



SEGURETAT EN L'ÚS DELS INHIBIDORS DE LA FOSFODIESTERASA TIPUS 5 (PDE-5)

Josep Casajuana i Brunet

Servei Atenció Primària Ciutat Vella. EAP Gòtic. ICS. Barcelona

Resum

Sildenafil (1998), junt amb vardenafil i tadalafil (2003), són els fàrmacs inhibidors de la PDE-5 disponibles actualment en el mercat. Representen un canvi important en el maneig de la disfunció erèctil.

Sildenafil i vardenafil són similars quant a la seva farmacocinètica amb una concentració màxima (C_{max}) a l'hora, i una semivida de 4 hores, mentre que tadalafil té un C_{max} a les 2 hores i una semivida de 18 hores.

L'eficàcia dels inhibidors de la PDE-5 en el tractament de la disfunció erèctil ha estat demostrada en tota mena de pacients. El seu efecte depèn de l'existència d'estímul sexual.

Són fàrmacs molt ben tolerats amb un perfil d'efectes secundaris comuns per inhibició de la PDE-5 (rubor, cefalea, dispèpsia, congestió nasal), i uns altres específics de la seva acció sobre altres PDE. En el cas de sildenafil i vardenafil alteracions visuals (visió blava) per acció sobre la PDE-6, i en el cas de tadalafil mialgies i lumbàlgia per acció sobre la PDE-11. Tots aquests efectes secundaris, encara que relativament freqüents, acostumen a ser lleus i de vegades transitoris.

Les interaccions farmacològiques més rellevants són amb els nitrats (poden produir hipotensió greu que pot implicar complicacions greus o fatals), i amb fàrmacs que s'eliminen per via metabòlica del citocrom P450. Són fàrmacs segurs en els pacients amb cardiopatia, sempre i quan es garanteixi que poden tolerar l'activitat física que la relació sexual implica.

La seguretat a llarg termini està ben establerta per a sildenafil (fins a quatre anys), però no es disposa encara de dades per als altres fàrmacs.

Paraules clau

Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil, Inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5, disfunció erèctil

La comercialització de sildenafil, ara fa uns 5 anys, el primer fàrmac inhibidor de la fosfodiesterasa tipus 5 (PDE-5) ha significat un canvi radical en les possibilitats terapèutiques de l'abordatge de la disfunció erèctil (DE), i en el perfil clínic dels pacients que consulten per aquesta causa¹.

La recent comercialització en el nostre medi de dos nous fàrmacs inhibidors de la PDE-5, tadalafil i vardenafil, pot plantejar dubtes als professionals en relació a les seves possibles diferències quant a eficàcia i seguretat, i a l'espai que cada un dels fàrmacs implicats ha d'ocupar en l'arsenal terapèutic de la DE.

Mecanisme d'acció

L'erecció del penis es produeix per una vasodilatació arterial deguda a la relaxació del múscul llis a aquest nivell. Aquesta relaxació està provocada, bàsicament per l'alliberació nerviosa d'òxid nítric en els cossos cavernosos en resposta a un estímul sexual. L'òxid nítric activa la via del monofosfat cíclic de la guanosina (GMPc) que és la responsable de la relaxació del múscul llis. La PDE-5 és la responsable de la hidròlisi del GMPc. Així doncs **l'acció dels inhibidors de la PDE-5 és impedir la hidròlisi del GMPc mantenint així el seu efecte envers el múscul llis.**

Les fosfodiesterases són una família d'enzims que regulen múltiples funcions cel·lulars a nivell de tot l'organisme. Es coneixen en l'actualitat 11 isoenzims de la PDE, amb accions a diferents parts de l'organisme. La diferent acció de cada una de les molècules inhibidores de la PDE-5 sobre els altres isoenzims ens pot explicar alguns dels seus efectes secundaris.

Sildenafil i vardenafil són dos molècules molt similars, mentre que tadalafil presenta una molècula marcadament diferent a les altres dues. **Sildenafil i vardenafil actuen, a més de sobre la PDE-5, sobre la PDE-6 que es troba a nivell dels cons i bastons de la retina, això pot explicar els efectes secundaris a nivell visual que produeix. Tadalafil no té pràcticament acció sobre la PDE-6, però és actiu sobre la PDE-11 situada a nivell de múscul esquelètic, cor, cervell, hipòfisi, testicles (espermatogènesi), fetge, ronyons, musculatura llisa de vasos i d'alguns òrgans (pròstata, cossos cavernosos)².**

Farmacocinètica

Totes 3 molècules tenen una bona i ràpida absorció gastrointestinal. **Tant sildenafil com vardenafil veuen disminuïda la seva absorció quan es prenen junt amb menjar ric en greixos**, per la qual cosa convé recomanar de prendre-ho amb l'estómac buit (idealment més de dos hores després d'haver menjat), o tenir en compte que el seu efecte es pot veure retardat per la presència d'aliments a l'estómac³. **Tadalafil, no veu alterada la seva absorció amb els aliments ni amb l'alcohol.**

La concentració màxima es produeix al voltant dels 60 minuts amb sildenafil i vardenafil, mentre que el de tadalafil s'aconsegueix a les 2 hores. Tot i això hi ha dades de resultats exitosos, gairebé als 15-20 minuts, amb tots 3 fàrmacs emprant en alguns casos la via sublingual, la qual cosa ens indica que aquest és el temps en què ja poden començar a aparèixer els efectes.

L'efecte es perllonga durant unes 4-6 hores amb sildenafil i vardenafil, mentre que ultrapassa les 36 hores amb tadalafil.

Eficàcia i dosificació

Els 3 fàrmacs han demostrat una eficàcia superior a placebo en el tractament de la DE. **La seva eficàcia mitjana es situa als voltants del 70% i no disposem de dades d'estudis comparatius que ens permetin parlar de forma clara d'una superior eficàcia d'un sobre els altres.** Cal tenir en compte que les dades d'eficàcia estaran en funció de la mesura d'eficàcia que emprem. Així, per a sildenafil, que és del què disposem més dades, podem parlar d'una eficàcia del 57% (placebo 21%) en relació al percentatge de relacions sexuals exitoses, 83% (placebo 45%) si parlem dels homes que tenen al menys un coït amb èxit durant el tractament, o 78% (placebo 25%) si es valora la percepció subjectiva del pacient de millora de la seva erecció⁴. En general els estudis d'eficàcia publicats tenen una durada de 12 a 24 setmanes.

L'eficàcia ha estat demostrada amb molts tipus de pacients: majors de 65 anys, disfunció greu, disfunció psicògena, depressius, hipertensos, diabètics tipus I i II, isquèmic, vasculopatia perifèrica, insuficiència cardíaca, lesions medul·lars, esclerosi múltiple, malaltia de Parkinson, pacients en diàlisi, trasplantats renals, prostatectomia radical, braquiteràpia prostàtica, ... **Els resultats segons les característiques dels pacients són variables, essent en general superiors en els pacients amb DE d'origen psicògen i obtenint-se els pitjors resultats en pacients que han estat sotmesos a prostatectomia radical^{4,5}.**

En aquests darrers s'obtiniran millors resultats en pacients més joves, sempre i quan s'hagi realitzat una tècnica quirúrgica denominada "respectadora de nervis" (*nerve-sparing*). Sovint caldrà emprar dosis més altes i allargar el tractament fins a 12 i 18 mesos.

L'eficàcia en tots els subgrups esmentats està demostrada per a sildenafil. Els altres 2 fàrmacs tenen estudis d'eficàcia en els subgrups més freqüents, però no abarquen encara un ventall tan ampli de tipus de pacients.

La dosificació emprada per a sildenafil és de 25 a 100 mg. Es recomana començar amb 50 mg i provar amb aquesta dosi fins a quatre cops, augmentant a 100 mg si la dosificació de 50 mg resulta insuficient. En persones de més de 65 anys i en aquells que prenen fàrmacs que

es metabolitzen per la via del citocrom P450 (inhibidors de les proteases, eritromicina, cetoconazol, cimetidina) es recomana iniciar el tractament amb 25 mg³. La dosificació recomanada per a vardenafil és de 5 a 20 mg i per tadalafil és de 10 a 20 mg. En la taula 1 es presenta un resum general dels trets diferencials dels 3 fàrmacs. Encara que no tenen la indicació aprovada, aquests medicaments s'estan investigant pel seu efecte vasodilatador en la hipertensió pulmonar i per la millora hemodinàmica en la insuficiència cardíaca.

Efectes adversos

La comercialització de sildenafil fa poc més de 5 anys va representar un autèntic "boom" mediàtic, i el mateix va passar amb les comunicacions d'algunes morts en pacients cardíopates que havien emprat el fàrmac. Això va generar una certa sensació en molts professionals de què el fàrmac no era segur en pacients amb cardiopatia, i molts estudis s'han enfocat a poder aclarir aquesta situació.

Sildenafil produeix un discret increment del flux de reserva coronari. Sol o associat a fàrmacs antihipertensius no presenta un increment significatiu de la incidència d'efectes adversos ni d'episodis d'hipotensió⁷. No té efectes sobre la simptomatologia, durada de l'exercici, o isquèmia induïda per l'exercici en pacients isquèmics estables⁸. No té efectes adversos cardiovasculars en pacients amb malaltia coronària greu⁹. No existeix relació entre el tractament amb sildenafil i una major incidència de morbimortalitat cardiovascular, ni en els assaigs clínics, ni en meta-anàlisi, ni els estudis post-comercialització¹⁰.

Les dades que disposem sobre tadalafil i vardenafil, fan pensar que el perfil de seguretat cardiovascular sigui similar al de sildenafil.

Atesa la seguretat cardiovascular dels inhibidors de la PDE-5, els problemes que es varen detectar en les seves primeres etapes de comercialització s'expliquen perquè per a alguns dels usuaris del fàrmac que patien cardiopatia isquèmica, no podien tolerar l'exercici que implicava el coït. **Per aquest motiu, abans de prescriure un d'aquests fàrmacs es recomana, avaluar la tolerància a l'exercici del pacient en funció del seu risc cardiovascular¹¹. En la taula 2 es presenten aquestes recomanacions.**

A banda del seu perfil de seguretat cardiovascular val a dir que els inhibidors de la PDE-5 s'han mostrat segurs en tots aquells grups de pacients, comentats en l'apartat anterior, en els que s'ha demostrat la seva eficàcia.

Globalment els seus efectes secundaris són lleus i sovint transitoris. Prova d'això és que malgrat que gairebé la meitat dels pacients tractats amb sildenafil expliquen al menys un efecte secundari (48% dels casos, front a 36% en el cas de placebo), la suspensió del tractament és més freqüent en els pacients amb placebo (14% dels casos, front el 7% en el cas de sildenafil)⁴.

Els efectes secundaris més freqüents en els pacients amb sildenafil són el rubor i la cefalea (per vasodilatació, presents en poc més del 10%), la dispèpsia (per relaxació de l'esfínter esofàgic, 5%) i les alteracions de la visió del tipus de "visió blava" (per efecte sobre la PDE-6 de la retina, 3%)⁴. Tots aquests efectes adversos són dosi-depenents, essent molt infreqüents les alteracions de la visió amb les dosis baixes. La congestió nasal és un altre dels efectes secundaris característics.

Els efectes derivats de l'acció sobre la PDE-6, és a dir

les alteracions de la visió dels colors, estaran presents només per a sildenafil i vardenafil. Tot i així, sembla que en el cas de vardenafil no es presenten a les dosis clínicament recomanades¹².

Tadalafil, que no és actiu sobre la PDE-6, té en canvi acció sobre la PDE-11, i sembla que la lumbàlgia i dolors musculars que presenten els pacients (5-10%)^{13,14} pot estar relacionada amb aquesta acció.

Hi ha descrits casos anecdòtics d'alteracions psicològiques i comportaments agressius en alguns pacients tractats amb sildenafil¹⁵.

Les dades que disposem fins ara en relació a sildenafil semblen evidenciar la seguretat de sildenafil després de quatre anys de la seva utilització, a l'hora que es manté la seva eficàcia^{16,2}.

La seguretat a llarg termini de vardenafil¹⁷ i tadalafil¹⁸ no està tan ben establerta atesa la seva recent comercialització. No sabem quines implicacions pot tenir a llarg termini l'acció concreta sobre la PDE-11 que té tadalafil, o les diferents afinitats per PDE-5 i PDE-6 de vardenafil.

Interaccions

La interacció més important dels inhibidors de la PDE-5 són els nitrats. **L'efecte vasodilatador dels nitrats és fortament ampliat pels inhibidors de la PDE-5, provocant una important caiguda de la pressió arterial que en determinats casos pot implicar un compromís hemodinàmic que pot ser potencialment greu o fatal¹⁹, motiu pel qual estan contraindicats.**

Encara que no és ben conegut el temps que ha de passar perquè un pacient que ha pres sildenafil pugui prendre un nitrat, en atenció a la seva farmacocinètica s'accepta que han de passar 24 hores per poder-ho fer amb seguretat¹⁹. Per a vardenafil atesa la similar farmacocinètica la recomanació pot ser la mateixa, mentre que per a tadalafil, el temps no hauria de ser inferior a 48 hores²⁰.

Cal tenir en compte que en pacients en què pugui estar augmentada la semivida del fàrmac (insuficiència hepàtica o renal) el temps haurà de ser més perllongat.

L'altra interacció a considerar en l'ús dels inhibidors de la PDE-5 és la que es deriva del seu metabolisme per la via del citocrom P450, tant per la P450 2C9 (seria la ruta menys important) com per la P450 3A4 (que és la més important). Per la via del citocrom P450 3A4 són metabolitzats molts fàrmacs d'ús habitual com ara el paracetamol, la digoxina, la majoria de les estatines... però sembla que dels fàrmacs habituals cal tenir en consideració, bàsicament, els inhibidors de les proteases, l'eritromicina i el cetoconazol. En cas d'emprar-los caldria

plantejar-se disminuir la dosi de sildenafil^{2,19}.

Encara que no hi ha molta informació al respecte, els anticoagulants orals al mebolitzar-se per la via P450 2C9, podrien tenir alguns tipus d'interacció amb els inhibidors de la PDE-5⁸. Una recent publicació en el nostre medi presenta 2 casos d'increment clínicament important d'INR que podria ser atribuït a sildenafil²¹.

Altres possibles interaccions amb antiagregants plaquetaris o altres fàrmacs que actuin a nivell de les PDE (teofil·lina, pentoxifil·lina, milrinona...) s'han considerat a nivell teòric, però no hi ha dades que tinguin una repercussió determinada en la clínica.

L'administració dels inhibidors de la PDE-5 juntament amb fàrmacs antihipertensius s'ha mostrat segura i no sembla haver motiu per poder-los emprar amb tots els fàrmacs antihipertensius amb certa precaució¹⁹.

Contraindicacions i precaucions

La primera contraindicació del tractament amb inhibidors de la PDE-5 a considerar seria la dels pacients en els quals per motius mèdics l'activitat sexual està contraindicada.

L'altra contraindicació fonamental és el tractament amb nitrats pel gran risc que comporta la seva interacció. **Els pacients isquèmics que no segueixen tractaments amb nitrats de forma regular i que estan estabilitzats de la seva cardiopatia, si sol·liciten tractament, han de ser informats de què en cas de presentar-se simptomatologia anginosa no podran emprar els nitrats fins que no hagi passat el temps indicat. Sempre, prèviament, caldrà haver-se assegurat de la seva tolerància a l'exercici que implica l'activitat sexual.**

No s'haurien d'administrar els inhibidors de la PDE-5 en pacients amb **hipotensió ortostàtica, i cal tenir precaució en els pacients amb estenosi aòrtica o miocardiopatia hipertròfica obstructiva².**

Es recomana evitar el tractament amb aquests fàrmacs en pacients amb retinitis pigmentària, si bé a nivell teòric sembla que es podria indicar amb precaució tadalafil. En pacients amb insuficiència renal greu (aclarament de creatinina inferior a 30mL/min) la dosificació a emprar ha de ser inferior, i cal tenir en consideració que l'efecte del fàrmac serà més perllongat. La insuficiència renal lleugera o moderada no afecta de manera significativa el metabolisme d'aquests fàrmacs¹⁹.

En els pacients amb disfunció hepàtica cal emprar també les dosis més baixes i, de la mateixa manera, tenir present que la durada de l'efecte és més llarga.

Taula 1. Característiques dels inhibidors de la PDE-5 (elaborada a partir de Gresser² i Montorsi³)

	Inici de l'efecte	Durada de l'efecte	Interferències amb aliments	Acció a altres PDE	Efectes secundaris específics	Dosificació
Sildenafil	1 h	4-6 h.	Si	PDE-6	Alteracions visuals (dosis altes)	25-100 mg
Vardenafil	1 h.	4-6 h.	Si	PDE-6	Alteracions visuals (molt infreqüent a dosis farmacològiques)	5-20 mg
Tadalafil	2 h.	36 h.	No	PDE-11	Miàlgia Lumbàlgia	10-20 mg

Conclusions

Els inhibidors de la PDE-5 han representat un canvi molt important en el tractament mèdic de la disfunció erèctil. La seva eficàcia ha estat contrastada en molts tipus de pacients. Són fàrmacs molt ben tolerats que presenten uns efectes secundaris lleugers i sovint transitoris. La seguretat a llarg termini (4 anys) sembla prou contrastada per a sildenafil però no encara per a la resta de fàrmacs.

Bibliografia

- Kaye JA, Jick H. Incidence of erectile dysfunction and characteristics of patients before and after the introduction of sildenafil in the United Kingdom: cross sectional study with comparison patients. *Br Med J* 2003; 326: 424-5.
- Gresser U, Gleiter CH. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil. Review of the literature. *Eur J Med Res* 2002; 7: 435-46.
- Montorsi F, Salonia A, Deho F, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P et al. Pharmacological management of erectile dysfunction. *BJU Int* 2003; 91: 446-54.
- Fink HA, Mac Donald R, Rutks IR, Nelson DB, Wilt TJ. Sildenafil for male erectile dysfunction. A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1349-60.
- Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, Karlin GS, Gleave M, Seger M et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2003; 170: 1278-83.
- Ghofrani, H.A.; Wiedemann, R.; Rose, F.; Schermuly, R.T.; Olschewski, H.; Weissmann, N et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895-900.
- Kloner RA, Brown M, Prisant LM, Collins M. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction

- taking antihypertensive therapy. Sildenafil Study Group. *Am J Hypertens* 2001; 14: 70-3.
- Arruda-Olson AM, Mahoney DW, Nehra A, Leckel M, Pellikka PA. Cardiovascular effects of sildenafil during exercise in men with known or probable coronary artery disease. *JAMA* 2002; 287: 719-25.
 - Herrmann HC, Chang G, Klugherz BD, Mahoney PD. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1622-6.
 - Shakir SAW, Wilton LV, Dossier A, Layton D, Heeley E. Cardiovascular events in users of sildenafil: results from first phase of prescription event monitoring in England. *Br Med J* 2001; 322: 651-2.
 - DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmel S, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000; 86: 175-81.
 - Keating GM, Scott LJ. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 2003; 63: 2673-703.
 - Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002; 168: 1332-6.
 - Saenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2159-64.
 - Milman HA, Arnold SB. Neurologic, psychological and aggressive disturbances with sildenafil. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1129-34.
 - Carson CC "Sildenafil : a 4-year update in the treatment of 20 million erectile dysfunction patients" *Curr Urol Rep* 2003; 4:488-96.
 - Crowe SM, Streetman DS. Vardenafil treatment for erectile dysfunction. *Ann Pharmacother*. 2004; 38: 77-85
 - Montorsi F, Verheyden B, Meuleman E, Junemann KP, Moncada I, Valiquette L, et al. Long-term safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Eur Urol*. 2004; 45: 339-44
 - Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG, Ganz P, Jaul S, Russell RO et al. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 273-82.
 - Kloner RA, Hutter AM, Emmick JT, Mitchell MI, Denne J, Jackson G. Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1855-60.
 - Fernández MA, Roma E. International normalized ratio (INR) increase in patients taking oral anticoagulant therapy and using sildenafil (Viagra®). *Haematologica* 2003; 88: ELT34.

Taula 2. Recomanacions per estratificar el risc cardiovascular abans d'indicar tractament per a la disfunció sexual masculina (modificat del Consens de Princeton, 2000)¹⁹

Risc cardiovascular	Situacions de risc	Maneig recomanat
Baix	<ul style="list-style-type: none"> Assintomàtic amb menys de 3 factors de risc (*) Hipertensió arterial controlada Angina estable grau I Valvulopatia lleu Insuficiència cardíaca classe I 	<ul style="list-style-type: none"> Maneig a l'atenció primària Es poden considerar tots els tractaments de primera línia Reavaluar a intervals regulars (6-12 mesos)
Intermedi	<ul style="list-style-type: none"> 3 o més factors de risc (*) Angina estable grau II-III Insuficiència cardíaca classe II Arteriopatia perifèrica, accident vascular cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> Cal fer prova d'esforç per valorar classificació com risc alt o risc baix (que el pacient aconsegueixi 5-6 METs(&)) sense presentar arrítmia o isquèmia)
Alt	<ul style="list-style-type: none"> Angina inestable o refractària Hipertensió mal controlada Insuficiència cardíaca classe III-IV Arrítmies d'alt risc Miocardiopatia hipertrofica obstructiva Valvulopatia moderada o greu 	<ul style="list-style-type: none"> Maneig prioritàriament per atenció especialitzada Diferir el tractament de la disfunció erèctil fins que la situació cardíaca sigui estable

(*) Factors de risc a considerar: edat superior als 40-50 anys, hipertensió, diabetis, obesitat, tabaquisme, dislipèmia, estil de vida sedentari (&) MET: equivalent metabòlic: És la unitat que representa el consum mitjà d'oxigen en condicions basals.

Data de redacció: **març 2004**

En el proper número: **Adherència al tractament farmacològic**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Rafael Manzanera i López. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador Editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^o José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrídijos, M^o Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emilia Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)