

# Tratamiento farmacológico de Covid-19 en pediatría. Comité de Farmacovigilancia del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Ingratta A<sup>1</sup>, Carro A<sup>2</sup>, López C<sup>3</sup>, Agrimbau Vazquez C<sup>4</sup>, Zieba E<sup>1</sup>, Vaccaro R<sup>5</sup>, Fernández R<sup>5</sup>, Sticotti S<sup>6</sup>, Raiden S<sup>7</sup>, Pigliapoco V<sup>5</sup>, Juárez X<sup>8</sup>

## Resumen

**Introducción:** El grupo que conforma el Comité de Farmacovigilancia del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde realizó una revisión de la literatura publicada acerca de los tratamientos farmacológicos disponibles para la infección por SARS-CoV-2 en pediatría, con el propósito de informar acerca de sus mecanismos de acción, dosis, efectos adversos, interacciones medicamentosas y presentación en el mercado argentino.

**Materiales y Métodos:** Se realizó una búsqueda en bases de datos bibliográficas y en Agencias Nacionales e Internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos. Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés y/o español, con acceso al texto completo, publicados hasta junio de 2020.

**Resultados:** No existe evidencia actual que permita recomendar un tratamiento farmacológico determinado en la población pediátrica con infección por SARS-CoV-2, de acuerdo con las diferentes fuentes bibliográficas consultadas.

**Conclusión:** Las medidas de soporte oportuno y el tratamiento de las complicaciones, son las intervenciones con mayor impacto beneficioso en la morbimortalidad de pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2.

**Palabras Claves:** SARS-CoV-2, COVID-19, tratamiento, interacciones medicamentosas, pediatría

## Abstract

**Introduction:** The Pharmacovigilance Committee from the Pedro de Elizalde Hospital review the published literature regarding the relevant data of pharmacological treatments for SARS-CoV-2 with the purpose of making it available to the commu-

nity. We will present a brief description of available drugs in Argentina, mechanism of action, dose, adverse effects and interactions.

**Methods:** For this report, a search was made in bibliographic databases, national and international food and drug regulatory agencies. Full texts in english and spanish published until June 2020 were used as inclusion criteria.

**Results:** There is no current evidence to recommend a specific pharmacological treatment in the pediatric population with SARS-Cov-2 infection, according to the different bibliographic source consulted.

**Conclusion:** Timely support measures and treatment of complications are the interventions with the greatest beneficial impact on the morbidity and mortality of pediatric patients with COVID-19.

**Key Words:** SARS-Cov-2, COVID-19, treatment, drug interactions, pediatrics

## Introducción

El conocimiento actual indica que los niños con enfermedad por SARS-CoV-2 presentan mejor pronóstico que los adultos, siendo pocos los casos graves reportados.

Aunque existen numerosos ensayos clínicos en marcha, no hay por el momento evidencia que permita recomendar un tratamiento específico para SARS-CoV-2, en pacientes pediátricos. Las publicaciones actuales sugieren que de ser necesario una terapéutica determinada, la misma se deberá realizar en el contexto de un ensayo clínico<sup>1</sup>.

El tratamiento de las complicaciones y las medidas de soporte oportuno, son las intervenciones con mayor impacto beneficioso en la morbimortalidad de personas con COVID-19<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Salud Mental, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

<sup>2</sup> Unidad de Toxicología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

<sup>3</sup> Jefa de Enfermería CEM 6, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

<sup>4</sup> Unidad de Dermatología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

<sup>5</sup> División Farmacia, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

<sup>6</sup> Servicio de Neonatología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

<sup>7</sup> Servicio de Clínica Médica CEM 1, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

<sup>8</sup> División Infectología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

**Dirección postal:** Alejandra Carro. Unidad de Toxicología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40 (1270) CABA E-mail: farmacovigilanciaelizalde@gmail.com

Trabajo recibido el 18 junio 2020 y aprobado el 2 julio 2020

## Tratamiento farmacológico antitérmico

Se recomienda como primera alternativa el paracetamol. No está contraindicado el ibuprofeno, ya que no hay datos que afirmen un agravamiento de la infección con su uso. Los pacientes en tratamiento crónico con ibuprofeno no deben interrumpirlo<sup>2</sup>.

## Opciones de tratamiento farmacológico de COVID-19 en pediatría

### • Lopinavir-ritonavir (LPV/r)

Es un inhibidor de proteasa indicado para el tratamiento del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en los adultos y en la población pediátrica, desde los 14 días vida. Los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto en pacientes adultos hospitalizados con infección confirmada por el SARS-CoV-2 y enfermedad respiratoria, no evidenciaron un efecto beneficioso del tratamiento con LPV/r por encima del tratamiento estándar, por lo que su eficacia es cuestionada actualmente, al menos cuando es empleado en forma tardía (en este estudio se incorporó la medicación antiviral al día 13 del inicio de los síntomas)<sup>1</sup>. Se debe valorar su uso precoz en las primeras 72 horas de la infección<sup>3,4</sup>.

Existen otros ensayos clínicos en marcha en los que se comparan diversas alternativas, de las que LPV/r forma parte, pero todavía sin resultados publicados.

### Dosis pediátrica (vía oral):

- Pacientes desde los 14 días a 6 meses:
  - a) 16/4 mg/kg/dosis (0,2 ml/kg) ó 300/75 mg/m<sup>2</sup>/dosis (3,75 ml/m<sup>2</sup>), 2 veces/día, 7 días (máximo 14 días)
- Pacientes desde los 6 meses a 18 años:
  - a) 7 a 15 kg: 12/3 mg/kg/dosis, 2 veces/día
  - b) 15 a 40 kg: 10/2.5 mg/kg/dosis, 2 veces/día
  - c) > 40 kg: 400/100 mg, 2 veces/día
- No administrar LPV/r en niños menores de 14 días por el riesgo de toxicidad

### Dosis adultos (vía oral):

- LPV/r comprimidos: 400/100 mg, 2 veces/día
- LPV/r solución oral: 400/100 mg (5 ml), 2 veces/día

### Presentaciones disponibles en el mercado:

- Kaletra 200/50 mg, comprimidos
- Kaletra 100/25 mg, comprimidos
- Kaletra 80/20 mg, solución oral

En el Hospital están disponibles sólo para pacientes HIV+ por el plan Nacional de VIH/SIDA (ver Anexo I: Requisitos para dispensar fármacos).

### Advertencias:

- Los comprimidos de LPV/r se deben deglutir enteros, sin masticar y con alimentos
- La solución oral contiene 42.4% de alcohol y 15.5% de propilenglicol, como excipientes. Dado su contenido de alcohol, se recomienda utilizar sondas de alimentación de silicona o polivinilo, en lugar de sondas de poliuretano. Se requiere precaución por la posible toxicidad con propilenglicol

### Reacciones adversas:

Se han notificado casos graves de toxicidad hepática, pancreatitis, alteraciones en la conducción cardíaca (prolongación del intervalo PR y QT), dislipemias con elevación de triglicéridos y colesterol, diarrea, erupciones cutáneas, cefalea, aumento de la tensión arterial y discrasias sanguíneas.

### Recomendación:

- Monitorear la función hepática, el nivel de colesterol y triglicéridos, al inicio y durante el tratamiento
- Extremar la precaución y evitar la administración junto con fármacos potencialmente arritmógenos. Efectuar ECG basal y de control

### • Hidroxicloroquina (HC) y/o Cloroquina (CL) con o sin Azitromicina

La HC y la CL son medicamentos utilizados para el tratamiento de la malaria y de ciertas enfermedades autoinmunes. Actúan interfiriendo con la glicosilación de la Enzima Convertidora de Angiotensina II, receptor del SARS-CoV-2, bloqueando la fusión del virus con la célula del huésped<sup>5,6</sup>. Se han publicado varios informes de casos con prolongación del intervalo QT por HC o CL, ya sea administradas como monodrogas<sup>7-9</sup> o en asociación con la Azitromicina<sup>10-12</sup>.

Los resultados recientes de un ensayo clínico aleatorizado en pacientes hospitalizados con COVID-19, demostraron que la HC no evidenció ningún beneficio en la incidencia de mortalidad o en el tiempo de recuperación de la enfermedad. Otros datos señalan que los regímenes de dosificación sugeridos para la CL e HC resultan poco eficaces para eliminar o inhibir el virus SARS-CoV-2, por lo que la evidencia científica disponible desaconseja su empleo en la actualidad<sup>13</sup>.

Por otra parte, el 15 de junio de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), revocó la Autorización de Uso de Emergencia emitida el 28 de marzo de 2020, que permitía el uso de la HC y la CL para tratar pacientes hospitalizados con COVID-19. La FDA determinó que, por los datos científicos actualmente

disponibles, los beneficios de ambas drogas ya no superan los riesgos conocidos y potenciales para el uso autorizado, por lo tanto no serían efectivas en la terapéutica de esta enfermedad.<sup>14</sup>

#### • **Tocilizumab**

El Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de la Interleucina 6 (IL-6). Su uso ha sido planteado en pacientes graves que presentan una marcada liberación de citoquinas proinflamatorias (tormenta de citoquinas) entre las que se encuentra la IL-6. Estas citoquinas actúan acelerando la progresión y severidad de la enfermedad. Se utiliza en pacientes con niveles de IL-6 y/o dímero D elevados (> 35 ng/ml y > 400 ng/ml, respectivamente) o en progresivo aumento<sup>14</sup>. La administración de Tocilizumab requiere la determinación de IL-6, previamente y 24 horas después de la última dosis.

#### **Presentaciones disponibles en Argentina**

- Tocilizumab, frasco ampolla de 80 mg
  - Tocilizumab, frasco ampolla de 200 mg
  - Tocilizumab, frasco ampolla de 400 mg
- Cada frasco ampolla contiene 20mg/ml de Tocilizumab ACTEMRA® (Roche)

#### **Advertencias**

Se deberán realizar controles de la función hepática, de los niveles de colesterol y vigilar, además, el recuento de plaquetas y neutrófilos durante y después del tratamiento. Se recomienda no administrar vacunas a gérmenes vivos u otros tratamientos biológicos. Se indica, también, no utilizar en caso de sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2 o en infecciones cutáneas en curso.

#### **Reacciones adversas**

Cefalea, hipertensión arterial, mareos, infecciones respiratorias, elevación de las transaminasas, aumento del colesterol y prurito. Ha sido también notificado un mayor riesgo de infecciones graves bacterianas, virales y/o fúngicas.

#### • **Remdesivir (RED)**

RED actúa interfiriendo la acción de la RNA polimerasa viral, induciendo una reducción de la producción de RNA16 por el virus. La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos autorizó su uso de emergencia en la infección grave por COVID-19 ya que, en un ensayo clínico, se demostró un menor tiempo de recuperación en algunos pacientes tratados con RED.

Diversas sociedades científicas sugieren que es el agente de elección para pacientes pediátricos con

infección grave. La vía de administración es la infusión endovenosa.

Los efectos secundarios de RED incluyen niveles elevados de enzimas hepáticas, hipotensión relacionada con la infusión, náuseas, vómitos, sudoración y escalofríos<sup>15-17</sup>.

Hasta el momento RED no se encuentra disponible en Argentina.

#### **Otros tratamientos**

- Gammaglobulina inespecífica intravenosa: ha sido indicada en casos graves, aunque sin evidencia clara de su utilidad, en dosis de 1gr/kg/día, durante 2 días ó 400 mg/kg/día, durante 5 días<sup>18</sup>
- Interferón  $\alpha/\beta$ : los interferones son citoquinas que inducen la síntesis de proteínas antivirales en la célula hospedadora, inhibiendo la replicación vírica. Existe poca evidencia del uso de estas citoquinas en la infección por COVID-19. Algunos protocolos de tratamiento promueven el uso de interferón  $\beta$  1b subcutáneo y de interferón  $\alpha$  2b inhalado<sup>19</sup>.
- Plasma de convalecientes: consiste en la infusión de plasma de pacientes recuperados. El plasma contiene anticuerpos específicos para SARS-CoV-2 y factores plasmáticos que contribuirían a la mejoría del enfermo, como los factores de la coagulación. La falta de ensayos clínicos plantea dudas de su uso en el tratamiento de la infección por COVID-19<sup>20</sup>.

**NOTA: Se recuerda notificar todas las sospechas de reacciones adversas y/o eventos relacionados a medicamentos, al Comité de Farmacovigilancia del Hospital. Para ello, deberán comunicarse directamente a los internos: 3040, 4024, 6217 y/o al mail: farmacovigilanciaelizalde@gmail.com. (ver Anexo II: ficha ANMAT de Eventos Adversos).**

#### **Interacciones Medicamentosas**<sup>20-27</sup>

##### **Lopinavir/ritonavir (LPV/r)**

Se recomienda administrar LPV/r con precaución en la asociación con:

- Hidroxicloroquina:** LPV/r aumenta la concentración de hidroxicloroquina con mayor riesgo de prolongación del intervalo QT
- Budesonide/fluticasona:** LPV/r eleva los niveles de budesonide y fluticasona. Está contraindicada su coadministración
- Corticoides:** LPV/r incrementa la concentración de corticoides provocando síndrome de Cushing y supresión adrenal
- B-bloqueantes:** LPV/r aumenta su concentración

e) **Antirretrovirales:** LPV/r disminuye la concentración de abacavir y/o de zidovudina. Efavirenz, nevirapina, amprenavir o nelfinavir disminuyen los niveles séricos del LPV/r

f) **Anticoagulantes orales:** está contraindicada la administración de clopidogrel con LPV/r dado que los antivirales disminuyen el nivel de clopidogrel. También LPV/r reduce los niveles de Warfarina. Está contraindicada, además, la asociación de LPV/r con apixabán y rivaroxabán ya que aumenta la concentración plasmática de estos anticoagulantes

g) **Benzodiacepinas:** diazepam y alprazolam aumentan su concentración con LPV/r. Hay Incremento de la concentración de midazolam administrado por vía oral o parenteral

h) **Antiepilépticos:** LPV/r produce disminución de los niveles de fenobarbital y/o fenitoína. La asociación de los antivirales con carbamazepina induce el aumento de la misma y la disminución de LPV/r. Disminuye, además, la concentración de lamotrigina. Se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de los antiepilépticos para control de la eficacia anticonvulsivante y vigilar posibles signos de toxicidad

i) **Antidepressivos:** LPV/r aumenta la concentración de trazodona

j) **Antipsicóticos:** LPV/r aumenta el nivel de quetiapina, con prolongación del intervalo QT

k) **Estatinas:** LPV/r aumenta el nivel de atorvastatina, con riesgo de miopatía y rhabdomiólisis

l) **Antifúngicos:** LPV/r aumenta la concentración de ketoconazol o itraconazol. Puede reducir la eficacia de voriconazol, con aumento de los niveles de LPV/r

m) **Antibióticos:** la claritromicina aumenta las concentraciones séricas de ambos fármacos, cuando son administrados en forma conjunta. La claritromicina, además, junto con la azitromicina, clindamicina y levofloxacina inducen prolongación del intervalo QT. La rifampicina disminuye la concentración de LPV/r. LPV/r aumenta los niveles de ácido fusídico

a) **Inmunosupresores:** LPV/r puede alterar las concentraciones de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus. Se recomienda monitorizar sus niveles y la vigilancia estrecha de la eficacia/toxicidad de los inmunosupresores

n) **Analgésicos:** LPV/r aumenta los niveles de fentanilo

o) **Antiarrítmicos:** LPV/r incrementa la concentración sérica de amiodarona, flecainida, lidocaína, quinidina y digoxina

p) **Gastroquinéticos:** LPV/r aumenta la concentración plasmática de la domperidona, con un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT

r) **Antieméticos:** LPV/r eleva los niveles de ondansetrón, con aumento del intervalo QT

s) **Antineoplásicos:** LPV/r incrementa las concentraciones de vincristina, vinblastina, irinotecan y docetaxel

t) **Morfina/Metadona:** LPV/r produce descenso en la concentración de morfina y metadona. Se aconseja vigilar signos y síntomas de abstinencia

u) **Anticonceptivos orales:** la administración con LPV/r disminuye las concentraciones séricas de los mismos

### **Tocilizumab**

Se deben vigilar los pacientes que toman medicamentos que se metabolizan mediante el CYP450, isoforma CYP3A4 o CYP2C9, como la metilprednisolona, dexametasona, atorvastatina, antagonistas de los canales de calcio, teofilina, warfarina, fenpropumona, fenitoína, ciclosporina o benzodiazepinas, ya que puede ser necesario un aumento de la dosis <sup>(18, 19)</sup>.

### **Remdesivir**

Hasta el presente no se han realizado estudios clínicos de interacción farmacológica del remdesivir con otros medicamentos utilizados en la infección por COVID-19 <sup>15</sup>.

### **Conclusión**

No existe evidencia actual que permita recomendar un tratamiento farmacológico determinado en la población pediátrica con infección por SARS-CoV-2, de acuerdo con las diferentes fuentes bibliográficas consultadas. Las medidas de soporte oportuno y el tratamiento de las complicaciones, son las intervenciones con mayor impacto beneficioso en la morbilidad de pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2.

## Bibliografía

1. Chiotos K, Hayes M. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2, *J Ped Inf Dis Soc*; 2020. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa045>.
2. NHS Declaración. <https://www.nhs.uk/medicines/paracetamol>.
3. Bhirmraj A et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Versión 1.0.1. <https://www.practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
4. Cao B et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19, *NEJM*; 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001282.
5. Jaime G Deville et al. Coronavirus disease in children (COVID-19): considerations in children, Up to date; 2020. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-considerations-in-children>.
6. Muthiah Vaduganathan et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19, *NEJM.org*; 2020. doi.org/10.1002/ppul.24718.
7. Chen CY et al. Uso crónico de hidroxiclороquina asociado a prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular refractaria, *Clin Toxicol (Phila)*; 2006, 44(2): 173-5.
8. Morgan ND et al. Suspected Hydroxychloroquine-Associated QT-interval Prolongation in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus, *J Clin Rheumatol*; 2013. doi:10.1097/RHU.0b013e31829d5e50.
9. Cortegiani A et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19, *J Crit Care*; 2019. doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
10. Philippe Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial, *Inter J Antim Agents*; 2020. doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
11. Molina JM et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection, *Médecine et Maladies Infectieuses*; 2020. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006.
12. Chorin E, Dai M et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin, *Medrxiv*; 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050>.
13. Mandeep R et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis, *The Lancet*; 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6) 1.
14. <https://www.fda.gov/media/138945/download>
15. Xu X et al. Tratamiento eficaz de pacientes con COVID-19 grave con tocilizumab, *Proc Natl Acad Sci*; 2020. 117 (20): 10970-10975. doi:10.1073/pnas.2005615117.
16. European Medicine Agency. Summary on compassionate use Remdesivir Gilead; 2020, 178637. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summarycompassionate-use-remdesivir-gilead\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summarycompassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf).
17. Sheahan T et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir and interferon beta against MERS-CoV, *Nature Communications*; 2020. 11: 222. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>.
18. J. Grein et al. Compassionate use of Remdesivir or Patients with Severe COVID-19, *NEJM*; 2020. doi:10.1056/nejmoa2007016.
19. Lanza M et al. Successful intravenous immunoglobulin treatment in severe COVID-19 pneumonia. *ID Cases*; 2020, 21: e00794. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00794>.
20. Felsenstein S et al. COVID-19: Immunology and treatment options, *Clin Imm*; 2020, 215: 108448. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448>.
21. John D. Roback, Jeannette Guarner. Convalescent Plasma to Treat COVID-19. Possibilities and Challenges, *JAMA*; 2020. doi:10.1001/jama.2020.4940.
22. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19. Normas del Ministerio de Salud de la Nación; 2020. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>.
23. COVID-19 Drug Interactions. <http://www.covid19-druginteractions.org/>.
24. Ficha Técnica RoActemra. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2020. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/108492007/FT1084\\_92007.html#](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/108492007/FT1084_92007.html#).
25. <https://www.aeped.es/category/pediamecum/reumatologia?page=3>.

26. Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad de la República. ¿Existe tratamiento específico de la infección Covid-19?: evidencia aún escasa; 2020. [http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/COVID19\\_antivirals-2020\\_2](http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/COVID19_antivirals-2020_2).
27. Manzardo C et al. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos, *Enf Infecc Microbiol Clin*; 2015, 33 (7): e15–e30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.02.020>.

### **Anexo I**

Es requisito indispensable para la dispensa de LPV/r la incorporación del caso en el Sistema Nacional de Vigilancia de Salud (SNVS) 2.0 y de la medicación en la ventana de tratamiento. <https://www.argentina.gob.ar/recomendaciones-para-equipos-de-medicacionantiviral-paracovid19>.

Al inicio del tratamiento el paciente deberá ser incorporado en el Registro Argentino de COVID (Arg-COVID). <https://redcap.msal.gov.ar/surveys/?s=APX8897HEX>.

Además se deberá completar la planilla de seguimiento (Evolución Clínica y Eventos Adversos). <https://redcap.msal.gov.ar/surveys/?s=MCYLRPND4E>.

### **Anexo II**

Ficha de notificación de efectos adversos. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/farmacovigilancia-ficha-eventos-adversos.pdf>.