de color blanco, forma capsular oblonga con ranura y de 14x6 mm de dimensión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Misofar 200 es un análogo sintético de la prostaglandina E_1 que está indicado:
- para la dilatación del cérvix de útero no grávido previa a una histeroscopia u otros procedimientos ginecológicos que requieran acceder a la cavidad uterina.

- para el tratamiento del aborto espontáneo o inducido incompleto sin complicaciones, en monoterapia o asociado con mifepristona.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis debe ser adaptada a la respuesta de la paciente y deberá mantenerse siempre a los niveles más bajos que produzcan una respuesta uterina satisfactoria.

Para la dilatación del cérvix de útero no grávido previa a una histeroscopia u otros procedimientos ginecológicos que requieran acceder a la cavidad uterina.
La dosis recomendada es de 400 microgramos de misoprostol administrados de 2 a 8 horas antes en úteros sin historial de cesárea previa o cicatrices uterinas, y de 2 a 4 horas antes en úteros con historial de cesárea previa o cicatrices uterinas.

Para el tratamiento médico del aborto incompleto (espontáneo o inducido)
La decisión sobre la forma de tratamiento del aborto incompleto debe basarse en la condición clínica de la persona y la preferencia por el tratamiento.
Este medicamento debe ser administrado bajo la supervisión de un profesional sanitario capaz de evaluar la edad gestacional del embrión y de diagnosticar embarazos ectópicos (ver sección 4.3).

- Para el tratamiento médico del aborto incompleto con un tamaño uterino menor de 14 semanas: administrar 600 µg de misoprostol, en monoterapia o 1-2 días tras la administración de 200 mg de mifepristona (ver sección 4.4). Dependiendo de la evaluación clínica y las diferentes recomendaciones o

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

protocolos locales también se puede usar 800 µg de misoprostol. Si es necesario, se pueden administrar dosis adicionales después de 24 horas.

- Para el tratamiento médico del aborto incompleto con un tamaño uterino de 14 semanas o mayor: administrar 400 µg de misoprostol cada tres horas, en monoterapia o 1-2 días tras la administración de 200 mg de mifepristona (ver sección 4.4). Se puede repetir el uso de misoprostol, en el intervalo indicado, según sea necesario para lograr con éxito el proceso de aborto.
Ver sección 4.4 sobre la administración de misoprostol en mujeres con incisión uterina previa.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática:
No se recomienda el uso de misoprotol en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave debido a la ausencia de datos (ver sección 4.4).

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Misofar 200 en mujeres menores 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

La vía de administración de Misofar 200 es la vaginal.

Se deben seguir las siguientes recomendaciones de uso:
- Lavar cuidadosamente las manos.
- Extraer el comprimido vaginal del blíster.
- La paciente debe recostarse sobre la espalda con las rodillas tocando el pecho.
- Con la punta del dedo corazón (medio), se debe insertar el comprimido vaginal en la vagina lo más profundamente posible sin que cause malestar.

4.3. Contraindicaciones

La administración de Misofar 200 está contraindicada en las siguientes situaciones:
- Hipersensibilidad al misoprostol, a las prostaglandinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes en las que los fármacos oxitócicos están generalmente contraindicados o en las que las contracciones prolongadas del útero se consideren inapropiadas.

- Para la dilatación del cérvix de útero no grávido previa a una histeroscopia u otros procedimientos ginecológicos que requieran acceder a la cavidad uterina
  - Embarazo o sospecha de embarazo.

- Para el tratamiento del aborto espontáneo incompleto sin complicación, asociado o no con mifepristona y para el tratamiento del aborto inducido incompleto sin complicación, asociado o no con mifepristona
  - Embarazo ectópico conocido o sospechado

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En ausencia de estudios específicos, no se recomienda el uso de Misofar 200 en pacientes con:
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Desnutrición

Misofar 200 deberá administrarse con precaución en pacientes con:
- Epilepsia o antecedentes de epilepsia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Enfermedad renal y/o hepática: En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática moderada o grave, se ha observado un aumento del AUC, C_{max} y $t_{½}$, por lo que en caso de ser utilizado en estos pacientes será necesario un reajuste posológico, aunque inicialmente no se recomienda su uso en estos casos.
- Enfermedad cardiovascular.
- Hipotensión. El misoprostol podría inducir la aparición de hipotensión arterial por el efecto vasodilatador periférico de las prostaglandinas.
- Historial de cesárea o cirugía mayor uterina.
- Ante la eventualidad de una hemorragia, debe prestarse especial atención a las pacientes con trastornos hemostáticos acompañados de hipocoagulabilidad o con anemia.

Se ha descrito un mayor riesgo de coagulación intravascular diseminada posparto en las pacientes en las que se les ha inducido el parto mediante un método fisiológico o farmacológico.

La administración entre mifepristona y misoprostol debe espaciarse 1-2 días, de acuerdo con la información disponible.

El riesgo de ruptura uterina aumenta con la edad gestacional. Con edades gestacionales ≥ 14 semanas, se debe tener precaución, y el número máximo de dosis de misoprostol en embarazadas con incisión uterina previa se decidirá según criterio clínico. La rotura uterina es una complicación rara; en casos de edad gestacional avanzada, se debe considerar este hecho en el juicio clínico así como la disponibilidad del sistema de salud para el tratamiento urgente de una rotura uterina.

Se debe advertir a las pacientes sobre la aparición de sangrado vaginal, en ocasiones prolongado y/o abundante, de duración 9 días o mayor tras la administración de misoprostol. El sangrado aparece en casi todos los casos y no puede considerarse una prueba definitiva del éxito del aborto.

Cuando sea posible se debe considerar la evaluacion del grupo Rh (Rhesus) y la administración de inmunoglobulina anti D cuando sea necesario para evitar la isoinmunización Rh(D) en mujeres Rh(D) negativas.

Advertencias sobre excipientes
Este medicamento puede causar reacciones alérgicas en el lugar de aplicación porque contiene aceite de ricino hidrogenado.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acenocumarol: Se ha observado una posible inhibición del efecto anticoagulante, cuando se utiliza concomitantemente con misoprostol.
Antiácidos: Los antiácidos con magnesio podrían aumentar la frecuencia e intensidad de las diarreas asociadas al misoprostol.
AINEs: En varios estudios se ha registrado una posible potenciación de la toxicidad a nivel neurológico (fenilbutazona, naproxeno) y dolor abdominal o diarrea (diclofenaco, indometacina).
Laxantes: La administración de laxantes junto con misoprostol podría dar lugar a una intensa diarrea.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se han descrito más de 35 tipos de anomalías en niños expuestos a misoprostol durante el primer trimestre del embarazo. Los defectos más frecuentes fueron lesiones en extremidades inferiores, sistema nervioso central y genitales.

Se han publicado también efectos que han sufrido niños de madres que ingirieron misoprostol en un intento fallido de provocar un aborto. Dentro de los efectos más comunes se encuentran el *síndrome de Moebius* (parálisis facial congénita) y defectos en las extremidades. Aun así, el riesgo absoluto de sufrir este

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

síndrome es relativamente bajo entre las mujeres expuestas a misoprostol durante el primer trimestre del embarazo.

Lactancia

Misoprostol se excreta en la leche materna, pero su concentración es insignificante a las 5 horas de su administración.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Misofar 200 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Los efectos adversos de Misofar 200 son, en general, una prolongación de la acción farmacológica.

Las reacciones adversas más graves que pueden presentarse son las siguientes: hipersensibilidad al fármaco, rotura uterina y parada cardiaca.

Las reacciones adversas más frecuentes son:
- Infecciones e infestaciones: endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Los siguientes efectos adversos han sido descritos de forma ocasional:
- Infecciones e infestaciones: septicemia y shock séptico.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia.
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad.
- Trastornos psiquiátricos: síncope, neurosis.
- Trastornos del sistema nervioso: mareo, confusión, somnolencia, cefalea, temblores, ansiedad.
- Trastornos oculares: trastornos en la visión y conjuntivitis.
- Trastornos cardíacos: hipertensión, hipotensión, arritmia cardiaca.
- Trastornos vasculares: flebitis, edema, tromboembolismo.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disnea, bronquitis, neumonía, epistaxis.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, erupción exantemática, dermatitis, alopecia.
- Trastornos musculoesqueléticos: artralgia, mialgia, calambres y agarrotamientos musculares, dolor de espalda.
- Trastornos renales y urinarios: Se han descrito casos de poliuria y hematuria.
- Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales: contractilidad uterina anormal (aumento de la frecuencia, tono o duración) con o sin bradicardia fetal, rotura uterina, rotura prematura de membranas, desprendimiento prematuro de placenta, amnionitis, embolismo pulmonar por líquido amniótico, hemorragia vaginal.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: en raras ocasiones aparece dismenorrea y hemorragia vaginal.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia, escalofríos y malestar general.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.9. Sobredosis

La sobredosificación con Misofar 200 puede manifestarse con contracciones uterinas hipertónicas, hipertermia, taquipnea, hipotensión o bradicardia, palpitaciones, convulsiones con escalofríos, agitación, dolor abdominal y emesis. Dosis de hasta 1600 microgramos han sido bien toleradas.

En el caso de sobredosificación masiva, el tratamiento de apoyo será sintomático. No existe antídoto específico. Se procederá a las medidas habituales de eliminación y se instaurará un tratamiento sintomático. Se desconoce si el misoprostol puede ser eliminado por hemodiálisis, pero teniendo en cuenta que su metabolismo genera un compuesto similar a los ácidos grasos, esto no parece muy probable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Misoprostol, código ATC: G02AD06

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E_1. La duración de la acción terapéutica es mayor y resiste mejor el metabolismo inmediato del efecto de primer paso que las prostaglandinas de síntesis natural. Induce la contracción de la musculatura uterina, actúa como agente dilatador de vasos sanguíneos y como ligero broncodilatador sobre la fibra muscular lisa bronquial. También actúa sobre el tracto gastrointestinal inhibiendo la secreción de ácido al actuar directamente sobre las células parietales gástricas, disminuyendo la producción de pepsina, estimulando la secreción duodenal de bicarbonato y aumentando la producción gástrica de moco.

Las prostaglandinas que tienen un papel más relevante en ginecología y obstetricia son las pertenecientes a los grupos E y F. Al contrario de lo que ocurre con la oxitocina, cuyos receptores miometriales requieren fenómenos de inducción que sólo ocurren tardíamente en la gestación, los receptores de las prostaglandinas están presentes en todo el tejido miometrial tanto fuera de la gestación como en cualquier momento cronológico de la misma y esta circunstancia permite su uso a lo largo de todo el embarazo e incluso fuera de él. Mediante cambios en la estructura molecular que permiten bloquear su rápido metabolismo, se consiguen modificaciones significativas en su duración de acción, consiguiendo una elevada eficacia con concentraciones bajas y una disminución en los efectos adversos indeseables.

El misoprostol, al igual que otras prostaglandinas, produce maduración cervical, dilatación y reblandecimiento del cuello uterino, disminuyendo la cantidad de fibras de colágeno y permitiendo que se intercale entre ellas una mayor cantidad de agua. Por otro lado, y de forma consecutiva, en caso de embarazo el misoprostol aumenta la frecuencia y la intensidad de las contracciones del músculo liso uterino de forma que las fibras se orientan en el sentido de la tensión ejercida sobre ellas, facilitando así la expulsión del contenido uterino. Estas propiedades del misoprostol permiten su utilización en la maduración cervical previa a una histeroscopia u otros procedimientos ginecológicos que requieran acceder a la cavidad uterina, en la inducción del parto, en la prevención o tratamiento de la hemorragia posparto o en la interrupción del embarazo, bien solo o en combinación con otros fármacos abortivos.

Por otro lado, al aumentar el flujo renal, el misoprostol mejora la función renal en los pacientes con trasplantes renales, compensando la vasoconstricción renal producida por la ciclosporina u otros inmunosupresores.

Un análisis de subgrupos sobre el aborto incompleto de una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorios que evaluaron la efectividad y la seguridad de los métodos para el manejo del aborto espontáneo, verificó que tres métodos quirúrgicos (aspiración por succión más preparación cervical, dilatación y legrado, o aspiración por succión), y dos métodos médicos (mifepristona más misoprostol o misoprostol sólo) resultaron ser más efectivos que el manejo expectante o placebo para proporcionar un tratamiento definitivo para un aborto espontáneo incompleto. El manejo expectante o el placebo tienen la probabilidad más baja de tratar con éxito un aborto espontáneo y tienen la probabilidad más alta de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

complicaciones graves y la necesidad de una cirugía no planificada o de emergencia. El método mejor valorado para el manejo de un aborto espontáneo para obtener un resultado de aborto espontáneo completo, en el subgrupo de aborto espontáneo incompleto, fue la aspiración por succión, seguida de dilatación y legrado, el misoprostol con mifepristona más misoprostol ocupó el cuarto lugar y, por último, el manejo expectante o el placebo. La evidencia sugiere que el tratamiento quirúrgico de un aborto espontáneo conlleva mayores riesgos de infección pélvica en comparación con las opciones médicas y expectantes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad del misoprostol por vía vaginal, es tres veces mayor que por vía oral. Después de la administración vaginal, la concentración plasmática del misoprostol se eleva gradualmente, alcanzando el pico máximo entre 60 y 120 minutos, y declina lentamente llegando hasta el 61% del nivel máximo a los 240 minutos después de la administración.

Tabla 1. Perfil farmacocinético de la administración vaginal de misoprostol

Variable	Vaginal (n = 10)
$\mathbf{C_{max}}$ (pg/mL)	165 ± 86
$\mathbf{T_{max}}$ (min)	80 ± 27
$\mathbf{AUC_{0\text{-}240\ min}}$	503,3 ± 296,7
$\mathbf{AUC_{0\text{-}360\ min}}$	956,7 ± 541,7

Pacientes con hepatopatías o insuficiencia renal de moderada a grave, deben ajustar las dosis de misoprostol ya que los valores de C_{max} y AUC pueden llegar a ser casi el doble que en pacientes sanos.

Por otro lado, existen estudios que aluden al hecho de que el pH vaginal puede modificar la farmacocinética del misoprostol, cuando éste se administra por esta vía, ya que puede influir en el grado de absorción del mismo, aunque los resultados no son concluyentes.

Distribución

El ácido de misoprostol, principal metabolito activo del misoprostol, se une fuertemente a proteínas plasmáticas, con valores en torno al 80-90%. La unión del fármaco a proteínas plasmáticas es independiente de la concentración plasmática de misoprostol o de sus metabolitos, cuando se administra a dosis terapéuticas. Esto hace que su administración no se vea afectada con la edad del paciente o con la administración concomitante de otros fármacos que se unan fuertemente a proteínas plasmáticas.

Metabolismo o Biotransformación

Una vez absorbido, el misoprostol sufre un metabolismo hepático intenso y casi completo, dando lugar a metabolitos como su derivado desacetilado, que es el responsable de su actividad. Dicho metabolito ácido sufre un metabolismo adicional mediado por los sistemas oxidativos de los ácidos grasos (β y ω oxidación), y una posterior reducción del grupo cetona genera compuestos carentes de actividad.

El misoprostol no induce ni inhibe el sistema enzimático oxidativo del citocromo P450, por lo que no produce interacciones con medicamentos como teofilina, warfarina, benzodiazepinas y otros medicamentos que utilizan esta misma vía de metabolismo.

Eliminación

El misoprostol se elimina fundamentalmente por metabolismo, y posterior excreción en orina (73%), apareciendo en ésta en forma de metabolitos fundamentalmente, con menos del 1% en forma inalterada. Se han encontrado pequeñas cantidades en heces (15%), probablemente por eliminación biliar.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El misoprostol, a dosis elevadas, produce un incremento de anomalías congénitas en ratas y conejos, incluyendo anomalías en las extremidades superiores e inferiores y en el sistema nervioso central, siendo el periodo de mayor sensibilidad entre el primer y segundo mes de embarazo. Se ha observado que el misoprostol presenta un efecto embriotóxico en ratas y conejos y cualquier dosis que produzca un incremento sostenido del tono uterino puede poner en peligro el embrión o feto.

En animales, los efectos tóxicos agudos de misoprostol son similares a los descritos para otras prostaglandinas: relajación del músculo liso, dificultad respiratoria y depresión del sistema nervioso central.

Según ensayos realizados en animales los signos clínicos que pueden indicar una sobredosis de misoprostol son: diarrea y una disminución en la actividad motora en roedores; y emesis, convulsiones, midriasis y diarrea en perros. No existen diferencias significativas en los valores de DL_{50} con respecto a distintos sexos y vías de administración; y tampoco se evidencian cambios notables en los signos clínicos tóxicos con respecto al sexo, tipo de especie animal ni vía de administración.

No se ha determinado la dosis tóxica del misoprostol en humanos.

Durante un estudio toxicológico a largo plazo realizado con misoprostol en perros, ratas y ratones, se observó un aumento reversible en el número de células (hiperplasia) epiteliales gástricas superficiales.

También se obtuvo una respuesta evidente de toxicidad a largo plazo en un estudio realizado con ratones hembras cuando se les administró de 100 a 1000 veces la dosis eficaz humana, sufriendo hiperostosis (hipertrofia de huesos), principalmente en la médula del esternón. Sin embargo, no ocurrió lo mismo en estudios a largo plazo realizados en perros y ratas, y tampoco se ha visto este signo en los seres humanos tratados con misoprostol.

Varios estudios *in vitro* demuestran que el misoprostol carece de poder mutagénico. También se han realizado estudios de carcinogenicidad en ratas y en ratones, a los cuales se les administraron dosis de 24, 240 y 2400 microgramos/Kg/día durante 104-106 semanas en ratas, y dosis de 160, 1600 y 16000 microgramos/Kg/día durante 91-94 semanas en ratones. Tras observar los resultados, se puede decir que el misoprostol no causa ni aumenta la frecuencia de la aparición de tumores, y que el aumento del número de células epiteliales gástricas es el mayor cambio morfológico encontrado tras el tratamiento prolongado con misoprostol, siendo esta hiperplasia reversible en cuanto se cesa la administración del mismo.

Estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados en ratones, a los que se les administran dosis de hasta 2400 microgramos/Kg/día durante dos años, demuestran que el misoprostol no es carcinogénico.

Se han descrito más de 35 tipos de anomalías en niños expuestos a misoprostol durante el primer trimestre del embarazo, que se pueden categorizar por grupos anatómicos. Los defectos descritos con mayor frecuencia fueron los correspondientes a las extremidades inferiores y se presentaron en las cuatro quintas partes (82,6%, n=57) del total de los casos. Más de la mitad de los casos (55,1%, n=38) presentaron anomalías en el sistema nervioso central, mientras que dos quintas partes (40,6%, n=28) y una cuarta parte (27,5%, n=19) presentaron anomalías en las extremidades superiores y en el sistema esquelético, respectivamente. Dos quintas partes (40,6%, n=28) de los casos presentaron otras anomalías como defectos de los genitales, los ojos o el paladar.

Se han publicado también efectos que han sufrido niños de madres que ingirieron misoprostol en un intento fallido de provocar un aborto. Dentro de los efectos más comunes se encuentran el *síndrome de Moebius* (parálisis facial congénita) y defectos en las extremidades. Aun así, el riesgo absoluto de sufrir este síndrome es relativamente bajo entre las mujeres expuestas a misoprostol durante el primer trimestre del embarazo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sin embargo, no se debe olvidar que las indicaciones que se describen en esta ficha técnica son la maduración cervical previa a una histeroscopia o cualquier otro procedimiento ginecológico que requiera acceder a la cavidad uterina y para el tratamiento del aborto incompleto (espontáneo o inducido), por lo que los efectos teratogénicos anteriormente descritos tendrán poca relevancia en estos casos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cada comprimido contiene: hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilalmidón sódico tipo A (de patata) y aceite de ricino hidrogenado.

6.2. Incompatibilidades

Ninguna.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Aluminio/Aluminio.
Envase de 4 comprimidos vaginales.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Bial, S.A.
C/ Eucalipto 33, 4ª Planta
28016 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.683

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios http://www.aemps.gob.es

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios