

**PROGRAMA PROVINCIAL DE FARMACOVIGILANCIA**

**BOLETÍN INFORMATIVO: N° 10/2020**

**NOVEDADES NACIONALES E INTERNACIONALES  
EN SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS**

**NOVEDADES INTERNACIONALES DE AGENCIAS REGULADORAS**

**ABIRATERONA - Antineoplásico – Terapia endocrina -Reacción anafiláctica**

El PRAC (Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia) de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), luego de considerar la evidencia disponible en "EudraVigilance", en literatura y en datos provistos por el Titular de Autorización de Registro y Comercialización (TARC), ha acordado, actualizar la información:

**Reacciones adversas:**

Trastornos del sistema inmune

Frecuencia "desconocida": **reacciones anafilácticas**

**BENZODIACEPINAS Ansiolíticos - La FDA declara preocupación por los graves riesgos de abuso, adicción, dependencia física y reacciones por abstinencia**

La FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) de Estados Unidos declara su preocupación por problemas de seguridad en cuanto a los graves riesgos de abuso, adicción, dependencia física y reacciones por abstinencia; para abordarlos requiere la **actualización del Recuadro de Advertencia para todos los medicamentos que contienen Benzodiazepinas.**

Las Benzodiazepinas pueden ser una importante opción de tratamiento en trastornos para los cuales están indicadas. Sin embargo, incluso cuando se tomen en las dosis recomendadas, su utilización puede llevar al mal uso, abuso y adicción. El abuso y mal uso pueden resultar en sobredosis o muerte, especialmente cuando las Benzodiazepinas son combinadas con otros medicamentos, como analgésicos opioides, alcohol o drogas ilícitas. La dependencia física puede ocurrir cuando las mismas se toman de manera continua durante varios días o semanas, incluso de la manera prescrita. La suspensión o la reducción de la dosis abrupta puede resultar en reacciones por abstinencia, incluyendo convulsiones, que pueden ser de riesgo de vida. **La FDA requiere la actualización del Recuadro de Advertencias y agregar información que describa los riesgos de abuso, mal uso, adicción, dependencia física y reacciones por abstinencia en todos los medicamentos de la clase. También requiere la actualización de las guías de medicación existentes para pacientes, a fin de ayudar a educar a éstos y a sus cuidadores sobre estos riesgos.**

**Profesionales de la Salud:**

- Para decidir si los beneficios superan los riesgos en la prescripción de una Benzodiazepina, el profesional de la salud debe considerar la condición del paciente,

los medicamentos concomitantes y determinar el riesgo de abuso, mal uso y adicción. Deberá tenerse una particular precaución cuando se las prescriba con opioides y otros medicamentos que depriman el sistema nervioso central (SNC), lo que ha resultado en reacciones adversas serias, incluyendo depresión respiratoria severa y muerte. Debe advertirse a los pacientes que busquen atención médica inmediata en caso que experimenten síntomas, como dificultad respiratoria.

- Limitar la dosis y duración de cada medicamento al mínimo necesario para alcanzar el efecto clínico deseado cuando se la prescriba sola o en combinación con otros medicamentos. Durante el tratamiento, monitorear la aparición de signos o síntomas de abuso, mal uso o adicción. Si se sospecha un trastorno por consumo de sustancias, evaluar al paciente e instituir un tratamiento temprano por abuso de sustancia, o referirlo para que lo realice, según sea lo apropiado.
- Para reducir el riesgo de reacciones agudas de abstinencia, implementar una reducción gradual en la disminución de dosis o para la discontinuación de la Benzodiacepina. No existe un esquema estándar de reducción que sea adecuado para todos los pacientes; por lo tanto, se debe crear un plan específico por cada uno de ellos para reducir gradualmente la dosis y asegurar un seguimiento en el monitoreo y apoyo continuo según sea necesario para evitar cuadros de abstinencia serios o el empeoramiento de su condición médica.

**FLUROQUINOLONAS - Antibióticos -Formulaciones sistémicas e inhalatorias: regurgitación/insuficiencia de válvula cardíaca, disección de arteria cervical y aneurisma y disección aórtica**

El PRAC de la EMA ha considerado las evidencias en la literatura, "EudraVigilance" y las revisiones acumulativas provistas por Sanofi y Bayer, con respecto a los riesgos de regurgitación de válvula cardíaca/insuficiencia y de aneurisma aórtico y disecciones asociadas con el uso de Fluoroquinolonas en formulaciones sistémicas e inhalatorias.

El PRAC concuerda en que **existen datos suficientes para respaldar una asociación causal entre el tratamiento con Fluoroquinolonas y el desarrollo de estos problemas de seguridad**. Por lo tanto, recomienda que los TARC actualicen la información como se describe:

**Advertencias especiales y Precauciones de uso**

**Aneurisma de aorta y disección, y regurgitación/insuficiencia de válvula cardíaca:** Estudios epidemiológicos reportan un incremento de riesgo de aneurisma de aorta y disección, particularmente en pacientes ancianos y regurgitación de válvula aórtica y mitral luego de recibir Fluoroquinolonas. Se han reportado casos de aneurisma de aorta y disección, algunas veces complicadas por ruptura (incluyendo casos fatales) y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que recibían Fluoroquinolonas.

Por lo tanto, las Fluoroquinolonas deberían ser sólo utilizadas luego de una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo y luego de considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedente familiar de enfermedad aneurismática o de enfermedad valvular cardíaca congénita, o en pacientes diagnosticados con aneurisma de aorta pre

existente y/o disección o enfermedad valvular cardíaca, o en presencia de otros factores de riesgo o condiciones predisponentes:

- para ambos aneurisma y disección de aorta y regurgitación/insuficiencia de válvula cardíaca (ej: enfermedades del tejido conectivo como el síndrome de Marfán o el síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Turner, enfermedad de Behçet, hipertensión, artritis reumatoidea) o además
- para aneurisma de aorta y disección (ej: enfermedades vasculares como arteritis de Takayasu o la arteritis de células gigantes, o aterosclerosis conocida, o síndrome de Sjögren) o así mismo
- para regurgitación/insuficiencia de válvula cardíaca (ej: endocarditis infecciosa).

El riesgo de aneurisma de aorta y disección y su ruptura puede también incrementarse en pacientes tratados en forma concomitante con corticoides sistémicos.

Debe advertírsele a los pacientes que, en caso de dolor súbito abdominal, de pecho o de espalda, consulten inmediatamente a un médico en un departamento de urgencias.

Debe advertirse a los pacientes buscar atención médica inmediata en caso de disnea aguda, una nueva aparición de palpitaciones cardíacas o el desarrollo de edema en abdomen o extremidades inferiores.

### **Reacciones adversas**

Trastornos cardíacos - Trastornos vasculares

\* Se han reportado casos muy raros de reacciones medicamentosas serias, prolongadas (hasta meses o años), incapacitantes o potencialmente irreversibles, que afectan a varios, a veces múltiples clases de órganos, sistemas y sentidos (incluyendo reacciones como tendinitis, ruptura de tendón, artralgia, dolor en extremidades, trastorno de la marcha, neuropatías asociadas con parestesia, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y deterioro de la audición, visión, gusto y olfato) en asociación con el uso de Quinolonas y Fluoroquinolonas, en algunos casos independientemente de factores de riesgo pre existentes.

\*\* Se han reportado casos de aneurisma de aorta y disección, a veces complicadas con ruptura (incluyendo algunos casos fatales) y regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas, en pacientes que recibían Fluoroquinolonas.

***En las Novedades ANMAT de marzo 2019 se había hecho referencia al riesgo de efectos adversos incapacitantes y potencialmente de larga duración o irreversibles. Esta información era complementaria a la publicada por este Departamento acerca del riesgo de reacciones adversas con Quinolonas y Fluoroquinolonas en las Novedades de agosto 2013, octubre 2015, enero 2016, mayo 2016, enero 2017 y diciembre 2018. Se encuentra abierto el expediente de solicitud de modificación de prospecto para incorporar datos de seguridad.***

### **INTERFERÓN ALFA 2-A; PEGINTERFERÓN ALFA 2-A Inmunoestimulantes - Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica**

El PRAC de la EMA, luego de considerar la evidencia disponible en "EudraVigilance", la literatura y los datos obtenidos de los TARC, ha acordado en actualizar la información:

### **Reacciones adversas:**

Trastornos oftalmológicos  
Frecuencia "desconocida": neuritis óptica

**NOMEGESTROL ACETATO Y CLORMADINONA ACETATO - Progestágenos - Riesgo de aparición de meningioma: La ANSM hace un llamado a la participación, en vista de una consulta pública**

La ANSM (Agencia nacional para la seguridad de medicamentos y productos sanitarios) de Francia, refiere que desde hace muchos años ha recomendado medidas a fin de limitar el riesgo de meningioma en las mujeres tratadas con Nomegestrol acetato ("Lutenyl"), Clormadinona acetato ("Luteran") y sus genéricos. Durante la extensión de estas acciones, ponen en marcha una consulta pública acerca de la utilización actual de estos medicamentos y sobre las expectativas de los pacientes y de los profesionales de la salud. Esta consulta, organizada para el 2 de noviembre de 2020 y para ser retransmitida en directo en su canal de youtube, tiene como objetivo determinar las condiciones apropiadas de utilización de Nomegestrol acetato y de Clormadinona acetato en cuanto al riesgo de meningioma, a fin de que las mujeres para las cuales se justifiquen estos tratamientos puedan continuar beneficiándose. La consulta se realizará en forma de aportes por escrito y de audiencias públicas conducidas por un comité de expertos independientes. Este comité, compuesto por médicos y personas de acción comunitaria, devolverá su opinión a la ANSM al finalizar la consulta.

**Tomando en cuenta el número importante de prescripciones de estos medicamentos en Francia, a veces fuera del encuadre de su autorización de comercialización, la ANSM a través de esta consulta desea alimentar la reflexión acerca de las medidas de reducción de riesgo para emplear, comparando diferentes situaciones en las cuales estos medicamentos son actualmente utilizados.**

***En las Novedades de ANMAT de febrero de 2019 se mencionó lo referido por la ANSM. En Argentina, según información disponible a la fecha en el Vademecum Nacional de Medicamentos, no se encuentran comercializados medicamentos con Clormadinona acetato. Sí se encuentran comercializados medicamentos con Nomegestrol acetato 5mg.***

**POMALIDOMIDA - Inmunosupresores -Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**

El PRAC de la EMA, luego de considerar la evidencia disponible en "EudraVigilance", la literatura y los datos obtenidos del TARC, ha acordado en la actualización de la información como se describe:

**Advertencias especiales y precauciones de uso**  
**Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**

Se han reportado casos de LMP, incluyendo casos fatales, con Pomalidomida. La LMP se reportó varios meses o años luego de comenzar el tratamiento con Pomalidomida. Los casos generalmente fueron reportados en pacientes que recibían en forma concomitante Dexametasona o un tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los médicos deberían monitorear a los pacientes a intervalos

regulares de tiempo y deberían considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de pacientes con un empeoramiento o nuevos síntomas neurológicos, signos o síntomas cognitivos o conductuales. También se debe advertir a los pacientes acerca de informar a sus parejas o cuidadores sobre sus tratamientos, ya que pueden percibir síntomas de los que el paciente no es consciente.

La evaluación para la LMP debería basarse en el examen neurológico, la Resonancia magnética cerebral y la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el virus JC en el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) o una biopsia de cerebro con el testeo del virus JC. Una PCR para virus JC negativa no excluye la LMP. Si no se puede establecer un diagnóstico alternativo, se justifica un seguimiento y evaluación adicionales.

En caso que se sospeche LMP, deben suspenderse las dosis posteriores hasta que se haya excluido este diagnóstico. Si se confirma la LMP, la Pomalidomida deberá ser discontinuada en forma permanente.

#### **ULIPRISTAL ACETATO - Modulador selectivo del receptor de progesterona -- PRAC: Recomienda revocar la autorización de comercialización**

El PRAC de la EMA ha confirmado que el medicamento que contiene Ulipristal acetato de 5 mg, utilizado para el tratamiento de síntomas de fibromas uterinos, **puede ocasionar daño hepático incluyendo la necesidad de un trasplante de hígado**. El PRAC por lo tanto **recomienda la revocación de las autorizaciones de venta de estos medicamentos**.

Debido a que no fue posible identificar qué pacientes estuvieron en mayor riesgo o qué medidas pudieron haber reducido dicho riesgo, **el PRAC concluyó en que los riesgos de estos medicamentos superaban sus beneficios y que éstos no deberían comercializarse en la UE (Unión Europea)**. El uso de los medicamentos conteniendo Ulipristal acetato de 5 mg, para fibromas uterinos, había sido suspendido como una medida de precaución mientras se aguardaba el resultado de esta revisión. La recomendación del PRAC será enviada al CHMP (Comité de Medicamentos de uso Humano), el que asumirá la opinión de la Agencia.

*En las Novedades de marzo de 2020 se comentó que la EMA había decidido la suspensión de comercialización de Ulipristal acetato para el tratamiento de fibromas uterinos durante la revisión que llevaría a cabo sobre el riesgo de daño hepático. En Novedades de mayo de 2020 se hizo referencia a que la ANMAT había emitido la Disposición 3416/2020 para la suspensión transitoria de comercialización de los medicamentos que contenían el Ingrediente farmacéutico activo (IFA). (Ver Alerta N° 10/2020).*

#### **NOVEDADES NACIONALES**

#### **BCG INMUNOTERAPÉUTICA - Antineoplásicos e Inmunoestimulantes**

El Departamento inició expediente para los TARC con especialidades medicinales que contienen BCG inmunoterapéutica a fin de que quienes no hayan comunicado aún a este Departamento el número de trámite de modificación de prospecto incorporando

los últimos datos de seguridad, de acuerdo a lo que consta en las recomendaciones de las Novedades de ANMAT, lo realicen por este medio.

#### **DESOGESTREL - Progestágeno**

El Departamento inició expediente para los TARC con especialidades medicinales que contienen Desogestrel a fin de que quienes no hayan comunicado aún a este Departamento el número de trámite de modificación de prospecto incorporando los últimos datos de seguridad, de acuerdo a lo que consta en las recomendaciones de las Novedades de ANMAT, lo realicen por este medio.

#### **POLIETILENGLICOL - MACROGOL - Laxante osmótico**

El Departamento inició expediente para los TARC con especialidades medicinales que contienen Polietilenglicol a fin de que quienes no hayan comunicado aún a este Departamento el número de trámite de modificación de prospecto incorporando los últimos datos de seguridad, de acuerdo a lo que consta en las recomendaciones de las Novedades de ANMAT, lo realicen por este medio.

### **RECOMENDACIONES NACIONALES**

#### **Recomendaciones a los TARC:**

De acuerdo a las obligaciones previstas según Disposición ANMAT N° 5358/2012 (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia), se recomienda la actualización de los datos de seguridad que se han referido en el ítem de Novedades Internacionales de septiembre, adecuando la información para los prospectos de los medicamentos que contienen los IFA:

**-ABIRATERONA;**

**-FLUROQUINOLONAS:**

**-INTERFERÓN ALFA 2-A; PEGINTERFERÓN ALFA 2-A;**

**-POMALIDOMIDA**

Se recomienda a los TARC monitorear regularmente las páginas de información de seguridad de ANMAT, actualizando los prospectos con cualquier otro dato de seguridad que se considere de relevancia.

### **OTROS ÍTEMS DE INTERÉS**

#### **DEXAMETASONA - Corticoide para uso sistémico - La EMA respalda el uso de Dexametasona en pacientes con COVID-19, con oxigenoterapia o en asistencia respiratoria mecánica**

El CHMP de la EMA ha completado la revisión sobre los resultados de la rama del estudio RECOVERY que involucró el uso del medicamento conteniendo el corticoide Dexametasona en el tratamiento de pacientes con COVID-19 ingresados al hospital y ha concluido en que **la Dexametasona puede ser considerada una opción de**

**tratamiento para los pacientes que requieren terapia con oxígeno** (desde el oxígeno suplementario hasta la asistencia respiratoria mecánica).

La EMA, basada en la revisión de los datos disponibles, se encuentra respaldando el uso de Dexametasona en adultos y adolescentes (desde los 12 años de edad y un peso de al menos 40 Kg) que requieran terapia con oxígeno suplementario. La Dexametasona puede ser administrada por vía oral o administrada como una inyección o perfusión (goteo). **En todos los casos, la dosis recomendada en adultos y adolescentes es de 6 miligramos una vez por día en un período de hasta 10 días.**

Los datos publicados del estudio RECOVERY muestran que, en los pacientes con ventilación mecánica invasiva, de aquéllos que fueron tratados con Dexametasona falleció el 29 % dentro de los 28 días del comienzo del tratamiento con el corticoide, comparado con el 41 % de pacientes que fallecieron recibiendo la atención habitual, con una reducción relativa de aproximadamente 35 %. En los pacientes que recibieron oxígeno sin ventilación mecánica, las cifras fueron del 23 % con Dexametasona y del 26 % con la atención habitual, con una reducción relativa de aproximadamente 20 %. No se produjo una reducción del riesgo de muerte en pacientes que no estaban recibiendo oxigenoterapia o ventilación mecánica. Estos resultados fueron respaldados por datos publicados adicionales, incluido un meta análisis conducido por la OMS que analizó los datos de siete estudios clínicos que investigan el uso de corticoides para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

**La EMA consideró que los laboratorios que comercializan medicamentos con Dexametasona pueden solicitar agregar esta nueva indicación a la información de los fármacos, ante las agencias de medicamentos nacionales o ante la EMA.**

**RANITIDINA - Medicamento para trastornos relacionados con la acidez - La EMA confirma la recomendación de suspender todos los medicamentos que contienen Ranitidina en la Unión Europea (UE)**

El CHMP de la EMA ha confirmado su recomendación de suspender todos los medicamentos que contienen Ranitidina en la UE **debido a la presencia de bajas concentraciones de la impureza denominada N-nitrosodimetilamina (NDMA).**

La NDMA se clasifica como un probable carcinógeno humano, lo que se basa en estudios en animales. Se encuentra presente en algunos alimentos y suministros de agua y no es esperable que produzca daño cuando se ingiere en muy baja cantidad.

Los datos de seguridad disponibles no muestran que la Ranitidina incremente el riesgo de cáncer y cualquier posible riesgo es probable que sea muy bajo. Sin embargo, se ha hallado NDMA en varios medicamentos que contienen Ranitidina por encima de las concentraciones consideradas aceptables y existen preguntas sin resolver acerca de la fuente de esta impureza. Existe alguna evidencia de que la NDMA puede formarse a partir de la degradación de la Ranitidina misma, con concentraciones crecientes durante su vida útil. No está claro si la NDMA puede también formarse dentro del organismo. Algunos estudios sugieren que puede hacerlo, mientras que otros no. Debido a las incertidumbres, el CHMP ha recomendado en abril de 2020 una suspensión preventiva de estos medicamentos en la UE.

**En Novedades de ANMAT en septiembre de 2019, se hizo referencia a que la EMA, por solicitud de la Comisión Europea, había comenzado una revisión de**

**los medicamentos que contenían Ranitidina luego de observar en los test realizados en estos productos una impureza denominada N-nitrosodimetilamina (NDMA) y en octubre de 2019 se menciona la Ranitidina en Novedades nacionales. La EMA, el 30 de abril de 2020 había referido que existía alguna evidencia de que la NDMA podía formarse a partir de la degradación de la Ranitidina misma, con concentraciones crecientes durante su vida útil y que no estaba claro si la NDMA podía también formarse dentro del organismo. El CHMP había recomendado suspender todos los medicamentos que contienen Ranitidina en la Unión Europea. La FDA, el 01 de abril de 2020 había comentado que nuevas evaluaciones impulsadas en otros laboratorios confirmaron que las concentraciones de NDMA se incrementaban en Ranitidina incluso bajo condiciones normales de almacenamiento y se había hallado que la NDMA se incrementaba significativamente en muestras almacenadas a mayores temperaturas, incluyendo temperaturas a las que el producto podía estar expuesto durante la distribución y la manipulación por los consumidores. Según la agencia los test también mostraron que cuanto más antiguo era el producto con Ranitidina, o mayor el tiempo desde que se había fabricado, mayor era la concentración de NDMA y que estas condiciones podían elevar la concentración de NDMA en la Ranitidina por encima del límite de ingesta diaria admisible. La FDA envió cartas a los laboratorios solicitando el retiro de los medicamentos del mercado.**

#### **EMA -Criterios de inclusión/exclusión para el listado de eventos médicamente importantes (EMA, 11/09/2020)**

El grupo de trabajo con expertos de EudraVigilance (EV-EWG) ha coordinado el desarrollo de una lista de términos de los Eventos Médicamente Importantes (IME). Esta lista IME tiene como objetivo facilitar la clasificación de las posibles reacciones adversas, así como el análisis de datos agregados y la evaluación de casos en el marco de las actividades diarias de los referentes de Farmacovigilancia en la Unión Europea. La lista IME está planeada sólo como una guía orientativa. Los criterios de inclusión / exclusión para la lista IME se desarrollaron durante la revisión del listado actual para su mantenimiento, relacionado a la versión de MedDRA 12.1. Éstos han sido puestos al día con la versión actual de MedDRA.

Los criterios (y los agregados y eliminaciones propuestas a la lista actualizada) se basaron en la definición oficial ICH de seriedad y de un "**evento médicamente importante**", como se menciona a continuación:

**Un evento (experiencia) o reacción adversa seria es cualquier suceso médico desafortunado que en cualquier dosis:**

- resulta en muerte,
- amenaza la vida,
- requiere o prolonga la hospitalización,
- deja una secuela permanente, o
- produce una anomalía congénita.

En relación a la inclusión de términos en la lista IME, el grupo de trabajo recomienda que se realice una reconsideración de este criterio. *No todas las anomalías congénitas tienen consecuencias clínicas e incluso pueden ser consideradas variantes normales. Más aún, no todas las condiciones genéticas tienen una etiología relacionada a un medicamento.*

**(Nota del grupo de trabajo: El término "amenaza de vida" ("life-threatening") en la definición de "serio" se refiere a un evento en el cual el paciente estuvo en riesgo de muerte en el momento del evento; no se refiere a un evento que hipotéticamente podría haber causado la muerte si hubiera sido más severo).**

Se debe ejercer la competencia médica y conocimiento científico al decidir si el reporte expedito es apropiado en otras situaciones, como eventos médicamente importantes que pueden no ser de inmediata amenaza de vida o resultar en muerte u hospitalización, pero pueden poner en peligro al paciente o pueden requerir una intervención para prevenir una de las otras consecuencias enumeradas en la definición anterior. **Estas otras situaciones usualmente también deberían considerarse serias.** Ejemplos de tales eventos son los tratamientos intensivos en un departamento de urgencias o en el domicilio para un broncoespasmo alérgico; discrasias sanguíneas o convulsiones que no resultan en hospitalización; o el desarrollo de farmacodependencia o el abuso de medicamentos.

**Fuentes:** Novedades internacionales y nacionales de Seguridad de medicamento. Departamento Farmacovigilancia, ANMAT [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/novedades\\_fvg\\_septiembre\\_2020.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/novedades_fvg_septiembre_2020.pdf)

## PARA NOTIFICAR AL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA

EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AL USO DE MEDICAMENTOS: **ONLINE**

<https://www.santafe.gov.ar/farmavigilancia/>

EVENTOS ASOCIADOS A VACUNAS: **ON LINE**

<https://www.santafe.gov.ar/farmavigilancia/?section=cargaDenunciaEsavi>

EVENTOS RELACIONADOS CON ERRORES:

<https://www.santafe.gov.ar/index.php/content/download/127648/631452/file/Notificacion>  
<https://www.santafe.gov.ar/index.php/content/download/199703/968317/file/NOTIFICACI%C3%93N+>

EVENTOS RELACIONADOS CON EL USO DE MEDICAMENTOS HERBARIOS:

<https://www.santafe.gov.ar/index.php/content/download/188854/917222/file/Ficha>