

**FEDRA.**  
**La base de datos del Sistema Español  
de Farmacovigilancia de  
Medicamentos de Uso Humano**

*Madurga M, Lázaro E, Granados R, Martín-Serrano G*

### **1. Primeros pasos**

Todos los sistemas nacionales de farmacovigilancia se basan en la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas (RA). Fueron una respuesta al desastre de la talidomida. Así, desde los años 60 se han ido implantando en todos los países de nuestro entorno. El manejo y la utilización de esta información se vieron facilitados por la aparición de la informática en los años 60 y de los ordenadores personales (PC) en los años 70.

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) inició su andadura en 1984 de forma paulatina; una vez que la experiencia del programa de notificación espontánea en Cataluña se valorase de forma positiva por la Dirección General de Farmacia y Medicamentos (DGFPS), del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC). La difusión del nuevo programa de notificación espontánea en Cataluña rindió un cúmulo de notificaciones de sospechas de RA: unas 1.300 notificaciones recibidas en tarjetas amarillas. Se utilizó una base de datos local, en la División de Farmacología Clínica del Hospital Vall d'Hebrón, de Barcelona. En 1983 fue designado por la DGFPS como Centro Coordinador del Programa de Farmacovigilancia<sup>1</sup> en España.

Fue a partir de entonces, con la incorporación sucesiva de los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (CAFV), cuando se hizo necesario reunir y poner a disposición de los centros del SEFV-H la información acumulada. El archivo de los casos con sospechas de RA se mantuvo en Barcelona hasta 1990, en una base de datos local, sin acceso telemático desde los otros 10 centros del SEFV-H ya existentes. Se utilizaban las herramientas básicas del Programa Internacional de Farmacovigilancia, de la OMS: el diccionario WHO-ART para codificar las RA y el diccionario ICD-9-CM para codificar las indicaciones terapéuticas de los medicamentos asociados a las RA. En la codificación de medicamentos (o “especialidades farmacéuticas”) y de sus principios activos se utilizaban las bases de datos de la DGFPS del MSC, como ESPES (ESpecialidades farmacéuticas ESpañolas), PACTIV (Principios ACTIVos), así como la tabla ECOM (ESpecialidades farmacéuticas Consumo de Medicamentos) que reunía los datos de facturación de recetas ambulatorias de los beneficiarios del Sistema Nacional de Salud. Los centros del SEFV-H cargaban en una base de datos en disquetes los datos de las tarjetas amarillas (TA), que luego enviaban por correo postal al Centro Coordinador de Barcelona.

En 1988 se decide impulsar la incorporación del resto de las Comunidades Autónomas en el SEFV-H mediante una ponencia en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Poco después, se toma la decisión de trasladar la coordinación de las tareas del SEFV-H desde el Centro de Cataluña hasta el Centro Nacional de Farmacobiología (CNF), del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Entre las decisiones tomadas, se incluye la de transferir toda la información acumulada, a una nueva base de datos con acceso telemático: todos los casos acumulados desde 1982, relativos a notificaciones de sospechas de RA recibidas por TA, se volcaron en una nueva base de datos, denominada FEDRA<sup>®</sup> (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas). En total, en 1991, se hizo una carga inicial de 12.187 notificaciones de sospechas de RA, reunidas desde 1982, en la nueva base de datos, FEDRA<sup>®</sup>. No solo procedentes de TA, también se reunían casos de RA identificados en Servicios de Urgencia en los hospitales donde estaban ubicados algunos de los centros (Cataluña, País Vasco).

En esos momentos, con el gran desarrollo de la microinformática con los nuevos ordenadores personales (PC), el uso del fax (telefacsimil) y las nue-

vas versiones de correo electrónico (Eudora, Outlook Express, etc), se impone poner en marcha un sistema de bases de datos compartida con acceso telemático, para descentralizar la gestión, pero centralizando el control. Así, la División de Farmacología, del CNF, del ISCIII, pone en marcha FEDRA<sup>®</sup>: una base de datos pública de acceso restringido a los CAFV. Con la colaboración del Centro de Proceso de Datos (CPD) del Ministerio de Sanidad, se pone en marcha con el protocolo de comunicaciones X-25 de la compañía Telefónica. Así, los profesionales sanitarios de los CAFV actúan como usuarios de pleno derecho, ya que son gestores de la información. Solo con un PC con una conexión telefónica X-25, se permite el acceso a la base de datos, a todo el conjunto de información, en tiempo real. Los datos que cargaban los 11 centros que existían en 1990, se podían consultar por todos los demás centros. Además del Centro Coordinador que, desde el CNF, ejercía las funciones centrales de administrador de la base de datos. La estructura y funcionalidades de la base de datos FEDRA<sup>®</sup> se han descrito profusamente<sup>2</sup>.

En el segundo semestre de 1999 hubo que modificar algunas de las funcionalidades de FEDRA<sup>®</sup> para evitar los trastornos que se preveían con el famoso llamado “efecto 2000”, que amenazaba al sistema a partir del 1 de enero de 2000, debido a las incompatibilidades técnicas del ordenador central (IBM 4381, Mod P29) donde se ubicaba la base de datos FEDRA<sup>®</sup>, con la entrada del nuevo año 2000. Se salvó el sistema en un tiempo record.

## **2. Situación actual: FEDRA<sup>®</sup> versión 2.0**

Los cambios tecnológicos, como el lanzamiento de Internet con la World Wide Web, y los nuevos requerimientos en la Unión Europea (UE) en materia de Farmacovigilancia, como la puesta en marcha de la base de datos EudraVigilance en 2001, aceleraron los cambios en FEDRA<sup>®</sup>, al comenzar esta década.

En 2002, se iniciaron los trabajos de diseño de una nueva base de datos que permitiese cumplir con las normativas en vigor en la UE (que se plasman en Real Decreto 711/2002, de farmacovigilancia humana<sup>3</sup>), que incorporan la transmisión electrónica de casos con sospechas de RA, denominados ICSR

(*Individual Case Safety Reports*) entre los laboratorios farmacéuticos titulares de autorización de comercialización (TAC) y las Agencias reguladoras, como la EMA y la AEMPS. Así, la base de datos FEDRA® 2.0 debería permitir:

- reunir los datos acumulados en el SEFV-H, durante los años anteriores, y transformarlos en los nuevos estándares de ICH (E2B, MedDRA, etc);
- recibir y enviar mensajes electrónicos con sospechas de RA (o ICSR);
- facilitar la transmisión electrónica a los TAC con escaso número de ICSR;
- incorporar nuevas funcionalidades, como generación de señales, etc.

Los cambios principales se ajustan a los requerimientos de los estándares de ICH (*International Conference on Harmonization*) para la transmisión electrónica en Farmacovigilancia, una vez adoptados por la EMA desde 1997. En particular, los estándares de ICH siguientes:

- E2A, con definiciones de “Acontecimiento Adverso”, “Reacción Adversa”, “RA grave”, etc;
- E2B (M), E2B (R1) con elementos de información para la transmisión-e;
- E2B (M), con *Questions & Answers*;
- E2D, con definiciones y estándares para la transmisión expeditiva;
- M1, que establece el uso del diccionario terminológico MedDRA; y
- M2, con los estándares de referencia para transmisión electrónica (lenguaje XML, DTD versión 2.1, EDI).

En 2004 concluyen estos trabajos en un nuevo prototipo. Para conseguir esta versión beta, se llevaron a cabo las siguientes tareas y se incorporaron nuevas funcionalidades a nueva versión 2.0 de FEDRA®:

- se migraron 105.000 notificaciones, con la nueva estructura de datos basada en el documento E2B (M) de ICH;

- se mapearon (codificaron) con MedDRA los términos de WHO-ART y ICD-9-CM;
- permite recibir ICSR en XML (metalenguaje de mensajes) de los TAC;
- permite recibir ICSR en carga on-line de los TAC;
- permite trabajar a los Centros Autonómicos del SEFV-H en red;
- permite enviar los ICSR “graves” notificados en España, a la EMA y a los TAC.

Para su puesta en funcionamiento, se iniciaron diferentes experiencias piloto<sup>4</sup>:

1. Desde mayo a julio de 2004 se probó la carga on-line de ICSR por parte de varios laboratorios farmacéuticos (Alter, I.F. Cantabria, Lácer, Vita y Zambón); una alternativa a la transmisión-e, pero en escala elemental, mediante clave de usuario y contraseña, con certificado digital, como se exige para otras aplicaciones informáticas de la AEMPS (p.ej., RAEFAR) a través del portal SINAEM (<https://sinaem.agemed.es>).
2. En marzo de 2005 se iniciaron las pruebas de transmisión de ICSR, desde FEDRA<sup>®</sup> a la base de datos *EudraVigilance-Postauthorisation Module (EV-PM)*, en forma de mensajes en XML, mediante la validación sintáctica y semántica de 10 tipos distintos de ICSR, junto con la armonización previa de las tablas de referencia para formas farmacéuticas, vías de administración y sustancias activas.
3. Desde mayo de 2005 se realizaron pruebas con los laboratorios Alcon, Almirall y Bristol-Myers-Squibb para probar el envío de ICSR en formato XML, de forma directa entre las bases de datos (entre FEDRA<sup>®</sup> y las bases de cada uno de los TAC) de forma electrónica a través de un punto de entrada (*gateway*) compatible con el de la EMA. Con los dos primeros TAC se probó la opción de transmisión a través de EudraVigilance-Web.

El resultado de estas pruebas piloto ha servido para elaborar las instrucciones<sup>5</sup> técnicas necesarias para la transmisión electrónica de sospechas

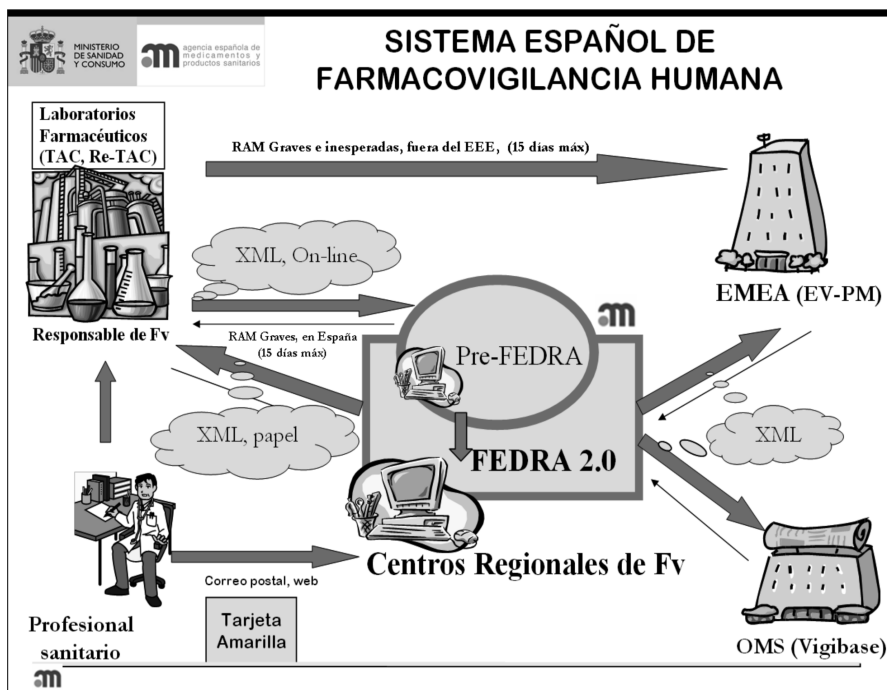


Figura 1. El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) dispone de la base de datos FEDRA® en su nueva versión 2.0, para poder servir a los distintos agentes en el cumplimiento de las recomendaciones normativas.

de RA o ICSR. La obligación de realizar electrónicamente el intercambio de ICSR en Farmacovigilancia se ratifica en el nuevo Reglamento 726/2004<sup>6</sup> de la UE y en el nuevo Real Decreto 1344/2007<sup>7</sup>, que sustituye al RD 711/2002. Tal como se describe en el RD 1344/2007 se concreta en el envío expeditivo (máximo en 15 días) de los ICSR con RA “graves” de los que se tenga conocimiento a través de su notificación en España. Los profesionales sanitarios deben notificarlo en las tarjetas amarillas a los CAFV correspondientes, desde los que se evalúa la información, se codifica y se carga en FEDRA®. También pueden los profesionales de la salud notificar al TAC correspondiente al medicamento sospechoso de ser la causa de la RA; el responsable de FV (del que todo TAC debe disponer) lo comunicará de forma expeditiva si son RA “graves” al CAFV correspondiente al lugar del notificador. Toda esta información se reúne, codificada adecuadamente, en FEDRA® (ver figura 1).

Desde el 1 de agosto de 2007 se puso en funcionamiento la versión final de FEDRA®. Los CAFV empezaron a trabajar con ella, y el 8 de agosto de 2007 se iniciaron los envíos a la EMA (a la base de datos EV-PM) de los ICSR “graves”, notificados en España, y que se cargaban de forma manual, caso a caso, en FEDRA. La información que introducen directamente los centros, bien de las tarjetas amarillas, como del seguimiento de revistas médicas españolas, y de las notificaciones que remiten los TAC, recogidas de los profesionales sanitarios bien de manera espontánea, bien de los estudios post-autorización (EPA) o de las publicaciones o revistas, se carga en FEDRA®.

Los TAC deben seleccionar de entre toda la información de casos de ICSR que reciben, aquellas que sean casos “graves”, para priorizar su envío de forma expeditiva (máximo en 15 días) al SEFV-H, a un punto único de forma electrónica. La información que remiten los TAC de ICSR “graves” se reciben en la base de datos previa, Pre-FEDRA, donde se queda la información de manera temporal hasta que cada CAFV revisa, evalúa y valida toda la información de cada ICSR para finalmente darle entrada en FEDRA, de manera definitiva. Esta distribución automática entre los 17 Centros Autonómicos, de sus casos correspondientes, requiere que el sistema de FEDRA® disponga de un dato imprescindible: la población del notificador, o al menos su Comunidad Autónoma, para distribuirlo al CAFV correspondiente. Con este dato, el sistema informático distribuye a cada centro sus ICSR correspondientes, y así se puede alcanzar el cumplimiento de la normativa vigente, el RD 1344/2007, en su artículo 8.1<sup>7</sup>.

Desde el 10 de junio de 2008, se están recibiendo de los TAC los ICSR en formato electrónico (por carga on-line o por transmisión en XML). La AEMPS notifica los ICSR “graves” recibidos por los CAFV, al TAC correspondiente al medicamento/s sospechoso/s del caso, y se les envían en formato XML a los TAC que disponen de bases de datos o sistemas compatibles con los estándares de ICH (ver figura 1). Hay diversos TAC cuyas bases de datos no están aún preparadas para recibir mensajes en formato XML, y se les envían los ICSR “graves” por correo postal. De igual manera, los TAC que transmiten al SEFV-H los ICSR mediante carga on-line, reciben del SEFV-H los ICSR (notificados a los CAFV mediante tarjeta amarilla) “graves” también por correo postal. Aquellos TAC que están en pruebas pendientes de transmi-



Figura 2. Página principal de entrada en FEDRA<sup>®</sup>, en donde se identifican las diferentes tareas de las que disponen los Centros Autonómicos del SEFV-H. En particular, en la parte inferior del menú, la que se denomina Notificaciones XML/ On-line.

sión XML pueden optar a cargar on-line los ICSR. Un esquema global se puede ver en la figura 1.

### 3. Funcionalidades de FEDRA<sup>®</sup>

Al iniciar **sesión** en la base de datos FEDRA<sup>®</sup>, en el menú se pueden distinguir diferentes funciones (ver figura 2). Si existen notificaciones en Pre-FEDRA pendientes de evaluar y validar, el sistema avisa a los usuarios del CAFV correspondiente, en el menú, en la opción de “Notificaciones XML/ On-line”, de forma intermitente. Son las que entran en Pre-FEDRA por carga on-line de los TAC, o por mensajes en XML (ver figura 1). También en el mismo punto del menú (ver figura 2) se ofrece la opción “Pendientes de Aceptar”: significa que hay una notificación pendiente de concluir su carga, que se ha dejado aplazada en una sesión anterior, bien por falta de tiempo o por necesidad. Así, en una nueva sesión, al abrir la página principal, se muestra esta opción para poder concluir la carga de datos pendientes y pasarla a FEDRA<sup>®</sup> de forma permanente.

Los diferentes usuarios que pueden acceder al manejo de FEDRA<sup>®</sup> pueden tener diferentes perfiles (ver tabla 1). Así, a cada tipo de usuario, con su



Tabla 1.  
Perfiles diferentes de usuarios de la base de datos FEDRA®

Tipos de Procesos	Administrador	Coordinador	Mantenimiento	Tipos de perfiles de usuarios		
				Consulta sin restricción	Mantenimiento y consultas	Consulta, mantenimiento y validación
1. Autorización a Procesos	X					
2. Auditoría de Procesos	X					
3. Mantenimiento Diccionarios:	X					
--Productos	X					
--Publicaciones	X	X				
--Grupos Empresariales	X	X				
--Responsables	X	X				
4. Envíos de Datos:	X	X				
--EMEA	X	X				
--OMS	X	X				
--Industria RAM graves	X	X				
--Industria por petición	X	X				
--Conversión Num. Industria	X	X				
--Transmisiones-e	X	X				
5. Notificaciones:	X					
--Consultas/ Informes	X			X	X	X
--Categorías MedDRA	X			X	X	X
--Notificaciones solicitadas	X			X	X	X
6. Mantenimiento:	X					
--Alta	X				X	X
--Baja / Modificación	X				X	X
--Validación Notificaciones XML/On-line	X				X	X
--Validación pendientes de aceptar	X				X	X
7. Consultas a Diccionarios:	X					
--MedDRA	X				X	X
--Productos	X			X	X	X
--Laboratorios	X			X	X	X
--Poblaciones INE	X			X	X	X
--Consumo medicamentos	X			X	X	X
--Publicaciones	X			x	x	x

“clave de usuario” y “contraseña”, tiene asignadas distintas funciones y tareas. El personal del SEFV-H debe de evaluar individualmente cada caso antes de darles entrada definitiva en FEDRA<sup>®</sup>, de manera residente. Es una característica específica del SEFV-H: se evalúa la causalidad y el resto de información en cada caso, antes de dar entrada en FEDRA<sup>®</sup>.

En el mantenimiento de FEDRA<sup>®</sup>, se agrupan las funciones de altas, modificaciones y bajas de los ICSR; si por razones diversas (ej. duplicado) una notificación hay que darla de baja, no se borra físicamente el registro, solo se marca como anulada, con su motivo concreto, y así se transmite a los correspondientes destinos (EV-PM y al TAC, si ya se ha comunicado previamente al ser “grave”). Por supuesto, toda nueva información que se reciba en el SEFV-H, relativa a un caso previo, bien por ampliación de información recibida en el CAFV del notificador inicial (los ICSR de tarjeta amarilla), bien por seguimiento desde el TAC (el Responsable de FV recaba más datos), se incorpora al mismo caso inicial, registrándose la fecha de cada una de las nuevas informaciones. A continuación, se realiza un nuevo envío del ICSR actualizado a la base EV-PM de la EMA y al TAC correspondiente.

El cumplimiento de las normativas incluye realizar envíos de los ICSR, desde FEDRA<sup>®</sup> por parte de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, de forma anonimizada, sin indicar población, ni datos del notificador de las siguientes formas:

1. electrónicamente (en formato XML), a:
  - 1.1. EMA: 2 veces por semana se envía entre 60 y 75 ICSR “graves” a EV-PM,
  - 1.2. TAC: 2 veces por semana se envían los ICSR “graves” al TAC correspondiente al medicamento sospechoso de ser la causa de la RA, y que disponga de base de datos que permita recibir electrónicamente,
  - 1.3. UMC: cada mes se descargan en un CD todos los ICSR y se remiten por correo postal al Centro Colaborador de Farmacovigilancia, de Uppsala (UMC), que se incorporan a Vigibase<sup>®</sup>, la base de datos del Programa Internacional de la OMS con 4,6 millones de ICSR, en estos momentos.

2. por correo postal, en formato estándar anonimizado:
  - 2.1. TAC: 2 veces por semana se envían los ICSR “graves” a los TAC que no dispongan de base de datos que permita recibir electrónicamente, o porque carguen on-line los ICSR,
  - 2.2. TAC que soliciten puntualmente, mediante certificación, la relación de ICSR “no graves” para la preparación de IPS, informes internos, señales, etc.

La base FEDRA® permite hacer todo tipo de consultas, en el conjunto total de los ICSR que contiene, 143.010 notificaciones, al día 14-02-09, combinando todos los campos de información con los habituales operadores booleanos (AND, OR, NOT), como por ejemplo:

- a) ¿cuántas notificaciones incluyen como RA “síncope” (nivel de PT-Preferred Term, de MedDRA) asociados a vacunas, en adolescentes (12 a 17 años)?
- b) ¿cuántas notificaciones se han dado de alta en el periodo enero 2005 a diciembre 2008, relacionadas con RAM agrupadas como “Convulsiones” (tipo de SMQ, *Standard MedDRA Queries*) asociadas a las vacuna de virus del papiloma humano, Gardasil y Cervarix?
- c) ¿cuántas notificaciones hay en FEDRA de medicamentos o productos dietéticos con extracto de té verde (*Camellia sinensis*) como principio activo?

La base FEDRA® permite a todos sus usuarios la consulta a los diccionarios que contiene (ver tabla 1). En el de Publicaciones se reúnen los títulos completos y abreviados de las revistas en las que se han identificado casos de RAM. El diccionario de Poblaciones del Instituto Nacional de Estadística (INE), ofrece todos los municipios que el INE tiene codificados, con cuyo código unívoco se incorpora la población del notificador. El diccionario MedDRA, que permite navegar por este complejo diccionario de más de 60.000 términos médicos, en estructura arborescente, en 5 niveles distintos de agrupamiento. El diccionario de Productos permite codificar los productos dietéticos, plantas medicinales y todo lo que no sea medicamento autorizado, o sus

principios activos; el sistema permite codificar sus principios activos y facilitar la realización de consultas por estos (ver ejemplo anterior en consulta c).

El sistema informático que integra FEDRA<sup>®</sup> supone una herramienta potente que permite compartir las tareas de los Centros Autonómicos del SEFV-H y de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS, marcadas como requisito para facilitar las tareas de Farmacovigilancia: generar nuevas señales, que permitan detectar nuevos riesgos de seguridad de los medicamentos. Aspecto pendiente que se incorporará en FEDRA próximamente, así como cambios inmediatos que esperan su inclusión: información tabulada disponible en la página web de la AEMPS, las notificaciones de sospechas de RA de los pacientes, los casos de RA asociadas a terapias avanzadas, y un largo etcétera.

Todo ello en nuestro entorno, a nivel europeo, de forma colaborativa, cada vez más, con el resto de sistemas nacionales de Farmacovigilancia, en coordinación con las actividades asignadas a la EMA, como administrador del sistema de red de proceso de datos EudraVigilance, en sus 2 módulos, de Post-Marketing (EV-PM) y de Clinical Trials (EV-CM). Todo lo que sea necesario para conseguir el más alto nivel de Seguridad del Paciente durante la utilización de medicamentos.

## **Bibliografía**

1. Palop R, Adín J. El sistema español de farmacovigilancia: organización y funciones. En: Abajo, FJ de, Madurga M, Olalla JF, Palop R (edit). La farmacovigilancia en España. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 1992: pág 19-34.
2. Canosa J. Fedra: Base de datos de reacciones adversas. En: Abajo, FJ de, Madurga M, Olalla JF, Palop R (edit). La farmacovigilancia en España. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 1992: pág 71-88.
3. Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de usos humano. BOE num 173, de 20 julio 2002. Disponible en la URL (consultado el 26 de julio de 2010): [http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/docs/rc1\\_2002\\_1851-2008-1.pdf](http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/docs/rc1_2002_1851-2008-1.pdf)

4. Lázaro E. Procedimientos de transmisión electrónica de RAM: carga online y transmisión en XML. Jornada Informativa sobre Transmisión Electrónica de ICSR, Ministerio de Sanidad y Consumo, 21 de mayo de 2008. Disponible en la URL: <http://www.aemps.es/indFarma/docs/carga-online-mayo08.pdf>
5. Instrucciones para la Industria farmacéutica. Avance sobre la transmisión electrónica de sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano con la AEMPS. Versión 3, 12 diciembre 2007. Disponible en la URL: [http://www.aemps.es/indFarma/docs/instruc\\_transmisionElec-dic07.pdf](http://www.aemps.es/indFarma/docs/instruc_transmisionElec-dic07.pdf)
6. Reglamento 726/2004, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en la URL: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726\\_cons/reg\\_2004\\_726\\_cons\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726_cons/reg_2004_726_cons_es.pdf)
7. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Disponible en la URL: [http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/docs/rc1\\_2007\\_1982-2008-1.pdf](http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/docs/rc1_2007_1982-2008-1.pdf)

### ***Otras publicaciones***

Páginas de internet con información relacionada:

- AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios : <http://www.aemps.es/>
- AEMPS, información sobre transmisión-electrónica: <http://www.aemps.es/indFarma/farmacovigHumana/transmi-electronica.htm>
- Agencias reguladoras nacionales de la Unión Europea: <http://www.hma.eu>
- EMEA, European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>
- EudraPharm, base de datos de medicamentos de la Unión Europea: <http://eudrapharm.eu/eudrapharm/>

- EudraVigilance, sistema de farmacovigilancia:  
<http://eudravigilance.emea.europa.eu>
- International Conferences on Harmonization (ICH): <http://www.ich.org>
- MedDRA MSSO, MedDRA Maintenance and Support Services Organization: <http://www.meddramsso.com>
- Vigibase<sup>®</sup>, base de datos del Centro de FV de Uppsala (UMC):  
<http://www.who-umc.org>