

Fundación FEMEBA
CUFAR, Centro Colaborador OMS/OPS
GAPURMED Región Provincia de Buenos Aires

Indice

Veraliprida: Retiro del mercado en Argentina

Rimonabant: Modificación del prospecto, debido al riesgo de intento de suicidio, en Argentina y EMEA. No se recomienda su comercialización en EE.UU.

Rosiglitazona y pioglitazona: Advertencia de caja negra en EE.UU. y modificaciones en el prospecto en Argentina

Veraliprida: La EMEA recomienda la suspensión en Unión Europea

La veraliprida es un compuesto antidopaminérgico utilizado en la terapéutica de signos y síntomas que transcurren en el climaterio: oleadas de calor, vasodilatación.

Su mecanismo de acción es bloquear los receptores D2 de la dopamina. Es una benzamida sustituida, por su mecanismo de acción también se observan sus efectos adversos: parkinson, discinesias tardías, trastornos extrapiramidales y depresión. En un estudio doble ciego aleatorizado, veraliprida 100mg/día por 30 días produjo una reducción de síntomas vasomotores comparado contra placebo ($P < 0,05$), esto se acompañó de un aumento significativo de prolactina en plasma ($P < 0,001$) y un descenso de la concentración media de hormona luteinizante (LH) ($P < 0,05$).¹

Los estudios realizados han demostrado que varios compuestos entre ellos veraliprida no son superiores al uso de estrógenos para mejorar la sintomatología vasomotora que ocurre en la menopausia. Sin embargo se observan severos efectos adversos: dolor mamario y descarga eventual de leche, trastornos y alteraciones gastrointestinales

debido a sus efectos quinéticos sobre la musculatura lisa.²

Ya en año 2005, en España se habían recibido notificaciones de sospechas de reacciones adversas psiquiátricas (fundamentalmente depresión, ansiedad y síndrome de retirada) y de tipo neurológico (discinesia, trastornos extrapiramidales, parkinsonismo), algunas de ellas graves. Las reacciones adversas de tipo neurológico aparecen durante el tratamiento, mientras que las reacciones adversas psiquiátricas también pueden aparecer como reacciones de retirada al finalizar un ciclo de tratamiento o interrumpir el mismo.³

En ese momento el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS) procedió a reevaluar el balance beneficio-riesgo de veraliprida en sus indicaciones autorizadas.

El CSMH concluyó que dicho balance resulta desfavorable en las indicaciones autorizadas de veraliprida (Agreal en España).

La AEMPS decidió suspender la comercialización de veraliprida, haciéndola efectiva el 15 de junio de 2005.³

En aquel momento la ANMAT, emitió un comunicado explicando lo sucedido en aquel país y recordando la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.⁴

La EMEA recomienda la suspensión de veraliprida

El retiro de veraliprida del mercado español, y varias acciones reguladoras en otros estados miembros de la Comunidad Europea donde estaba autorizada la veraliprida desencadenó una evaluación del Comité de Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la EMEA.

En julio de 2007, la EMEA ha recomendado el retiro del permiso de comercialización de los medicamentos que contengan veraliprida [1]. Tras la evaluación de toda la información disponible sobre seguridad y eficacia de veraliprida, el CHMP concluyó que la veraliprida tiene eficacia limitada y se asocia a efectos adversos, incluyendo depresión, ansiedad y discinesia tardía (trastorno del movimiento que puede ser duradero o irreversible), tanto durante como después del tratamiento.

El CHMP concluyó que los riesgos del uso de veraliprida en el tratamiento de los sofocos en mujeres menopáusicas son mayores que sus ventajas, y por lo tanto se recomienda que se retire del mercado [2,3].

Retiro en Argentina

En , la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), teniendo en cuenta los antecedentes y el seguimiento efectuado por el Departamento de Farmacovigilancia, en cuanto a la información de seguridad de este medicamento, y en consenso con el único laboratorio que comercializa el producto, la

Dirección de Evaluación de Medicamentos recomendó la cancelación del certificado N° 35.838 correspondiente a la especialidad medicinal denominada Veralipral (veraliprida) y Veralipral T (veraliprida asociada a bromacepam), propiedad de la firma Finadiet, mediante la Disposición 1208/08

La ANMAT recomienda a aquellas personas que se encuentran bajo tratamiento, no consumir este medicamento bajo cualquier modalidad, y consultar con su médico sobre la conducta a seguir

A donde notificar efectos adversos : ANMAT

Correo postal: Av. de Mayo 869, piso 11º (CP AAD1084) Buenos Aires.

Correo electrónico: snfvg@anmat.gov.ar

Fax: 011-4340-0866.

Formulario electrónico a través de la página web: www.anmat.gov.ar

Bibliografía

1. Melis G.B Gambaciani M, Cagnacci a et al. Effects of the dopamine-antagonist veralipride on hot flashes and estradiol hormone secretion in the postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1998, 72 (5): 688-692.
2. Nelson H D, Vesco K.K., Haney E et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006, 295: 2057-2071
3. AEMPS. Suspensión de comercialización de veraliprida (AgrealL®) (Efectiva el 15 de junio de 2005) Ref: 2005/11. 20 de mayo de 2005
4. ANMAT. Comunicado para Profesionales sobre Veraliprida. Buenos Aires, 30 de mayo de 2005
5. European Medicines Agency recommends withdrawal of medicinal products containing veralipride, European Medicines Agency - Press office, London, 23 July 2007, Doc. Ref. EMEA/299873/2007.
6. Documento preguntas y respuestas de la recomendación del retiro de veraliprida (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/29946807en.pdf>).
7. ANMAT suspende Veralipral, Comunicado de prensa de ANMAT, 6 de marzo de 2008.

Rimonabant: modificaciones en el prospecto, debido a riesgo de intento de suicidio. ANMAT, EMEA. No se recomienda su comercialización en EE.UU.

Rimonabant es un medicamento de reciente introducción en el mercado, antagonista de los receptores CB1 de los cannabinoides.

Está autorizado en Argentina desde 2006, para el tratamiento de pacientes obesos (IMC superior o igual a 30 kg/m²) o pacientes con sobrepeso (IMC superior a 27 kg/m²), con factores de riesgo asociados, como diabetes tipo 2 o dislipemia, en combinación con una dieta y la realización de ejercicio físico.¹

Una revisión de Prescrire, del año 2006, señalaba que en 4 ensayos clínicos que incluyeron a unos 6.500 pacientes obesos, el rimonabant en dosis de 20 mg/día, junto con dieta hipocalórica, redujo 4 a 5 kg más el peso que el placebo tras un año de tratamiento. Según comparaciones indirectas, este efecto sintomático es similar al del orlistat y los efectos sobre el perfil lipídico parecen ser similares a los observados con El 13 de junio de 2007 un panel de expertos, asesores de la FDA rechazó por unanimidad, 14 a 0, la comercialización de rimonabant. Aunque las recomendaciones de estos paneles no tienen carácter vinculante, la FDA generalmente sigue el consejo de su panel de expertos, por lo cual resulta improbable que la FDA apruebe el medicamento.^{3,4}

El comité fundamentó su decisión en la revisión de 59 ensayos clínicos, que incluyeron a más de 15.000 pacientes, ya finalizados y también datos preliminares de estudios que están aún en marcha. De acuerdo al informe, los pacientes asignados al tratamiento con rimonabant, presentaron

**Europa actualiza el prospecto:
Contraindicaciones en depresión**

Rimonabant fue autorizado en junio de 2006 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Dado el rechazo de la FDA, la agencia llevó a cabo una revisión de los datos de seguridad del fármaco y afirmó que no debería ser utilizado por pacientes que sufren de depresión grave o por aquellos que están recibiendo medicación antidepresiva, debido

sibutramina. En estos ensayos no se ha demostrado que reduzca la morbimortalidad en estos pacientes.²

Esta pérdida de peso desaparece a los 9 meses de suspender el tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes son psiquiátricos (ansiedad, depresión), neurológicos (vértigo) y digestivos (náusea, diarrea), pero restan datos para conocer su toxicidad a largo plazo.

En definitiva la revisión señala que faltan datos sobre su eficacia y seguridad a largo plazo y concluía que es preferible seguir una dieta hipocalórica y realizar ejercicio físico, y si se considera un tratamiento farmacológico durante unas semanas o meses, es preferible utilizar alternativas, cuya seguridad a largo plazo se conozcan mejor.²

**Rechazo de la aprobación en
Estados Unidos**

el doble de problemas psiquiátricos (incluyendo depresión, ansiedad y problemas del sueño).^{4,5} Entre ellos, aumento del riesgo de pensamientos suicidas, incluso en pacientes sin antecedentes de depresión.⁴ Hace un año y medio, en febrero de 2006, la FDA había retrasado la autorización de la comercialización de este medicamento alegando problemas de seguridad, y rechazó su uso como tratamiento contra el tabaquismo, otra de las indicaciones para las que se estaba considerado el producto.⁶

La compañía decidió retirar la solicitud de comercialización, adelantándose al casi seguro rechazo de la FDA.⁶

a un riesgo potencial de efectos psiquiátricos secundarios.⁷

El Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP, en sus siglas en inglés) de la EMA finalizó el análisis de datos el 19 de julio. La EMA señaló que el etiquetado del fármaco ha incluido desde su lanzamiento,

advertencias de posibles trastornos psiquiátricos secundarios; y añadió que tras la revisión de toda la información provista por Sanofi-Aventis se concluyó que los beneficios del fármaco son superiores a los riesgos para la mayoría de los usuarios, excepto para los pacientes que sufren de depresión.⁷

Es por ello que se decidió agregar una nueva advertencia para la prescripción en sus prospectos, contraindicando su uso en pacientes que presentan un trastorno

Cambios en Argentina

Durante el año de comercialización en la Argentina se han recibido al menos 5 notificaciones por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, dos de ellos graves, uno con depresión y otro por alucinación.¹

En consonancia con las acciones llevadas a cabo por la EMEA, la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) resolvió incorporar en los prospectos esta advertencia y nuevas precauciones y contraindicaciones.

depresivo mayor y/o que están recibiendo tratamiento antidepresivo. Esta advertencia surge de los datos recogidos principalmente en Alemania, Francia y Reino Unido, así como del análisis de los resultados de 5 nuevos ensayos clínicos finalizados desde la autorización.¹

La Agencia recomienda que cualquier paciente que experimente depresión como resultado de tomar Acomplia interrumpa el tratamiento.⁷

También ha solicitado a los laboratorios productores la presentación de un programa de Farmacovigilancia ajustado a normas internacionales para el seguimiento postcomercialización, teniendo en cuenta que este medicamento está prescrito en obesidad con indicaciones muy acotadas; que podría utilizarse inadvertidamente en una población diferente a la recomendada.¹

CONTRAINDICACIONES

Trastornos depresivos en curso y/o tratamiento antidepresivo en curso (ver sección advertencias y precauciones).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trastornos depresivos

Han sido reportados trastornos depresivos o alteraciones del humor con síntomas depresivos en hasta el 10%, e ideación suicida en hasta el 1% de pacientes que reciben rimonabant. Está contraindicado en pacientes con ideación suicida actual o con antecedentes de ideación suicida o trastorno depresivo mayor.

El médico debería investigar cuidadosamente si el paciente ha presentado algún trastorno depresivo como antecedente, a fin de evaluar el riesgo potencial teniendo en cuenta que la obesidad es una condición que puede asociarse al trastorno depresivo.

Si se establece el diagnóstico de trastorno depresivo mayor durante el curso de la terapia deberá interrumpirse el tratamiento.

Otras condiciones psiquiátricas:

Está contraindicado en pacientes con enfermedades psiquiátricas no controladas. Si se establece el diagnóstico de enfermedad o trastorno psiquiátrico durante el curso de la terapia deberá interrumpirse el tratamiento.

Rimonabant no se ha estudiado en pacientes con epilepsia, por lo que no se recomienda su uso en esta población.

REACCIONES ADVERSAS:

Poco frecuente: ideación suicida, agresividad.

Productos disponibles en nuestro país (Agenda Kairos):

Acomplia, Sanofi Aventis.

20mg Comp. Rec. x 14

20mg Comp. Rec. x 28

Referencias:

1. Disposición 4372/2007 - ANMAT - Establécense condiciones que deberán cumplimentar los laboratorios titulares de especialidades medicinales que contengan como principio activo Rimonabant indicado en el tratamiento de trastornos depresivos en curso y/o tratamiento antidepresivo en curso. B.O. 02/08/07
2. Anón. Rimonabant. Obésité: quelques kilos en moins mais trop d'inconnues. Prescrire 2006;26 (273):405-9.

Resibant, Bagó

Comp. Rec. x 14

Comp. Rec. x 28

3. FDA. Rimonabant Briefing Document, Endocrine and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. June 13, 2007
4. Rechazan fármaco para perder peso, *El Nuevo Herald* (EE.UU.), 14 de junio de 2007.
5. Saul S, FDA Panel Rejects Drug for Obesity, *New York Times*, June 14, 2007.
6. EE.UU.: Sanofi retira en el país la solicitud de aprobación de su píldora contra la obesidad. *El Mundo* (España), 2 de julio de 2007.
7. Europa: La EMEA recomienda contraindicaciones más severas para Acomplia, *PM FARMA* (España), 25 de julio de 2007.

Rosiglitazona y pioglitazona: Advertencia de caja negra en EE.UU. y modificaciones en el prospecto en Argentina

Los medicamentos antidiabéticos del grupo de las tiazolidindionas, denominados también glitazonas han generado controversias desde su comercialización.

Estos medicamentos, indicados en el tratamiento del diabetes tipo 2, mejoran la sensibilidad a la insulina por los tejidos adiposo y muscular e inhibe la gluconeogénesis hepática. Actúan como agonistas del receptor activado por proliferador del peroxisoma. Como ya habíamos señalado en números previos (ver Folia doc enero 2003) algunos autores ponían en duda su relación beneficio riesgo. ¹

En mayo de 2007 se publica un metanálisis de 42 ensayos aleatorizados, doble ciego, de duración mayor a 24 semanas. En una población de 15,560 individuos tratados con rosiglitazona se produjeron 86 infartos y 39 muertes de causa cardiovascular, mientras que 12.283 diabéticos tratados con otros medicamentos sufrieron 72 infartos y 22 muertes, lo que dio como resultado un aumento del riesgo de 43 %. El Riesgo

relativo (RR) fue de 1,43 (con un intervalo de confianza de 1.03 a 1.98; P = 0.03). Los autores concluyen que, a pesar de la limitación de no tener acceso a los datos originales, se deberían considerar estos riesgos al seleccionar el fármaco en pacientes con diabetes de tipo 2. ²

El mecanismo no se conoce pero se postula que podría tener relación con el aumento del colesterol LDL y con la anemia secundaria que podría ocasionar isquemia cardiaca. No queda claro si la pioglitazona comparte el mismo efecto desfavorable sobre las variables cardiovasculares.

Desde ese momento hubo un aumento de las notificaciones de efectos adversos y se dieron a conocer otros estudios. Estos hechos han planteado un reto en cuanto a la seguridad del medicamento, y las medidas tomadas por las agencias reguladoras.

La FDA hizo públicos el número de notificaciones recibidas sobre alteraciones cardiovasculares antes y después de la difusión del estudio. Durante los 35 días anteriores a dicha publicación la FDA sólo

había registrado cinco infartos en diabéticos tratados con rosiglitazona, no guardando relación con los 90 casos denunciados en los siguientes 35 días posteriores de dicha publicación.³

Según la FDA, los informes sobre efectos adversos relacionados con rosiglitazona se triplicaron: en el período previo a la publicación del metanálisis donde se produjeron 121 denuncias (entre ellos 11 muertes), frente a 357 casos (38 muertes) registrados después de la publicación del estudio. Estos casos engloban todo tipo de efectos adversos; desde pequeñas erupciones hasta infarto de miocardio u otras lesiones.

Ha raíz de todo lo enunciado, se han recibido varias críticas con relación al sistema de seguridad postcomercialización que existe actualmente en EE.UU., teniendo en cuenta que no es obligatorio informar las reacciones adversas a medicamentos (RAM) por parte de los profesionales de salud a las autoridades competentes.

David Nathan, consideró de escasa cuantía que en los 35 días previos a la publicación del estudio sólo se produjeran cinco infartos de miocardio entre un millón de individuos tratados con rosiglitazona (Avandia). David Graham, experto en seguridad de medicamentos estadounidense, que lideró el caso del rofecoxib, señaló que el aumento de estas notificaciones podría deberse más bien al efecto publicitario que ha tenido la investigación.

Una portavoz de GlaxoSmithKline afirma que rosiglitazona es un medicamento seguro y eficaz, y que siempre que surgen estudios de este tipo, aumenta el número de notificaciones, y califica los datos publicados de "inoportunos".³

Más estudios

Una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane volvió a poner en duda la relación riesgo-beneficio de la rosiglitazona. El análisis incluyó 18 ensayos clínicos, en los que participaron 8.432 personas (3.888 asignados a rosiglitazona), y concluye que "los estudios

publicados de al menos 24 semanas de tratamiento con rosiglitazona en personas con diabetes mellitus tipo 2 no aportan pruebas de que los resultados orientados al paciente como la mortalidad, la morbilidad, los efectos adversos y calidad de vida relacionada con la salud sean influidos positivamente por este compuesto". Los nuevos datos de seguridad sobre mayores tasas de fracturas y posiblemente riesgo de infarto de miocardio y enfermedades cardiovasculares deberían llevar a una consideración muy cautelosa del uso de rosiglitazona. "De ser posible, se recomienda la utilización de otros fármacos antidiabéticos", finalizan.⁴

Otro estudio publicado en la revista Diabetes Care señala que tanto rosiglitazona como pioglitazona (pioglitazona) duplican el riesgo de sufrir una insuficiencia cardiaca, confirmando los temores que suscitó el artículo de Nissen y cols.. Los investigadores calculan que por cada 50 diabéticos tipo 2 que utilicen el fármaco durante un mínimo de dos años, uno sufrirá insuficiencia cardiaca.³ Recordamos que otro antidiabético de esta familia, la troglitazona, fue retirado del mercado en el 2000 por causar problemas hepáticos.¹

Revisión de los datos por la FDA

Según información reciente de la FDA, Glaxo suministro los datos que condujeron a la EMEA a endurecer el etiquetado, haciendo resaltar los posibles efectos adversos. El laboratorio incluso sugirió que se añadiese una nota sobre los posibles riesgos cardíacos. La agencia rechazó la propuesta, argumentando que cualquier información sobre el riesgo de infarto debería aparecer en una advertencia de "caja negra", el tipo de aviso más grave que se incluye en las etiquetas en EE.UU. En la documentación, la agencia señala que no le convencían los análisis presentados y prefirió hacer su propia evaluación, que finalizó hace unos meses.

En febrero de 2007, expertos en seguridad de la FDA recomendaron que el etiquetado, tanto para rosiglitazona como para pioglitazona, incluyese severas advertencias sobre el riesgo de edema e insuficiencia

renal. En cuanto a los problemas isquémicos, pese a su "considerable preocupación", la agencia consideró que era mejor que un comité asesor abordase el tema en el transcurso del año. La FDA reconoce que tras la revisión del New England Journal of Medicine decidió acelerar el estudio.⁴

Según las consideraciones de la FDA "la información disponible es un tanto inconsistente, lo que complica su interpretación respecto al efecto de la rosiglitazona [Avandia] sobre los episodios isquémicos cardíacos. De todas formas, la FDA ve estas señales con considerable preocupación".⁴

Se agrega una advertencia de caja negra en EE.UU.

Finalmente la FDA decidió que tanto el etiquetado de rosiglitazona como el de pioglitazona alerten fuertemente sobre sus posibles riesgos cardiovasculares.⁵

Si bien existe una asociación entre el medicamento y el riesgo coronario no hay datos claros que avalen un retiro drástico del medicamento y no está claro que sus efectos sean peores a los de otros antidiabéticos. En definitiva, los beneficios superan a los riesgos para la mayoría del panel de especialistas que aprobó, con 22 votos a favor y uno en contra, la permanencia de rosiglitazona (Avandia) en el mercado. Los mismos expertos votaron, 20 a tres, que tomar estas pastillas incrementa las posibilidades de sufrir un infarto.⁶

En la etiqueta se hará hincapié en que su administración puede causar o empeorar una insuficiencia cardíaca. Además, se recordará a los pacientes que los tomen que deben someterse a un seguimiento médico. Sin embargo, el prospecto de estos fármacos no incluirá ninguna referencia a un posible incremento del riesgo de infarto.⁷

Las repercusiones

La reunión del comité de expertos ha puesto de manifiesto que dentro de la FDA siguen existiendo diferentes puntos de vista sobre la seguridad del fármaco.

Así, David Graham, solicitó la retirada del medicamento y estimó que sus efectos habían causado más de 200.000 problemas isquémicos entre 1999 y 2006. Por el contrario, otros especialistas, como el propio Robert Meyer, director de la FDA, no estuvieron de acuerdo con esta perspectiva.

Por su parte, GSK ha vuelto a defender la seguridad de rosiglitazona y ha recibido con alegría el apoyo del comité de expertos de permitir que se siga comercializando su segundo fármaco más vendido durante el 2006.⁷

Clifford J. Rosen, miembro del comité consultivo de la FDA sobre rosiglitazona, afirma que "urge cambiar la regulación para la aprobación de los medicamentos para el tratamiento de diabetes tipo 2, y asegurar que las evaluaciones se hacen en base a los resultados clínicos y no según su efecto sobre variables intermedias."

Para Rosen la agencia estatal ha estado sujeta a la presión de la industria, y ha aprobado el medicamento prematuramente, por razones incorrectas, y con valoraciones poco fundamentadas. Esto ha causado un daño innecesario a los pacientes."

Rosen recomienda que el FDA cambie su posición, y que las variables subrogadas - tales como hemoglobina glicosilada- se sustituyan por variables de mayor importancia clínica, como eventos cardiovasculares. Recordó que la agencia tomó anteriormente una medida similar, cuando en el caso de la osteoporosis en lugar de considerar variables subrogadas, como la densidad mineral ósea, utilizó variables clínicas como las fracturas.⁸

En Argentina

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), informó que ha ordenado a los laboratorios que comercializan medicamentos basados en rosiglitazona y pioglitazona, actualizar los respectivos prospectos. Los equipos técnicos de este organismo analizaron la información y decidieron incluir nuevas advertencias sobre las posibles complicaciones cardíacas que

podrían causar en determinados grupos de pacientes. La ANMAT recomienda a los pacientes que estén utilizando estos medicamentos que, ante cualquier duda, consulten con su médico.⁹

Referencias:

1. Utilización de glitazonas. Folia Doc N° 6. Enero 2003
2. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71
3. EE.UU.: El registro de efectos adversos asociados al antidiabético Avandia se ha triplicado, *El Mundo* (España), 16 de julio de 2007.
4. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Rosiglitazone para la diabetes mellitus tipo 2 (Cochrane Review). In: La Biblioteca Cochrane Plus, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software
5. Isabel Espiño, EE.UU.: La FDA decide qué hacer con Avandia, *El Mundo* (España), 30 de julio de 2007.
6. EE.UU.: Avandia llevará un distintivo especial en el país para alertar de sus riesgos, *El Mundo* (España), 16 de agosto de 2007.
7. Avandia puede seguir a la venta, aunque con más advertencias sobre sus riesgos, *El Mundo* (España), 31 de julio de 2007.
8. Rosen CJ. The rosiglitazone story--lessons from an FDA Advisory Committee meeting. *N Engl J Med* 2007;357(9):844-6.
9. Argentina: ANMAT obliga a los laboratorios a actualizar prospectos. *Prensa ANMAT*, 16 de agosto de 2007.

Folia Doc

Editores Responsables: Dr. Jorge R. Ochoa (Fundación FEMEBA) Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzo (Fundación FEMEBA)

Director: Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzo

Redacción y Coordinación: Dr. Martín Cañas, Prof. Dra Perla M. de Buschiazzo