

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ESTREDOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

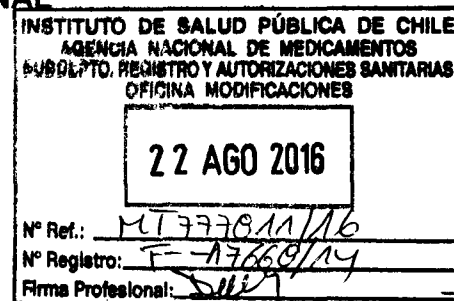
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1.- Denominación:

Nombre : ESTREDOX

Principios Activos : Drospirenona
: Estradiol

Forma Farmacéutica : Comprimidos Recubiertos

**2.- Composición:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Drospirenona : 2,00 mg
Estradiol : 1,00 mg
Excipientes : ~~Lactosa monohidrato, almidón de maíz, talco, povidona, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, magnesio estearato, dióxido de titanio, triacetina, hipromelosa, colorante FD&C rojo N° 40, colorante FD&C azul N° 1.~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.

3.- Categoría:

Terapia de reemplazo hormonal

4.- Indicaciones:

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento del síndrome climatérico en mujeres postmenopáusicas con útero intacto. Prevención de la osteoporosis posmenopáusica.

5.- Posología:

Dosis: 1 comprimido al día, como tratamiento continuo.

Los comprimidos se deben tomar todos los días, a la misma hora, con un poco de agua, con o sin los alimentos. Las mujeres que no reciben estrógenos o las que cambian de un producto combinado continuo pueden empezar el tratamiento en cualquier momento. Las mujeres que cambian de un tratamiento combinado secuencial o cíclico de TRH deben completar el ciclo actual de tratamiento antes de empezar la terapia con ESTREDOX. Es recomendable efectuar controles periódicos para evaluar la condición de los órganos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ESTREDOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

pélvicos, abdomen y mamas, para decidir si es necesario continuar el tratamiento.

El tratamiento debe ser continuo, lo cual significa que el siguiente envase debe comenzarse inmediatamente, sin pausa. Es preferible tomar el comprimido a la misma hora todos los días. Si la paciente olvida tomar 1 comprimidos a su hora habitual debe tomarse cuanto antes. Si han transcurrido más de 24 horas no es necesario tomar un comprimido extra. Si se olvidan varios comprimidos, puede producirse una hemorragia.

La TRH debe mantenerse mientras el beneficio en el alivio de los síntomas graves supere los riesgos.

6.- Farmacología:

Los estrógenos endógenos son responsables en gran medida del desarrollo y mantenimiento del sistema reproductivo femenino y las características sexuales secundarias. Aunque los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas, el estradiol (E2) es el principal estrógeno intracelular humano y es sustancialmente más potente que sus metabolitos, estrona y estriol, al nivel del receptor.

La fuente principal de estrógeno en las mujeres adultas es el folículo ovárico, que segrega de 70 a 500 mcg diarios de estradiol, en función de la fase del ciclo menstrual. Después de la menopausia, la mayoría de estrógeno endógeno es producido por la conversión de la androstenediona, secretada por la corteza suprarrenal, a estrona por los tejidos periféricos. Así, la estrona y la forma de sulfato conjugado, el sulfato de estrona, son los estrógenos más abundantes en mujeres postmenopáusicas

Los estrógenos actúan a través de la unión a los receptores nucleares en los tejidos sensibles a estrógenos. Hasta la fecha, dos receptores de estrógenos se han identificado. Estos varían en proporción de tejido a tejido.

Los estrógenos modulan la secreción pituitaria de gonadotropinas, la hormona luteinizante (LH) y hormona folículo-estimulante (FSH), a través de un mecanismo de retroalimentación negativa.

La drospirenona es una progestina sintética y análoga de espirolactona con actividad antiandrogénica. En animales e in vitro, la drospirenona tiene actividad antiandrogénica, pero no tiene actividad glucocorticoide, antiglucocorticoide, estrogénica ni androgénica. Las progestinas contrarrestan los efectos estrogénicos, disminuyendo el número de receptores nucleares de estradiol y la supresión de la síntesis de ADN epitelial en tejido endometrial.

7.- Farmacocinética:

Absorción:

La concentración sérica de drospirenona alcanza su nivel máximo, aproximadamente 1 hora después de la administración de ESTREDOX y la biodisponibilidad absoluta media oscila entre el 76-85% y no es modificada por la ingesta de alimentos.

El peak de concentración de estradiol sérico suele ser alcanzado 6-8 horas después de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ESTREDOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

administración de ESTREDOX. La biodisponibilidad oral relativa de estradiol y drospirenona es de 107% y 102%, respectivamente, en comparación con una combinación de suspensión oral.

Los parámetros farmacocinéticos de drospirenona son proporcionales a la dosis en un rango de 0.5-4 mg.

La concentración de equilibrio de drospirenona es observada después de 10 días de tratamiento.

Después de 365 días de tratamiento, la concentración promedio a las 2 horas oscila entre 5,9 y 6,7 ng/ml.

Distribución:

El volumen medio de distribución de drospirenona es de 4,2 L/kg. La drospirenona no se une a la globulina fijadora de hormona sexual (SHBG), ni a la globulina fijadora de corticosteroides (CBG), pero cerca del 97% se une a otras proteínas séricas. El volumen de distribución aparente es 3,7- 4,2 L/kg

La distribución de los estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente en el cuerpo y se encuentran generalmente en concentraciones más altas de hormonas sexuales en los órganos diana. Estradiol circula en la sangre unida a SHBG (37%) y a la albúmina (61%), mientras que sólo aproximadamente el 1% -2% es libre.

Metabolismo:

El clearance promedio de drospirenona es de 1,2 ml/min/kg. La drospirenona es metabolizada extensamente después de la administración oral. Los 2 principales metabolitos de drospirenona en el plasma humano se han identificado como la forma ácida de drospirenona, generado por la apertura del anillo de lactona y el 4,5-dihydrodrospirenone-3-sulfato, que son formados sin la participación del sistema del citocromo P450. Estos metabolitos no son farmacológicamente activos. En los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos, drospirenona sólo se metaboliza en menor medida, principalmente por citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Estrógenos exógenos se metabolizan de la misma manera que los estrógenos endógenos. Estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas. Estas transformaciones tienen lugar principalmente en el hígado. Estradiol se convierte reversiblemente a estrona, y ambos se pueden convertir en estriol, que es el principal metabolito urinario. Los estrógenos también recirculan en el hígado después de la conjugación a glucurónido y sulfato, la secreción biliar de los conjugados en el intestino, y la hidrólisis en el intestino seguida de su reabsorción. En mujeres postmenopáusicas, una proporción significativa de los estrógenos circulantes existen como sulfatos conjugados, especialmente el sulfato de estrona, que sirve de reservorio para distribuir la formación de estrógenos más activos.

Excreción:

Los niveles séricos de drospirenona se caracterizan por un vida media de eliminación de aproximadamente 36-42 horas. Excreción de drospirenona es casi completa al cabo de 10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ESTREDOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

días y la cantidad excretada en las heces es ligeramente superior en comparación con la orina.

Drospirenona se metaboliza extensamente y sólo trazas de ella son excretadas sin cambios en la orina y las heces. En orina y heces se observan al menos 20 metabolitos y alrededor del 38% a 47% de los metabolitos en orina son sulfatos conjugados y glucurónidos. En las heces, alrededor del 17% al 20% de los metabolitos se excretan como glucurónidos y sulfatos.

Estradiol, estrona y estriol, se excretan en la orina junto con sulfatos conjugados y glucurónido.

8.- Información para su prescripción:

Precauciones y Advertencias:

Es posible que con Estredox , al igual que con otras terapias de reposición hormonal de asociaciones de estrógenos y progestágenos, se pueda producir incrementos de la incidencia de ciertas patologías, tales como:

- Tromboembolismo venoso: aumento del riesgo de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.
- Tromboembolismo arterial: Enfermedad coronaria isquémica y accidente vascular cerebral. La predisposición a sufrir accidentes tromboembólicos se ve aumentada en mujeres fumadoras, mayores de 35 años, obesas y con antecedentes familiares. Trastornos psiquiátricos (demencia)
- Cáncer de seno que aumenta con la duración del tratamiento, la obesidad y la ingestión de alcohol.
- Tumores hepáticos generalmente benignos y enfermedad de la vesícula biliar con formación de cálculos.
- Otras condiciones.- Debe suspenderse el tratamiento y efectuar un estudio acucioso de los casos si se presenta migraña intensa (síntoma de posible accidente vascular), hipertensión significativa, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia o ictericia colestásica y deterioro de la función hepática, hemorragia uterina anormal
- Se debe vigilar estrechamente a pacientes con triglicéridos elevados, (riesgo de pancreatitis, diabetes o resistencia insulínica, presencia de miomas uterinos.
- Otras condiciones que pueden empeorar durante el tratamiento: Epilepsia, enfermedad benigna de mamas, asma, migraña, porfiria, lupus eritematoso.

Antes de iniciar el tratamiento se debe descartar posible presencia de prolactinoma, malignidad de mamas y órganos pélvicos

- Este producto no debe ser usado como anticonceptivo.
- Si está presente alguna de las situaciones o de los factores de riesgo que se mencionan a continuación, y antes de que se tome la decisión de usar un AOC, en particular si contiene drospirenona, hay que sopesar los beneficios derivados de su uso con los posibles riesgos para cada mujer de forma individualizada. En caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico, quien decidirá si debe interrumpirse el AOC.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ESTREDOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Trastornos circulatorios:

El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado (AOC) lleva asociado un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) comparado con la no utilización. El aumento del riesgo de TEV es mayor durante el primer año en que una mujer empieza a usar un AOC por primera vez o en que reinicia el uso de AOC después de un intervalo de por lo menos un mes sin haber tomado comprimidos.

En varios estudios epidemiológicos se ha observado que la incidencia de TEV en usuarias de anticonceptivos orales combinados con baja dosis de estrógenos (<50 ug de etinilestradiol) sin factores de riesgo conocidos para TEV, oscila entre 20 casos por 100.000 mujer-años (para AOC conteniendo levonorgestrel) y 40 casos por 100.000 mujer-años (para AOC conteniendo desogestrel/ gestodeno).

En comparación, la incidencia en no usuarias es de 5 a 10 casos por 100.000 mujer-años y de 60 casos por 100.000 embarazos. El TEV tiene un desenlace mortal en el 1-2% de los casos.

Estudios epidemiológicos han mostrado que el riesgo de TEV con AOC que contienen drospirenona es más alto que con AOC que contienen levonorgestrel (llamados preparados de segunda generación) y sería similar al riesgo con AOC que contienen desogestrel/gestodeno (llamados preparados de tercera generación).

En varios estudios epidemiológicos se ha asociado la utilización de anticonceptivos orales combinados con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).

De forma extremadamente rara, se han comunicado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p.ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de píldoras anticonceptivas. No existe consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de anticonceptivos hormonales.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial trombótica/tromboembólica o de un accidente cerebrovascular pueden ser:

- dolor y/o inflamación inusual y unilateral en extremidades inferiores
- dolor torácico intenso repentino, independientemente de que se irradie o no al brazo izquierdo
- crisis de disnea de aparición repentina
- episodios de tos de inicio repentino
- cualquier cefalea no habitual, intensa y prolongada
- pérdida repentina de visión, parcial o completa
- diplopía
- vértigo
- colapso con convulsiones focales o sin ellas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ESTREDOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- debilidad o entumecimiento intenso que afecta de forma repentina a un lado o una parte del organismo
- trastornos motores
- abdomen "agudo"
- habla confusa o afasia

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AOC aumenta con:

- la edad
- los antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AOC
- la inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o un traumatismo grave. En estas circunstancias es aconsejable suspender el uso de la píldora (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe considerar tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido de antemano el uso de la píldora.
- la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²)
- no hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular en las usuarias de AOC aumenta con:

- la edad
- el tabaquismo (se debe advertir encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC)
- la dislipoproteinemia
- la hipertensión
- la migraña
- la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²)
- los antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, Ea mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AOC
- la enfermedad valvular cardiaca
- la fibrilación auricular.

La presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de enfermedad venosa o arterial también puede constituir una contraindicación. Hay que tener en cuenta asimismo la posibilidad de utilizar un tratamiento anticoagulante. Debe aconsejarse específicamente a las usuarias de AOC que se pongan en contacto con su médico en caso de que observen posibles síntomas de trombosis. Si se sospecha o confirma una trombosis, se debe interrumpir el uso de AOC. Se instaurará un método de anticoncepción alternativo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ESTREDOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio.

Otras situaciones médicas que se han asociado a episodios vasculares adversos incluyen diabetes mellitus; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico-urémico y enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

Un aumento de la frecuencia o de la intensidad de las migrañas durante el uso de AOC (que puede ser el pródromo de un accidente cerebrovascular) puede motivar la suspensión inmediata de los AOC.

Contraindicaciones:

La asociación de estrógenos y progestágenos no debe ser usada en individuos con cualquiera de las siguientes condiciones:

- Embarazo y la lactancia.
- Hemorragia genital anormal no diagnosticada.
- Cáncer del pecho reconocido, sospechado o su antecedente.
- Neoplasia estrógeno dependiente reconocida o sospechada.
- Trombosis activa de vena profunda, embolismo pulmonar o antecedentes de ellos.
- Enfermedad tromboembólica activa o reciente (Infarto. accidente vascular encefálico).
- Insuficiencia renal.
- Presencia de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Hiperplasia de endometrio no tratada.
- Hipertrigliceridemia severa.
- Porfiria.
- Enfermedad hepática o disfunción.
- Insuficiencia suprarrenal.
- Hipersensibilidad a los componentes del medicamento.
- Historia o presencia de pancreatitis
- Historia o presencia de daño hepático severo
- Maligndades relacionadas con esteroides sexuales (en mama u órganos genitales)

No deben utilizarse anticonceptivos orales combinados (AOC) en general, y aquellos que contienen drospirenona en particular, en presencia de cualquiera de las situaciones que se detallan a continuación. Si alguna de ellas aparece por primera vez mientras se emplea este producto, su administración debe ser suspendida inmediatamente.

- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (p. ej., accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (p. ej., angina de pecho y accidente isquémico transitorio).
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ESTREDOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Presencia de uno o más factores de riesgo graves o múltiples de trombosis arterial:
- diabetes mellitus con síntomas vasculares,
- hipertensión grave,
- dislipoproteinemia grave.
- Predisposición hereditaria o adquirida para padecer trombosis venosas o arteriales, como resistencia a la proteína C activada, déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiopina, anticoagulante del lupus).

Interacciones:

~~Drospirenona no interfiere con la función del citocromo P-450 (CYP) por lo que no altera el metabolismo de otros medicamentos.~~

~~Por su parte, los inductores de la isoenzima CYP3A4 (fenobarbital, carbamazepina, hidantoínas, rifampin) pueden acelerar el metabolismo de los estrógenos mientras que los inhibidores (ketoconazol, ritonavir, claritromicina, cimetidina), pueden aumentar su concentración plasmática~~

~~Suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio, teóricamente podrían inducir hiperpotasemia.~~

- Se ha descrito que pueden ocurrir las siguientes interacciones
- Inductores de las enzimas hepáticas, especialmente barbitúricos, carbamazepina, griseofulvina, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina: Los medicamentos inductores de las enzimas hepáticas aumentan el metabolismo de los estrógenos, lo que puede reducir su efecto.
- Inhibidores del CYP3A4, como la cimetidina, eritromicina y ketoconazol: Estos medicamentos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del 17β-estradiol, lo que puede aumentar el riesgo de efectos secundarios.
- Antagonistas de la aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), diuréticos ahorradores de potasio o heparina: El uso simultáneo de estos medicamentos con esta asociación puede aumentar los niveles séricos de potasio debido a la actividad antiminerlocorticoidea de la drospirenona. Las mujeres que reciben un tratamiento diario a largo plazo con estos medicamentos deben chequear sus niveles séricos de potasio durante el primer ciclo de terapia con drospirenona/estradiol.
- Hierba de San Juan o St John's Wort (Hypericum perforatum): La hierba de San Juan puede inducir el metabolismo de los estrógenos y progestágenos. Clínicamente, el aumento del metabolismo de estas hormonas puede llevar a una disminución de su efecto y a cambios en el perfil de sangramiento uterino.
- Anticoagulantes derivados de la cumarina o de la indandiona: Debido a que los estrógenos aumentan la síntesis hepática de los factores de la coagulación y disminuyen la antitrombina III, es posible que sea necesario un ajuste de la dosis del anticoagulante, basándose en las determinaciones del tiempo de protrombina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ESTREDOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Hipoglicemiantes orales, sulfonilurea e insulina: Los estrógenos pueden provocar una resistencia a la insulina y a los hipoglicemiantes orales, lo cual conduce a una pérdida, probablemente débil, del control metabólico de la concentración de glucosa plasmática. A menos que estos cambios puedan ser controlados con la dieta, podría ser necesario un aumento de la dosis de los hipoglicemiantes y un monitoreo regular.
- Corticosteroides, glucocorticoides: El uso concomitante con estrógenos puede disminuir el metabolismo y la unión a las proteínas de los glucocorticoides, disminuir la eliminación de los metabolitos activos y aumentar la producción de la proteína que enlaza a la globulina, transcortina. Esto lleva a la disminución del clearance de la fracción libre, a una prolongación de la vida media de eliminación y a un aumento de los efectos de los glucocorticoides. Por lo tanto, es necesario disminuir la dosis del glucocorticoide con el uso concurrente de estrógenos.
- Ciclosporina: Se ha reportado que el uso concomitante con estrógenos aumenta las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina, lo cual puede aumentar sus efectos. Se puede requerir un monitoreo de las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina o de los factores hepáticos que determinan la toxicidad, o la reducción de la dosis de este fármaco.
- Tabaquismo: No se recomienda el uso simultáneo de asociaciones de estrógenos/progestágenos y tabaco, ya que aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves, incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios, tromboflebitis y embolia pulmonar.

Se han reportado fallas de anticonceptivos cuando se han usado con antibióticos como penicilinas y tetraciclinas.

Las interacciones entre anticonceptivos orales y con otros medicamentos pueden causar hemorragias o falla del anticonceptivo.

9.- Reacciones Adversas:

- Los efectos adversos mas frecuentes (1% a 10%) incluyen dolor o distensión abdominal náuseas, cefalea, hemorragia durante los primeros meses de tratamiento, desordenes menstruales, dolor mamario, astenia, dolor en las extremidades, cambios del estado de ánimo, oleadas de calor, nerviosismo, neoplasias benignas de mama, aumento de tamaño de las mamas, neoplasia del cuello del útero y leucorrea.
- Las reacciones adversas menos frecuentes (<1%) incluyen escalofríos, malestar, migraña, hipertensión, hipotensión, vómitos, diarrea, acné, eczema, prurito, hipersensibilidad, asma, tromboembolismo, eritema, secreción de mamas, dolor torácico, trombosis venosa, tromboflebitis superficial, aumento del apetito, alteraciones de la función hepática, edema generalizado o localizado, aumento de peso, hiperlipidemia, calambres, insomnio, mareo, disminución de la libido, parestesias, aumento de la sudoración, ansiedad, sequedad de boca, vértigo, disnea, alopecia, manchas en la piel, hirsutismo, trastorno del gusto, vulvovaginitis, trastornos endometriales o cervicales, dismenorrea, quistes ováricos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ESTREDOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- La administración continua a largo plazo de estrógenos, con o sin progestágenos en mujeres con o sin útero, ha mostrado un aumento del riesgo de cáncer del endometrio, de cáncer del pecho y de los ovarios.

10.- Información Toxicológica:

La sobredosis ocasiona náuseas, vómitos y sangrado excesivo. No hay antídoto específico y el tratamiento es sintomático.

En caso de una sobredosis con ESTREDOX, se deben monitorear los niveles plasmáticos de potasio y de sodio ya que drospirenona tiene propiedades anti aldosterona

No se han informado efectos graves después de una ingesta importante de grandes dosis de anticonceptivos orales de progestágenos/ estrógenos por parte de niños o jóvenes.

11.- Bibliografía:

- MARTINDALE Tercera Edición Española, 2008
- DRUG INFORMATION (American Hospital Formulary Services, 2012
- THE INDEX MERCK Décimo Tercera Edición
- CCSI n° 223/03/01/14