

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANACIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ANACIN Comprimidos Recubiertos

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO 400 mg – CAFÉINA 32 mg
Comprimidos recubiertos

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

ANACIN Comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN (CUALITATIVA Y CUANTITATIVA)

Cada comprimido recubierto contiene:

Ácido acetilsalicílico	400 mg
Cafeína	32 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Almidón de maíz, Hiprolosa, Hipromelosa, Metilcelulosa, macrogol, Lauril Sulfato de Sodio.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Comprimidos recubiertos para administración por vía oral

4. CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico, Antiinflamatorio, Antipirético.

5. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento de estados febriles y dolorosos, leves a moderados.

Acción terapéutica	Principio activo/dosis	Para el alivio de:
1. Analgésico/antipirético	Ácido acetilsalicílico/400 mg	Produce alivio temporal de dolores menores y asociados a dolores de cabeza, musculares, de espalda, dentales, artríticos, reumáticos, migraña, rigidez e inflamación de articulaciones, fibrositis, tensiones, ciática, esguinces, neuralgia, molestias premenstruales y dolores menstruales. Alivio sintomático de los estados gripales y resfríos que se acompañan de mal estado.
2. Estimulante del sistema nervioso central ¹ /Coadyuvante analgésico ^{2,3}	Cafeína /32 mg	Potencia el efecto de los analgésicos ^{4,17}

6. ACCIONES FARMACOLÓGICAS

6.1 Farmacodinamia:

El ácido acetilsalicílico inhibe la síntesis de prostaglandinas a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), lo que produce un aumento del umbral del dolor. El efecto antipirético tendría origen en el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ANACIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

centro regulador de la temperatura del hipotálamo, con la consiguiente vasodilatación periférica y dispersión del calor.¹⁸⁻²⁰

La cafeína es una de las sustancias psicoactivas más utilizadas en el mundo, actuando sobre innumerables funciones fisiológicas que incluyen la resistencia física, humor, sueño y el dolor⁴.

Posee varias acciones farmacológicas de interés terapéutico, pero es especialmente importante su acción que potencia los efectos de analgésicos^{4,17} y mejorar el estado de ánimo de los pacientes. Es un derivado de las xantina, el cual actúa principalmente como un antagonista del receptor de adenosina, por lo cual la acción inhibitoria de la adenosina en el SNC disminuye. El efecto biológico de la cafeína está centrado a través de su acción en diversos objetivos moleculares, además de los receptores de adenosina, entre ellos las fosfodiesterasas, los canales de calcio, los receptores GABA_A y otros^{7,8,9}. Sobre el riñón la cafeína posee efectos diuréticos y natriuréticos, originados en su antagonismo por los receptores de adenosina A1 y A2¹⁰. Sobre la función respiratoria, los efectos estimulantes de la cafeína se dan a causa del antagonismo de los receptores de adenosina en los centros respiratorios. La cafeína aumenta la sensibilidad del centro respiratorio al gas carbónico¹¹, mientras que en la periferia la cafeína posee un efecto inhibitorio sobre la respiración por medio del bloqueo de los receptores de adenosina A2 en el cuerpo carotídeo¹². Adicionalmente, posee un efecto propio y específico sobre cefaleas hipertensivas, ya que provoca un notable aumento de la resistencia vascular cerebral, con ello una disminución del gasto sanguíneo de la tensión de oxígeno en el cerebro.¹⁸⁻²⁰

6.2 Farmacocinética:

El ácido acetilsalicílico se absorbe rápido y completamente con un Tmax (tiempo máximo de alcanzar la concentración plasmática máxima) de 1 a 2 horas (ácido salicílico). Es ampliamente distribuido en todos los tejidos y fluidos, incluyendo SNC, leche materna, y tejidos del feto. Aproximadamente un 90% del salicilato es unido a proteína en concentraciones menores a 100 mcg/mL y aproximadamente un 75% se une en concentraciones mayores que 400 mcg/mL. Es rápidamente hidrolizado a ácido salicílico (activo), el cual es rápidamente conjugado en el hígado a sus metabolitos (80% aproximado). El tiempo de vida media de ácido salicílico es aproximadamente de 6 horas, pero podrá exceder las 20 horas en dosis altas. El tiempo de vida media para el ácido acetilsalicílico es aproximadamente de 15 a 20 minutos. La eliminación sigue cinética de orden cero. La eliminación renal del fármaco no alterado depende del pH urinario. A pH mayor a 6,5 se incrementa el clearance renal de salicilato libre de menos de 5% a más de 80%.¹⁸⁻²⁰

La cafeína tiene una vida media de absorción que varía entre 2 a 13 minutos, y luego de su administración oral se absorbe casi completamente. La unión a proteínas plasmáticas varía entre 30 a 40% y el volumen de distribución es de 0,52 – 1,06 L/kg. Se distribuye ampliamente en todos los tejidos, atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica, así como la placenta y pasa a la leche materna. La vida media plasmática de la cafeína varía entre 4,1 a 5,7 horas. La cafeína y sus metabolitos son principalmente eliminados por vía renal. En orina de 48 horas, se encontró hasta un 86% de la dosis administrada (solamente un máximo de 1,8% correspondió a cafeína intacta). Los metabolitos más abundantes en la orina humana son: 1-metilxantina (1X), ácido 1-metilúrico (1U), ácido 1,7-dimetilúrico (17U), 1,7-dimetilxantina (17X) y 5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracilo (AFMU). Las heces fecales contienen solamente un 2-5% de la dosis.¹⁸⁻²⁰

7. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos y niños mayores de 12 años 1 a 2 comprimidos con un vaso lleno de agua cada 6 horas. Si los síntomas persistieran, repita 1 comprimido; no superando más de 6 comprimidos en 24 horas. No administrar a niños menores de 12 años.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANACIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****8. CONTRAINDICACIONES**

Existe una posible asociación entre ácido acetilsalicílico y el Síndrome de Reyé cuando se administra a niños. El Síndrome de Reyé es una enfermedad rara la cual puede ser fatal. Por esta razón, este producto no debe ser administrado a niños menores de 16 años.

No administrar este medicamento en caso de úlcera péptica, hemofilia, insuficiencia renal crónica.

Debido al potencial de hipersensibilidad cruzada con otros AINEs, no debe administrarse a pacientes que han sufrido síntomas de asma, rinitis, urticaria, pólipos nasales, angioedema, broncoespasmo y otros síntomas o reacciones alérgicas o anafilactoideas asociadas a ácido acetilsalicílico u otro AINE. En raros casos se han presentado reacciones anafilactoideas fatales y asmáticas severas.

No debe usarse AINEs con excepción de ácido acetilsalicílico en pacientes en el período post operatorio inmediato a una cirugía de by pass coronario.

9. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

No prescribir o administrar con precaución este medicamento por más de 10 días. Considerar si el dolor persiste o empeora, o si nuevos síntomas aparece, tales como enrojecimiento o hinchazón, debido a que estos podrían ser signos de una condición seria en el paciente. Tomar precauciones y advertencias en caso de prescripción a embarazadas o madres que se encuentran amamantando.¹⁸⁻²⁰

Tomar precauciones y advertencias si el paciente consume 3 o más vasos de bebidas alcohólicas por día; comidas, bebidas o medicamentos que contengan cafeína o en caso que aparezcan molestias gastrointestinales, erupciones cutáneas, dificultades respiratorias, vértigo.

AINEs. Antiinflamatorios no Esteroidales.¹⁸⁻²⁰

Antes de prescribir un AINEs (con excepción de Ácido Acetilsalicílico), considerar si el paciente tiene o ha tenido alguna enfermedad al corazón como angina de pecho, infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca, o bien si sufre o ha sufrido hemorragia gastrointestinal o úlcera gástrica.

Síntomas de toxicidad gastrointestinal severa, tales como inflamación, sangramiento, ulceración y perforación del intestino grueso y delgado pueden ocurrir con AINEs, por lo que se debe estar alerta frente a la presencia de síntomas de ulceración o sangrado.

Se han producido reacciones anafilactoideas en pacientes asmáticos, sin exposición previa a AINEs, pero que han experimentado previamente rinitis con o sin pólipos nasales o que exhiben broncoespasmo potencialmente fatal después de tomar ácido acetilsalicílico u otro AINE.

Debido al riesgo de que se produzcan eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs, a excepción de ácido acetilsalicílico, debe evaluarse cuidadosamente la condición del paciente antes de prescribir estos medicamentos.

Efectuar seguimiento de los pacientes en tratamiento crónico con AINEs por signos y síntomas de ulceración o sangramiento del tracto gastrointestinal.

Efectuar monitoreo de las transaminasas y enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con AINEs, especialmente en aquellos tratados con nimesulida, sulindaco, diclofenaco y naproxeno.

Usar con precaución en pacientes con compromiso de la función cardíaca, hipertensión, terapia diurética crónica, y otras condiciones que predisponen a retención de fluidos, debido a que los AINEs pueden causar la retención de fluidos, además de edema periférico.

Se puede producir insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial con hematuria, síndrome nefrótico, proteinuria, hiperkalemia, hiponatremia, necrosis papilar renal y otros cambios medulares renales.

Pacientes con falla renal preexistente están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda.

Una descompensación renal se puede precipitar en pacientes en tratamiento por AINEs, debido a una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas afectando principalmente a ancianos, lactantes, prematuros, pacientes con falla renal, cardíaca o disfunción hepática,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ANACIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

glomerulonefritis crónica, deshidratación, diabetes mellitus, septicemia, pielonefritis y depleción de volumen extracelular en aquellos que están tomando inhibidores de la ECA, y/o diuréticos.

TOMAR ESPECIAL PRECAUCIÓN AL ADMINISTRAR ESTE MEDICAMENTO DURANTE LOS ÚLTIMOS TRES MESES DE EMBARAZO, DEBIDO A QUE PODRÍA ACARREAR PROBLEMAS TANTO AL BEBÉ POR NACER COMO PRODUCIR SERAS COMPLICACIONES DURANTE EL PARTO.

10. INTERACCIONES¹⁸⁻²⁰

Alcohol: El uso simultáneo con ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y prolongar el tiempo de sangrado.

Antiácidos, Corticoides, Alcalinizadores de la orina: El uso simultáneo con estos grupos de medicamentos puede disminuir los niveles de ácido acetilsalicílico.

Heparina, Anticoagulantes orales: El uso simultáneo con ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de sangrado.

Probenecid, Sulfpirazona: El uso simultáneo con ácido acetilsalicílico puede aumentar el efecto uricosúrico.

Inhibidores de anhidrasa carbónica (ej., Acetohexamida), Metotrexato, Ácido valproico: El uso simultáneo con ácido acetilsalicílico puede aumentar los niveles de estos fármacos.

Tizanidina: El uso simultáneo con cafeína puede incrementar significativamente los niveles sanguíneos y efectos de tizanidina. Esto puede causar que la presión sanguínea caiga excesivamente, especialmente cuando el paciente se levanta desde una posición sentada o acostada.

Efedrina (Interacción Mayor^a): El uso simultáneo con cafeína puede causar una sobre-estimulación del sistema nervioso central y en algunos casos serios efectos adversos y problemas cardíacos

Adenosina (Interacción Moderada^b): El uso simultáneo con cafeína puede bloquear los efectos de adenosina

Antibióticos-Quinolonas (Interacción Moderada^b): Algunos antibióticos Quinolonas pueden disminuir la descomposición y eliminación de la cafeína.

Cimetidina (Interacción Moderada^b): La cimetidina puede disminuir la descomposición y eliminación de la cafeína.

Clozapina (Interacción Moderada^b): La cafeína puede disminuir la descomposición y eliminación de la clozapina.

Dipiridamol (Interacción Moderada^b): El uso simultáneo con cafeína puede bloquear los efectos de dipiridamol.

Disulfiram (Interacción Moderada^b): Disulfiram puede disminuir la descomposición y eliminación de la cafeína.

Estrógenos (ej: Etinilestradiol, estradiol, entre otros)- (Interacción Moderada^b): Estrógenos pueden disminuir la descomposición y eliminación de la cafeína.

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

Fluvoxamina (Interacción Moderada^b): Fluvoxamina puede disminuir la descomposición y eliminación de la cafeína.

Litio (Interacción Moderada): La cafeína puede aumentar la descomposición y eliminación del litio.

Medicamentos para el asma-Agonistas Beta-adrenérgicos (ej: Albuterol, metaproterenol, isoproterenol, terbutalina) - (Interacción Moderada^b): El uso simultáneo con cafeína puede provocar una sobre-estimulación y problemas cardiacos.

Antidepresivos-Inhibidores de la monooxidasa (ej: Fenelzina, Tranilcipromina, entre otros) (Interacción Moderada^b): El uso simultáneo con cafeína puede provocar efectos adversos como rápido aumento del ritmo cardiaco, aumento de presión sanguínea, nerviosismo, entre otros.

Pentobarbital (Interacción Moderada^b): Los efectos estimulantes de cafeína pueden bloquear los efectos de producción de sueño de pentobarbital.

Riluzol (Interacción Moderada^b): La cafeína puede disminuir la descomposición y eliminación de riluzol e incrementar sus efectos y efectos adversos.

Fármacos estimulantes del Sistema nervioso central (ej: dietilpropión, epinefrina, pseudoefedrina, entre otros) - (Interacción Moderada^b): El uso simultáneo con cafeína puede provocar serios problemas incluyendo un incremento del ritmo cardiaco y aumento de presión sanguínea.

Teofilina (Interacción Moderada^b): La cafeína puede disminuir rápidamente la eliminación de teofilina y aumentar sus efectos y efectos adversos.

Verapamilo (Interacción Moderada^b): Verapamilo puede disminuir rápidamente la eliminación de la cafeína lo que puede aumentar los efectos adversos de la cafeína incluyendo nerviosismo, dolor de cabeza e incremento del ritmo cardiaco.

(a) Interacción Mayor: Interacción de alta significancia clínica. Evitar combinaciones; el riesgo de la interacción supera el beneficio.

(b) Interacción Moderada: Interacción de moderada significancia clínica. Evitar combinaciones usualmente; usar sólo en circunstancias especiales.

11. EFECTOS ADVERSOS¹⁸⁻²¹

Los siguientes efectos adversos se han relacionado con la administración de las sustancias componentes de Anacin comprimidos recubiertos en sobres, y se encuentran listados de acuerdo al componente y al sistema de órganos correspondiente:

11.1. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

- Alteraciones Gastrointestinales
Malestar epigástrico, dolor abdominal, lesiones de mucosa gástrica, dispepsia, acidez; náuseas. Efectos gastrointestinales más serios incluyen hemorragia, úlceras pépticas, perforación, enteropatía de intestino delgado y úlceras esofágicas.
- Alteraciones hematológicas
Anemia, disminución de la concentración de hierro; incremento de los tiempos de sangrado.
- Alteraciones en Ojos, oídos, nariz, garganta
Mareos; tinitus
- Hipersensibilidad
Urticaria, rash, angioedema y shock anafiláctico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ANACIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

11.2. CAFEÍNA

- Efectos adversos comunes de cafeína
Insomnio, nerviosismo, ansiedad, irritabilidad, náusea, dolor de cabeza
- Efectos adversos severos de cafeína
Reacciones alérgicas serias (dificultad respiratoria, opresión en el pecho, hinchazón de boca, cara, labios o lengua, rash, urticaria o picazón), diarrea, vómito, aumento de ritmo cardíaco, incremento de presión sanguínea, dolor de pecho.

12. SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, busque asistencia profesional o contacte un centro de control de intoxicación de forma inmediata.

Una dosis de ácido acetilsalicílico mayor a 150 mg/kg o bien una concentración plasmática > 350 mg/L (2,5 mmol/L) es considerada tóxica y es probable que cause síntomas de intoxicación aguda. Sin embargo, en algunos casos bajas dosis también pueden causar una intoxicación. Pacientes con algún tipo de disfunción en hígado o riñones pueden tener síntomas incluso con dosis bajas. Una intoxicación crónica se presenta cuando dosis más altas de las usuales han sido tomadas por un largo período de tiempo.¹⁸⁻²¹

Los síntomas de intoxicación de ácido acetilsalicílico o sobredosis incluyen: vértigo, deshidratación, dolor de cabeza y tinnitus, sordera, extremidades calientes con pulsos fuertes, velocidad respiratoria incrementada, hiperventilación, náusea, vómito, transpiración, hipoprotinemia.¹⁸⁻²¹

Una dosis alta de ácido acetilsalicílico puede estimular la respiración, provocando una respiración rápida y profunda junto con una alcalosis respiratoria. Si la dosis continúa aumentando, se desarrollan una acidosis respiratoria y acidosis metabólica descompensada. Estas condiciones se caracterizan por una alteración del balance de electrolitos en el cuerpo el cual provoca anomalías en las reacciones bioquímicas. Altas dosis de ácido acetilsalicílico también pueden provocar convulsiones, coma, edema pulmonar o cerebral y muerte.¹⁸⁻²¹

Niños menores de 4 años son propensos a acidosis no deben tomar ácido acetilsalicílico. En general, el ácido acetilsalicílico se evita en niños menores de 16 años ya que puede causar una condición de peligro de vida conocida como Síndrome de Reyé.¹⁸⁻²¹

Características poco frecuentes incluyen hematemesis, hiperpirexia, hipoglicemia, hipokalemia, trombocitopenia, aumento en INR/PTR, coagulación intravascular, falla renal y edema pulmonar no cardíaco.

Características en sistema nervioso central incluyen confusión, desorientación, coma y convulsiones son más comunes en niños que adultos.

Para la cafeína, la dosis letal aguda estimada en los adultos es de 5 a 10 g. Los síntomas más comunes de intoxicación son estimulación de sistema nervioso central; ansiedad, nerviosismo, inquietud, insomnio, excitación, contracciones musculares, confusión, convulsiones.

La intoxicación por cafeína, incluso en gran cantidad, puede no aparecer debido al desarrollo de la tolerancia¹⁴. Otras manifestaciones son: coma con edema pulmonar, arritmias (desde taquicardia sinusal hasta fibrilación atrial o ventricular), infarto al miocardio y rabiomíolisis^{15,16,18-21}

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANACIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Manejo****Ácido acetilsalicílico**

Administrar carbón activado si un adulto presenta dentro de una hora de ingesta de más de 250 mg/kg. La concentración plasmática de salicilato debería ser medida, aunque la severidad de intoxicación no puede ser determinada por sí sola y las características clínicas y bioquímicas deben ser tomadas en cuenta. La eliminación se incrementa por alcalinización de la orina, la cual se logra por la administración de Bicarbonato de sodio 1,26%. El pH de la orina debería ser monitoreado. Una correcta acidosis metabólica con Bicarbonato de sodio 8,4% (primero verifique el potasio sérico). Una diuresis forzada no debería ser usada ya que esto no aumenta la excreción de salicilato y puede causar edema pulmonar.

La hemodiálisis es el tratamiento de elección para intoxicación severa y debería ser considerado en pacientes con concentraciones plasmáticas de salicilato > 700 mg/L (5,1 mmol/L), o concentraciones menores asociadas con características clínicas o metabólicas severas. Pacientes bajo los 10 años o sobre los 70 años tienen un riesgo incrementado de toxicidad de salicilato y puede requerir diálisis en una etapa temprana.

Cafeína

El tratamiento de sobredosis de cafeína es en primera instancia sintomática y de apoyo. La diuresis debería ser aplicada por mantenimiento de fluido y balance electrolítico y los síntomas del sistema nervioso central pueden ser controlados mediante la administración intravenosa de diazepam

13. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantener fuera del alcance de los niños.

Mantener a temperatura ambiente a no más de 25°C

Proteger de la luz, calor y humedad

Mantener en su envase original

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

14. PRESENTACIÓN:

(Aprobadas en registro)

Para mayor información acerca de este producto, contactarse al teléfono 02-22412035

15. REFERENCIAS

1. Shi D, Padgett WL, Daly JW – Caffeine analogs: effects on ryanodinesensitive calcium-release channels and GABA_A receptors. *Cell Mol Neurobiol*, 2003;23:331-347.
2. Sawynok J, Yaksh TL – Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Rev*, 1993;45:43-85.
3. Sawynok J – Caffeine and pain. *Pain*, 2010; doi:10.1016
4. Fredholm BB, Battig K, Holmen J et al. – Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev*, 1999;51:83-133.

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

5. Fredholm BB, Battig K, Holmen J et al. – Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev*, 1999;51:83-133.
6. Sawynok J, Yaksh TL – Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Rev*, 1993;45:43-85.
7. Ribeiro JA, Sebastião AM – Caffeine and adenosine. *J Alzh Dis*, 2010;20:S3-S15.
8. Davis JK, Green JM – Caffeine and anaerobic performance: ergogenic value and mechanisms of action. *Sports Med*, 2009;39(10):813-832.
9. Carrillo JA, Benitez J – Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet*, 2000;39(2):127-153.
10. Ribeiro JA, Sebastião AM – Caffeine and adenosine. *J Alzh Dis*, 2010;20:S3-S15.
11. Sawynok J, Yaksh TL – Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Rev*, 1993;45:43-85.
12. Ribeiro JA, Sebastião AM – Caffeine and adenosine. *J Alzh Dis*, 2010;20:S3-S15.
13. Juliano LM, Griffiths RR – A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. *Psychopharmacology*, 2004;176:1-29.
14. Sawynok J – Methylxanthines and pain. *Handb Exp Pharmacol*, 2011;200:311-329.
15. Daly JW – Caffeine analogs: biomedical impact. *Cell Mol Life Sci*, 2007;64:2153-2169.
16. Sawynok J – Methylxanthines and pain. *Handb Exp Pharmacol*, 2011;200:311-329.
17. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2012, Capítulo 3. Art. No.: CD009281. DOI: 10.1002/14651858.CD009281.pub2.
18. Drugs, Drug information online. Estados Unidos (fecha de consulta: 07 de Enero de 2013). Disponible en: <http://www.drugs.com/>.
19. RxMed, prescribing information (en línea). Estados Unidos: WebMD, (Fecha DE consulta: 07 de Enero de 2013). Disponible en: <http://www.rxmed.com/>.
20. Medlineplus: Rxlist. The internet drug index (en línea). Estados Unidos: WebMD, (Fecha de consulta: 06 de Enero de 2013). Disponible en: <http://www.rxlist.com/>
21. Drugsdb, drug information & side effects database (en línea). Estados Unidos (Fecha de consulta: 07 de Enero de 2013). Disponible en: <http://www.drugsdb.com/>.