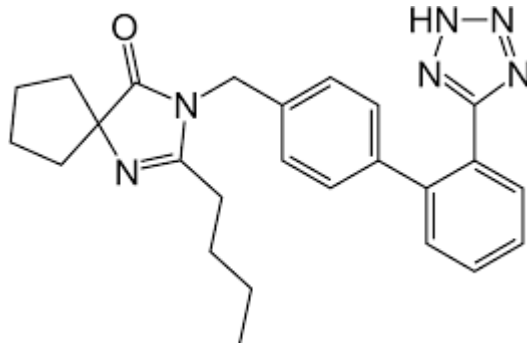


ACEPRESS®

Irbesartan

Tabletas recubiertas

Vía Oral

Nombre IUPAC: 2-butyl-3-[[4-[2-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]phenyl]methyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one**Código ATC:** C09CA04**Estructura química:****CATEGORÍA FARMACOLÓGICA**

Antagonistas de angiotensina-II, monofármacos.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene 150mg o 300mg de irbesartán.

Lista de excipientes: lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, poloxamer 188 A, estearato de magnesio, agua desionizada, metilcelulosa, lactosa monohidratada, metilparabeno, polietilenglicol 8000, sacarina, talco simple.

DATOS CLÍNICOS**Indicaciones terapéuticas**

Medicamento alternativo en el tratamiento de la hipertensión esencial. Puede ser utilizado sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos (P.ej.: diuréticos tiazídicos, agentes bloqueadores betaadrenérgicos, agentes bloqueadores de los canales de calcio de acción prolongada).

Irbesartán está indicado en el tratamiento de la enfermedad renal en pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2.

Posología y forma de administración

La dosis habitual inicial de Irbesartán es 150mg una vez al día. Los pacientes que requieren una mayor reducción de la presión arterial deben aumentar la dosis a 300 mg una vez al día.

Si la presión arterial no es adecuadamente controlada con Irbesartán solo, puede ser añadido un diurético (ej. hidroclorotiazida 12,5mg diarios) u otro medicamento antihipertensivo (ej. agente bloqueador betaadrenérgico, agente bloqueador de los canales de calcio de acción prolongada).

En pacientes con hipertensión y enfermedad renal diabética tipo 2, la dosis de mantenimiento recomendada es 300mg de Irbesartán una vez al día.

Irbesartán puede ser administrado con o sin las comidas.

Insuficiencia renal: en general, no es necesario reducir la dosis en pacientes con alteración de la función renal (independientemente del grado).

Pacientes con depleción de volumen intravascular: En los pacientes con severa depleción de volumen y/o depleción de sodio, tales como aquellos tratados vigorosamente con diuréticos o hemodiálisis, estas condiciones deben ser corregidas antes de administrar Irbesartán o debe considerarse iniciar con una dosis más baja. Si la presión arterial no es adecuadamente controlada, la dosis puede ser incrementada.

Insuficiencia hepática: en general, no es necesario reducir la dosis en pacientes con alteraciones de la función hepática (grado leve a moderado).

Pacientes ancianos:

En general, no es necesario reducir la dosis en pacientes ancianos.

Entre los pacientes que recibieron irbesartán en los estudios clínicos, no se encontraron diferencias en la eficacia o en la seguridad entre los de edad avanzada (65 años o más) y los más jóvenes.

Niños: no se ha estudiado la eficacia y seguridad de Irbesartán en niños. Por lo tanto, el uso de irbersatán no está recomendado en menores de 18 años.

Contraindicaciones

Irbesartán está contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad a Irbesartán o a cualquier otro de los componentes en la formulación.

No coadministrar Irbesartán con medicamentos que contengan aliskiren, en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal moderada a severa (tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 mL/min/1,73 m²).

No coadministrar Irbesartán con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) en pacientes con nefropatía diabética.

Embarazo y Lactancia (ver Embarazo y Lactancia).

Advertencias y Precauciones:

Pacientes con hipotensión-Depleción de volumen intravascular: Irbesartán raramente ha sido asociado a hipotensión en pacientes hipertensos sin otras comorbilidades. En pacientes con depleción de sodio o de volumen tales como aquellos tratados vigorosamente con diuréticos y/o en dietas con restricción de sal o en hemodiálisis, puede producirse hipotensión sintomática similar a la presentada con los inhibidores de la ECA. La depleción de volumen y/o de sodio debe corregirse antes de iniciar la terapia con Irbesartán o debe considerarse el inicio de una dosis menor del mismo.

Morbilidad y Mortalidad Fetal/Neonatal: aunque no existe experiencia con Irbesartán en mujeres embarazadas, la exposición en el útero a los inhibidores de la ECA dados a las mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestres, se ha reportado, que causa daño y muerte al feto en desarrollo. Así, como con cualquier medicamento que afecte directamente el sistema de renina-angiotensina-aldosterona, Irbesartán no debe ser usado durante el embarazo. Si el embarazo es detectado durante la terapia, Irbesartán debe ser suspendido lo antes posible.

Generales: como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se pueden anticipar cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes en los cuales la función renal depende de la actividad del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal en uno o ambos riñones, o pacientes con congestión cardiaca severa), tratamiento con drogas que afectan este sistema han sido asociados con oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) con falla renal aguda y/o muerte. La posibilidad de que ocurra un efecto similar con el uso de un antagonista del receptor de la angiotensina 11, incluyendo el irbesartán, no puede ser excluida.

En pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 con proteinuria (2: 900 mg/día), una población que tiene un alto riesgo de presentar estenosis de la arterial renal.

Bloqueo dual del sistema renina, angiotensina aldosterona (SRAA): bloqueo dual del SRAA por la combinación de Irbesartán, con un IECA o con aliskiren, no se recomienda ya que

umenta el riesgo de hipotensión, hipercalemia y cambios en la función renal, comparado con la monoterapia.

El uso concomitante de Irbesartán con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).

El uso de Irbesartán en combinación con los IECAs está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética.

En pacientes con antecedentes de psoriasis o psoriasis, el uso de Irbesartán debe ser evaluado cuidadosamente puesto que puede exacerbar la psoriasis.

Hipertensión renovascular: existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria en riñón único funcionando son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona. Si bien, esto no está documentado con Irbesartán puede anticiparse un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Insuficiencia renal y trasplante renal: se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina cuando Irbesartán se utiliza en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de experiencia con la administración de Irbesartán en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal: en un análisis realizado en un estudio que incluyó pacientes con enfermedad renal avanzada, se observó que el efecto de irbesartán sobre los eventos renales y cardiovasculares no fue uniforme entre los subgrupos analizados. En particular fue menos favorable en mujeres y en sujetos que no eran de raza blanca.

Hipercalemia: como con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, durante el tratamiento con Irbesartán, puede producirse hipercalemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debida a nefropatía diabética y/o insuficiencia cardíaca. En pacientes de riesgo se recomienda un control estrecho del potasio sérico.

Litio: no se recomienda la combinación de litio y Irbesartán.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes que sufren de estenosis valvular aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primaria: los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden al tratamiento con los medicamentos antihipertensivos que actúan por

inhibición del sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda la utilización de Irbesartán.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

Interacción con otros medicamentos

Basado en datos in vitro, no se espera que ocurra ninguna interacción con medicamentos cuyo metabolismo depende de isoenzimas del citocromo P450, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP286, CYP206, CYP2E1 o CYP3A4. Irbesartán es metabolizado principalmente por la CYP2C9, sin embargo, durante estudios de interacción clínica, cuando irbesartán se administró junto con wariarina (un fármaco metabolizado por la CYP2C9), no se observó ninguna interacción farmacodinámica significativa. Irbesartán no afecta la farmacocinética de la digoxina o la simvastatina. Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no son afectados por la coadministración con nifedipino o hidroclorotiazida.

La combinación de Irbesartán con otros medicamentos que contienen aliskiren está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o daño renal moderado a severo (tasa de filtración glomerular- TFG<60ml/min/1,73m²) y no es recomendada en otros pacientes.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): El uso de Irbesartán en combinación con los IECA está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética y no está recomendado en otros pacientes.

Basado en la experiencia con el uso de otros fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina, el uso concomitante con irbesartán de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, u otros medicamentos que pueden incrementar la calernia, pueden producir un aumento de los niveles séricos de potasio, algunas veces severo y requiere un control cuidadoso del potasio sérico.

En pacientes mayores, con depleción de volumen (incluyendo aquellos en tratamiento con medicamentos diuréticos), o con compromiso de la función renal, la coadministración de AINES, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, con antagonistas de los receptores de angiotensina II como irbesartán, puede resultar en deterioro de la función renal y posible falla renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. En pacientes que reciben irbesartán y AINES se debe monitorizar la función renal de manera periódica. El efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II como irbesartán, puede verse atenuado por los AINES, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2.

Litio: con el uso concomitante con irbesartan, se ha reportado incremento en las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio. Se deben monitorear los niveles de litio en pacientes que reciben irbesartán y litio.

Embarazo y lactancia

Embarazo: Cuando el embarazo es detectado, Irbesartán debe ser suspendido lo más pronto posible (ver: Advertencias y Precauciones: Morbilidad y Mortalidad Fetal/Neonatal)

Lactancia: El irbesartán es excretado en la leche de ratas lactantes. No se conoce si el irbesartán o sus metabolitos son excretados en la leche humana, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de Irbesartán en la terapia de la madre y el riesgo potencial para el bebé.

Conducir un vehículo o realizar otras tareas peligrosas: No se ha estudiado el efecto de irbesartán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero basándose en sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que irbesartán altere esta capacidad. Al conducir o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que durante el tratamiento de la hipertensión pueden aparecer mareo o fatiga.

Reacciones adversas:

Experiencia clínica:

La seguridad de Irbesartán ha sido evaluada en aproximadamente 5000 sujetos en estudios clínicos, incluyendo 1300 pacientes hipertensos tratados por más de 6 meses y más de 400 pacientes tratados por un año o más. Los eventos adversos de los pacientes en tratamiento con Irbesartán fueron generalmente leves y transitorios, sin relación con la dosis. La incidencia de eventos adversos no se relacionó con la edad, género o raza.

En estudios comparativos con placebo, incluyendo 1965 pacientes tratados con irbesartán (duración usual a 3 meses), la suspensión del tratamiento por algún evento adverso clínico o de laboratorio fue 3,3% para pacientes tratados con irbesartán y 4,5% para pacientes tratados con placebo ($p=0,029$).

Los eventos adversos clínicos probablemente o posiblemente relacionados, o con una relación incierta con la terapia que se presentaron en al menos 1 % de los pacientes tratados con irbesartán o placebo, se muestran en la siguiente tabla.

Experiencias* clínicas adversas en estudios de hipertensión controlados con placebo

Sistema / Evento	Incidencia atribuida a la terapia porcentaje (%) de los pacientes	
	Irbesartan n=1965	Placebo n=641
General	2,4	2,0
Fatiga		
Cardiovascular	0,9	1,4
Edema		
Gastrointestinal	1,1	0,3

Nausea/Vomito		
Sistema nervioso		
Mareo	3,8	3,6
Dolor de cabeza	6,1	7,8

* No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento de Irbesartán y placebo.

Otros eventos clínicos probablemente o posiblemente relacionados, o de relación incierta a la terapia, ocurren con una frecuencia de 0,5% a <1 % y a una incidencia similar o levemente aumentada en pacientes tratados con Irbesartán comparados con tratamiento con placebo, incluyen: dolor torácico, tos, diarrea, dispepsia/acidez, mareos(ortostático), disfunción sexual y taquicardia. Ninguno de los eventos fue diferente, estadísticamente, entre los pacientes tratados con Irbesartán y los pacientes tratados con placebo.

Sobredosis

Signos y síntomas

La experiencia en adultos expuestos a dosis de hasta 900mg/día durante 8 semanas no reveló toxicidad. No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosificación con Irbesartán.

Manejo: El paciente debe ser estrechamente vigilado y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas sugeridas incluyen inducción de la emesis y/o lavado gástrico. El Irbesartán no se elimina del cuerpo por hemodiálisis.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

La reducción máxima de la presión arterial se alcanza transcurrida 3-6 horas tras la administración y el efecto reductor de la presión arterial se mantiene durante al menos 24 horas. Con una dosis única diaria de 150 mg se obtiene el mismo valle y la misma respuesta media durante 24 horas, que con esta dosis total dividida en dos tomas.

El efecto reductor de irbesartán sobre la presión arterial es evidente luego de la primera dosis del medicamento y es substancialmente presente a la 1-2 semana de tratamiento, logrando un efecto máximo a las 4-6 semanas. En estudios de seguimiento a largo plazo, el efecto de irbesartán se mantuvo durante un año.

La dosis diaria de hasta 900mg produjo una reducción dosis-dependiente de la presión arterial. Dosis diarias de 150-300 mg disminuyen la presión arterial en posición supina o sentado durante el período valle (P. ej., 24 horas tras la dosificación) en un promedio de 8-13/5-8mmHg (sistólica l diastólica) más que las observadas con placebo. Durante el período valle, la reducción de la presión arterial fue del 60-70% de los picos diastólico y sistólico

correspondientes. Los efectos óptimos sobre la presión arterial durante 24 horas son alcanzados con una dosis diaria.

La magnitud de la reducción de la presión arterial en posiciones de bipedestación y supino es similar. Los efectos ortostáticos son infrecuentes, pero tal y como sucede con los inhibidores de la ECA, son esperables en pacientes con depleción de sodio y/o de volumen.

Los efectos reductores de irbesartán y los diuréticos tipo tiazida sobre la presión arterial son aditivos. En pacientes que no se controlan adecuadamente con irbesartán en monoterapia, la adición de una dosis baja de hidroclorotiazida (12,5 mg) al irbesartan una vez al día, producen un efecto superior al placebo de 7-10/3-6 mmHg (sistólica / diastólica), durante el período valle.

La efectividad de Irbesartán no se modifica por la edad o el sexo. Como sucede con otros medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, los pacientes hipertensos de raza negra tienen una respuesta a la monoterapia con irbesartán notablemente inferior. Cuando irbesartán se administra concomitantemente con una dosis baja de hidroclorotiazida (ej.: 12,5mg al día), la respuesta antihipertensiva de los pacientes de raza negra se aproxima a los de raza blanca.

Tras la interrupción de la terapia, la presión arterial retorna gradualmente a sus valores basales. No se ha observado hipertensión de rebote.

Mecanismo de acción

Irbesartán es un antagonista específico de los receptores para angiotensina II (subtipo AT1). La angiotensina II es un componente importante del sistema renina-angiotensina y está involucrada en la fisiopatología de la hipertensión y la homeostasis del sodio. Irbesartán no requiere activación metabólica para su actividad.

Irbesartán bloquea los potentes efectos vasoconstrictores y de secreción de aldosterona de la angiotensina II, mediante antagonismo selectivo de los receptores de angiotensina II (AT1), localizados en las células musculares lisas vasculares y la corteza suprarrenal. No tiene actividad agonista en los receptores AT1 y una mucha mayor afinidad (más de 8500-veces) para los receptores AT1 que para los AT2 (un receptor que no se ha visto asociado con la homeostasis cardiovascular).

Irbesartán no inhibe las enzimas implicadas en el sistema de renina-angiotensina (es decir, renina, enzima convertidora de angiotensina ECA) o afecta otros receptores hormonales o canales de iones implicados en la regulación cardiovascular de la presión y homeostasis del sodio. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT1) por irbesartán produce incrementos de los niveles plasmáticos de renina y de angiotensina-II y disminución en la concentración plasmática de aldosterona debida a la interrupción de la retroalimentación al interior del sistema renina-angiotensina-aldosterona, sin

embargo, los niveles séricos de potasio no son afectados significativamente (aumento media de $<0,1$ mEq/L) a las dosis recomendadas. Irbesartán no tiene los efectos notables, las concentraciones séricas de triglicéridos, colesterol o glucosa. No hay efecto en el ácido úrico sérico, ni la excreción urinaria de ácido úrico.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Irbesartán es un agente activo oralmente y no requiere biotransformación para su actividad. Tras la administración oral, irbesartán se absorbe rápida y completamente. La biodisponibilidad oral absoluta de irbesartán es de 60-80%. La ingesta concomitante de alimentos no modifica la biodisponibilidad de irbesartán. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan 1,5 - 2 horas luego de su administración oral.

Distribución

La fijación a las proteínas plasmáticas de irbesartán es aproximadamente del 96%, y tiene una fijación despreciable a los componentes celulares de la sangre. El volumen de distribución es de 53-93 litros.

Metabolismo

Tras la administración oral o intravenosa de irbesartán marcado con ^{14}C , el 80-85% de la radioactividad plasmática circulante se atribuye a irbesartán inalterado. El irbesartán se metaboliza en el hígado por la vía de glucuronidación y oxidación. El principal metabolito circulante es el irbesartá glucurónido (aproximadamente el 6%). Irbesartán se oxida principalmente por el citocromo P450 isoenzima CYP2C9; la isoenzima CYP3A4 tiene un efecto despreciable. No es metabolizado por, ni induce substancialmente o inhibe la mayoría de las isoenzimas asociadas con el metabolismo de los medicamentos (es decir, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, o CYP2E1). El irbesartán no induce, ni inhibe la isoenzima CYP3A4.

Eliminación

Irbesartán y sus metabolitos son excretados a través de las vías biliar y renal. Cerca de 20% de la radioactividad administrada luego de una dosis oral o intravenosa de irbesartán marcado con ^{14}C se recupera en la orina y el resto por las heces. Menos del 2% de la dosis es excretada en orina como Irbesartán inalterado.

La vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) del irbesartán es de 11-15 horas. La depuración corporal total de irbesartán administrado intravenosamente es 157-176 ml/min, de los cuales 3,0-3,5 ml/min corresponden a la depuración renal. Irbesartán presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéuticas. La concentración plasmática en estado estacionario se alcanza a los 3 días de iniciar una dosificación de dosis única diaria.

Después de la administración de dosis únicas diarias repetidas, se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (<20%).

Poblaciones especiales

Género

En sujetos hipertensos de ambos sexos, se observó en mujeres concentraciones plasmáticas de irbesartán más altas (11-44%) que, en hombres, aunque, después de múltiples dosis, los hombres y las mujeres no mostraron diferencias en la vida media de eliminación o acumulación. No se han observado diferencias clínicas por género.

Ancianos

En ancianos (hombres y mujeres) normotensos (65-80 años de edad) con función renal y hepática normal, los valores de ABC y C_{max} de irbesartán fueron aproximadamente 20-50% mayores a los observados en los pacientes jóvenes (18-40 años). Referente a la edad, la vida media de eliminación es comparable. No se observaron diferencias significativas en el efecto clínico relacionadas con la edad.

Alteraciones de la función hepática

En pacientes con insuficiencia hepática por cirrosis leve a moderada, los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modificaron significativamente.

Alteraciones de la función renal

En pacientes con alteraciones de la función renal (independiente del grado) y pacientes en hemodiálisis, los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modificaron significativamente. Irbesartán no es removido por hemodiálisis.

Raza

En sujetos normotensos de raza blanca y negra, los valores ABC y $t_{1/2}$ de irbesartán son aproximadamente 20-25% mayores en negros que en blancos; las concentraciones plasmáticas pico (C_{max}) de irbesartán son en esencia equivalentes.

SEGURIDAD NO CLÍNICA

Carcinogenicidad

No se observó evidencia de carcinogenicidad cuando irbesartán fue administrado en dosis de hasta 500/1000 mg/kg/día (machos/hembras, respectivamente) en ratas y 1000 mg/kg/día a ratones durante 2 años. Estas dosis proporcionaron exposiciones sistémicas de 4-25 veces (ratas) y 4-6 veces (ratones) las exposiciones en los humanos, que reciben 300 mg diarios.

Mutagenicidad

Irbesartán no fue mutagénico en un grupo de pruebas invitro (prueba microbiana Ames, la prueba de la reparación de ADN de hepatocito de rata, la prueba V79 mammalian-cell forward gene-mutation assay). Irbesartán fue negativo en varias pruebas para la inducción de aberraciones cromosómicas (in vitro - la prueba de linfocito humano in vivo - estudio de micronúcleo de ratón).

Teratogenicidad

En dosis de 50 mg/kg/día y mayores, efectos transitorios (aumentó en la cavitación pélvico-renal, hidroureteroedema subcutáneo) fueron observados en fetos de rata, que se resolvieron luego del nacimiento. En conejos en dosis de 30 mg/kg/día, se registraron mortalidad materna, abortos y la resorción fetal temprana. Ningún efecto teratogénico fue observado en ratas ni en conejos.

Alteración de la fertilidad

La fertilidad y el desempeño reproductor no fueron afectados en estudios de ratas macho y hembra aún en dosis orales de irbesartán de causar alguna toxicidad paternal (hasta 650 mg/kg/día). Ningún efecto significativo en el número de cuerpos lúteos, injertos, o fetos vivos fueron observados. Irbesartán no afectó supervivencia, el desarrollo, ni la reproducción de la descendencia.

DATOS FARMACÉUTICOS

Conservación de almacenamiento:

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C

Instrucciones para el uso y manipulación

Producto de uso delicado, adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

Presentaciones

Muestra medica: Estuche por 2 tabletas recubiertas.

Presentaciones comerciales: Estuche por 14, 28 y 30 tabletas recubiertas.

REFERENCIAS

-Ministerio de Salud de Costa Rica. Disponible <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/prescripcion-de-productos-de-referencia?id=408>