

**Ref.: RF650564/15**                      **Reg. I.S.P. N° B-2527/15**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLEOCRIS LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**  
**15 U**

---

**Folleto de información al Profesional**

**Bleocris**  
**Liofilizado para solución inyectable**  
**15 U con Solvente**

**COMPOSICION DEL PRODUCTO:**

Cada frasco ampolla con polvo liofilizado contiene:  
Bleomicina sulfato            15 U

**CLASIFICACION TERAPEUTICA:**

Antineoplásico

Código ATC: L01DC01

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA:**

Pese a que se desconoce el exacto mecanismo de acción de la bleomicina, la evidencia disponible parecería indicar que el modo principal de acción es la inhibición de la síntesis del ADN con alguna evidencia de menos inhibición de la síntesis del ARN y de la proteína. En los ratones, las concentraciones altas de bleomicina se encuentran en la piel, pulmones, riñones, peritoneo y en el sistema linfático. Se descubrió que las células tumorales de la piel y pulmones tienen concentraciones altas de bleomicina en comparación con las concentraciones bajas que se encuentran en el tejido hematopoyético. Las concentraciones bajas de bleomicina que se encontraron en la médula ósea pueden estar relacionadas con los niveles altos de las enzimas degradativas de la bleomicina que se encontraron en ese tejido. En los pacientes con la función renal normal, el 60% a 70% de la dosis administrada se recupera en la orina como bleomicina activa. En los pacientes con una depuración de la creatinina de > 35 mL por minuto, la vida media de eliminación terminal sérica o plasmática de la bleomicina es, aproximadamente de 115 minutos. En los pacientes con una depuración de la

**Ref.: RF650564/15** **Reg. I.S.P. N° B-2527/15**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLEOCRIS LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**  
**15 U**

---

creatinina de < 35 mL por minuto, la vida media de eliminación terminal sérica o plasmática aumenta exponencialmente a medida que la depuración de la creatinina disminuye. Se informó que los pacientes con disfunción renal moderadamente grave excretaron menos del 20% de la dosis en la orina. Este resultado sugeriría que la disfunción renal grave podría causar una acumulación de la droga en la sangre. No se dispone de información acerca de la proporcionalidad de la dosis de bleomicina. Cuando se la administra intrapleuralmente para el tratamiento de la efusión pleural maligna, la bleomicina actúa como un agente as a sclerosing. Luego de una administración intrapleural a un número limitado de pacientes (n=4), las concentraciones plasmáticas resultantes de bleomicina sugieren una absorción sistémica de aproximadamente 45%. La seguridad y eficacia de la bleomicina 60U y tetraciclina (1 g), como tratamiento para la efusión pleural maligna, se evaluaron en un ensayo randomizado multicéntrico. Se buscó que los pacientes tuvieran efusión pleural citológicamente positiva, buen estado de rendimiento (0, 1, 2), re expansión de los pulmones luego de toracotomía por tubo con índices de drenaje de 100 mL/24 hr o menos, que no sea previo al tratamiento intrapleural, o previo a tratamiento sistémico con bleomicina, irradiación de pecho y sin cambios recientes en el tratamiento sistémico. La supervivencia general no fue diferente entre los grupos de bleomicina 60U (n=44) y tetraciclina (n=41). De los pacientes evaluados dentro de los 30 días de la instilación, el índice de recurrencia fue 36% (10/28) con bleomicina y 67% (18/27) con tetraciclina (p=0.023). La toxicidad fue similar entre los grupos.

#### **INDICACIONES Y USOS:**

La bleomicina debe ser considerada como un tratamiento paliativo. Ha demostrado ser útil en el tratamiento de las siguientes neoplasias, ya sea como único agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos apropiados.

Carcinoma de células escamosas: Cabeza y cuello (incluyendo boca, lengua, amígdalas, nasofaringe, oro faringe, labios, mucosa bucal, gingiva, epiglotis, piel, laringe), pene, cuello del útero y vulva. La respuesta a la bleomicina es más pobre en aquellos pacientes con irradiación previa en la cabeza y en el cuello.

Linfomas: Enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin.

**Ref.: RF650564/15** **Reg. I.S.P. N° B-2527/15**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLEOCRIS LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**  
**15 U**

---

Carcinoma testicular: Células embrionales, coriocarcinoma y teratocarcinoma.

Derrame pleural maligno: la bleomicina es efectiva como agente esclerosante en el derrame pleural maligno y para la recurrencia del derrame pleural maligno.

**CONTRAINDICACIONES:**

Bleomicina está contraindicado en pacientes que hayan demostrado una reacción de hipersensibilidad o idiosincrásica a la droga.

**REACCIONES ADVERSAS:**

Pulmonar: Potencialmente, esta es la reacción adversa más grave que ocurre en aproximadamente 10% de los pacientes bajo tratamiento. La presentación es más frecuente es neumonitis, que ocasionalmente se convierte en fibrosis pulmonar. Aproximadamente 1% de los pacientes bajo tratamiento murieron de fibrosis pulmonar. La toxicidad pulmonar está relacionada tanto con la edad como a la dosis, y es más común en los pacientes mayores de 70 años y en aquellos que reciben más de 400 unidades como dosis totales. Esta toxicidad, sin embargo, es imprevisible y se observó de vez en cuando en pacientes jóvenes que recibieron dosis bajas. Algunos informes publicados han sugerido que el riesgo de toxicidad pulmonar puede aumentar cuando la bleomicina se administra en combinación con G-CSF (filgastrim) u otras citoquinas. Sin embargo, los estudios aleatorios clínicos que se completaron hasta el momento no han manifestado un aumento en el riesgo de complicaciones pulmonares en pacientes bajo tratamiento con bleomicina y G-CSF. A causa de la falta de especificidad del síndrome clínico, la identificación de los pacientes con toxicidad pulmonar debido a la administración con bleomicina (Sulfato de Bleomicina para inyectables, según USP) ha sido sumamente difícil. El primer síntoma relacionado con toxicidad pulmonar por el uso de bleomicina es disnea. El signo más temprano son estertores finos. En términos de radiografía, la neumonitis inducida por el uso de bleomicina normalmente produce opacidades irregulares no específicas

**Ref.: RF650564/15**                      **Reg. I.S.P. N° B-2527/15**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLEOCRIS LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**  
**15 U**

---

normalmente de los campos pulmonares inferiores. Los cambios más comunes en los tests de la función pulmonar son una disminución en el volumen total del pulmón y una disminución en la capacidad vital. Sin embargo, estos cambios no predicen el desarrollo de fibrosis pulmonar. Los cambios en el tejido microscópico por la toxicidad con bleomicina incluyen metaplasia bronquiolar escamosa, macrófagos reactivos, células atípicas epiteliales alveolares, edema fibrinoso y fibrosis intersticial.

La etapa aguda puede incluir cambios capilares y exudación fibrinosa posterior en los alvéolos que produce un cambio similar a la formación de la membrana hialina y que progresa a una fibrosis intersticial difusa que semeja el síndrome de HammanRich. Estos hallazgos microscópicos no son específicos; por ejemplo, se observan cambios similares en la neumonitis de radiación y neumonitis neumocística. Para monitorear el comienzo de la toxicidad pulmonar, los roentgenogramas de pecho deberán realizarse de 1 a 2 semanas. Si se notan cambios pulmonares, el tratamiento deberá discontinuarse hasta que se pueda determinar si estos están relacionados con la droga. Los estudios recientes han sugerido que la medida secuencial de la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (DLco) durante el tratamiento con bleomicina puede ser un indicador de toxicidad subclínica pulmonar. Se recomienda monitorear el DLco mensualmente si se lo va a utilizar para detectar las toxicidades pulmonares; por lo tanto, la droga deberá discontinuarse cuando el DLco cae a niveles menores de 30% a 35% del valor pretratamiento.

Debido a que la sensibilización del tejido pulmonar a la bleomicina, los pacientes que hayan recibido bleomicina corren un mayor riesgo de desarrollar toxicidad pulmonar cuando se administra oxígeno en cirugías. Si bien las exposiciones largas a concentraciones muy altas de oxígeno es una causa conocida de daño pulmonar, después de la administración de bleomicina, puede haber daño pulmonar con las concentraciones más bajas que, normalmente, se las considera seguras. Las medidas preventivas que se sugieren son:

1. Mantenga la FI O<sub>2</sub> en concentraciones que se aproximen al aire ambiente (25%) durante cirugía y el período postoperación.
2. Monitoree con cuidado el reemplazo de fluidos, enfocándose más en la administración coloidal que en la cristaloide. Se informó en pocas oportunidades el comienzo repentino del síndrome de dolor de pecho agudo, que sugiere pleuropericarditis, durante las

**Ref.: RF650564/15** **Reg. I.S.P. N° B-2527/15**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLEOCRIS LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**  
**15 U**

---

infusiones con bleomicina. Pese a que cada paciente debe ser evaluado individualmente, no parece que los tratamientos con bleomicina estén contraindicados. Únicamente en escasas oportunidades se han informado eventos adversos pulmonares, que pueden estar relacionados con la administración intrapleural de bleomicina.

Reacciones Idiosincrásicas: En aproximadamente 1% de los pacientes con linfoma bajo tratamiento con bleomicina, una reacción idiosincrásica, similar a la anafilaxis clínica ha sido reportada. La reacción puede ser inmediata o puede demorarse por varias horas y normalmente ocurre después de la primera o segunda dosis. Los síntomas son hipotensión, confusión mental, fiebre, escalofríos y sibilancia. El tratamiento es sintomático e incluye expansión del volumen, agentes pre sores, antihistaminas y corticosteroides.

Integumento y membranas mucosas: Estos son los efectos adversos más frecuentes, que se informan en aproximadamente el 50% de los pacientes bajo tratamiento, e incluyen eritema, rash, estrías, formación de vesículas, hiperpigmentación y debilitación de la piel. También se han informado hiperqueratosis, cambios en las uñas, alopecia, prurito y estomatitis. Debido a estas toxicidades, fue necesario discontinuar el tratamiento con bleomicina en 2% de los pacientes tratados. La toxicidad de la piel es, relativamente, una manifestación tardía que se desarrolla, normalmente, en la 2da y 3ra semana del tratamiento después de que 150 a 200 unidades de bleomicina hayan sido administradas y parece estar relacionado con la dosis acumulativa.

Ocasionalmente, la administración intrapleural de bleomicina se la relacionó con el dolor local. Se informaron muy pocos casos de hipotensión que posiblemente haya necesitado tratamiento sintomático. Se informaron muy pocos casos de muerte relacionadas con pleurodesis debido al uso de bleomicina en estos pacientes muy enfermos.

Otros: Se informaron con muy poca frecuencia toxicidades vasculares coincidentes con el uso de bleomicina en combinación con otros agentes antineoplásicos. Los eventos son clínicamente heterogéneos y pueden incluir infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, microangiopatía trombótica (HUS) o arteritis cerebral. Se han propuesto varios mecanismos para estas complicaciones vasculares. También se encuentran informes del

**Ref.: RF650564/15** **Reg. I.S.P. N° B-2527/15**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLEOCRIS LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**  
**15 U**

---

fenómeno de Raynaud que se da en pacientes bajo tratamiento con bleomicina en combinación con vinblastina con o sin cisplatino o, en pocos casos, con bleomicina como único agente. Actualmente se desconoce si la causa del fenómeno de Raynaud en estos casos es la enfermedad, el compromiso vascular subyacente, bleomicina, vinblastina, hipomagnesemia, o una combinación de cualquiera de estos factores.

Fiebre, escalofríos y vómitos fueron efectos adversos que se informaron con frecuencia. La anorexia y la pérdida de peso son comunes y pueden continuar luego de haber terminado esta medicación. Dolor en el lugar del tumor, flebitis y otras reacciones locales se informaron muy pocas veces. También se informó malestar general como parte de la vigilancia postmarketing.

**ADVERTENCIAS:**

Se deberá observar con cuidado y con frecuencia a los pacientes que reciban Bleomicina durante y después del tratamiento. Esta droga deberá usarse con extremo cuidado en los pacientes con daño significativo de la función renal o con la función pulmonar comprometida. Las toxicidades pulmonares ocurren en un 10% de los pacientes tratados. En aproximadamente 1%, la neumonitis no específica inducida por bleomicina progresa y se convierte en fibrosis pulmonar y muerte. Aunque esto se relacione con la edad y la dosis, la toxicidad no se puede predecir. Se recomiendan roentgenogramas frecuentes. Se informó una reacción idiosincrática grave (similar a anafilaxis) que consiste en hipotensión, confusión mental, fiebre, escalofríos y sibilancia en aproximadamente 1% de los pacientes con linfoma bajo tratamiento con bleomicina. Debido a que estas reacciones normalmente ocurren después de la primera o segunda dosis, el monitoreo cuidadoso es esencial después de estas dosis. Infrecuentemente se informó toxicidad renal o hepática, que empiezan como una deterioración en los tests de las funciones renales o hepáticas. Sin embargo, estos tests de toxicidades pueden ocurrir, en cualquier momento luego de haber iniciado el tratamiento. Durante el embarazo, dentro de la Categoría D, la bleomicina puede causar daño fetal cuando se lo administra en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que es teratogénico en ratas. La administración de dosis intraperitoneales de 5 mg/kg/día en

**Ref.: RF650564/15**                      **Reg. I.S.P. N° B-2527/15**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLEOCRIS LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**  
**15 U**

---

ratas (alrededor de 1.6 veces la dosis humana recomendada en una base de unidad/m<sup>2</sup>) en los días 615 de la gestación causó malformaciones esqueléticas, hidroureter y acortó la arteria branquiocefálica. La bleomicina es abortiva pero no teratogénico en conejos, con dosis IV de 1.2 mg/kg/día (alrededor de 2.4 veces la dosis humana recomendada en una base de unidad/m<sup>2</sup>) administradas en los días de gestación 618. No se realizaron estudios en mujeres embarazadas. Si la bleomicina se usara durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada mientras recibe esta droga, se le deberá avisar acerca del peligro potencial al feto. Se deberá avisar a las mujeres con potencial de quedar embarazadas que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con bleomicina.

Se recomienda que bleomicina se administre bajo la supervisión de un médico calificado experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos para tratar el cáncer. Es posible manejar adecuadamente el tratamiento y sus complicaciones solamente cuando ya se dispone de un diagnóstico e instalaciones adecuados para el tratamiento. La fibrosis pulmonar es la toxicidad más grave asociada con la bleomicina. La presentación más frecuente es neumonitis, la cual ocasionalmente progresa y se convierte en fibrosis pulmonar. Esta ocurrencia es mayor en los pacientes ancianos y en aquellos que reciben una dosis total mayor a 400 unidades, pero se observó la toxicidad pulmonar en pacientes jóvenes y en aquellos tratados con dosis bajas. Se informó una reacción idiosincrática grave que consistió en hipotensión, confusión mental, fiebre, escalofríos y sibilantes en aproximadamente 1% de los pacientes con linfoma bajo tratamiento con bleomicina.

**PRECAUCIONES:**

La depuración general de la bleomicina puede reducirse en los pacientes con la función renal dañada. No se han establecido pautas para los ajustes de dosis, pero la bleomicina deberá utilizarse con extremo cuidado en pacientes con daño renal significativo. Carcinogénesis, Mutagénesis y daño en la Fertilidad. Se desconoce el potencial carcinogénico de la bleomicina en humanos. Un estudio en ratas macho del tipo F344 demostró un aumento en la incidencia

**Ref.: RF650564/15** **Reg. I.S.P. N° B-2527/15**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLEOCRIS LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**  
**15 U**

---

de hiperplasia nodular luego de carcinogénesis de pulmón por nitrosaminas, seguido del tratamiento con bleomicina. En otro estudio donde se administró la droga en ratas por inyección subcutánea de 0.35 mg/kg semanalmente (3.82 unida des/m<sup>2</sup> semanalmente o alrededor de 30% en la dosis humana recomendada), los hallazgos luego de la necropsia incluyeron fibrosarcomas en el sitio de la inyección relacionados con la dosis, como así también varios tumores renales. La bleomicina demostró ser mutagénica tanto in vitro como in vivo. No se han estudiado los efectos de la bleomicina sobre la fertilidad.

Embarazo - Embarazo Categoría D: (ver ADVERTENCIAS: Uso en el Embarazo) Madres en etapa de lactancia Se desconoce si la droga se excreta en la leche humana. Debido al hecho de que muchas drogas se excretan en la leche humana y debido al potencial de padecer varias reacciones graves en los niños lactantes, se recomienda que las mujeres bajo tratamiento con bleomicina discontinúen la lactancia.

Uso en pacientes pediátricos: No se ha establecido la seguridad y efectividad de la bleomicina en los pacientes pediátricos.

**SOBREDOSIFICACION:**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

No se dispone de información.

**POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

Dada la posibilidad de una reacción anafilactóidea, los pacientes con linfoma deberán tratarse con 2 unidades o menos durante las dos primeras dosis. Si no ocurre alguna reacción aguda, puede seguirse el programa de dosis regular. Se recomienda el siguiente programa de dosis: carcinoma de células escamosas, linfoma no Hodgkin, carcinoma testicular: 0.25 a 0. 50 unidades/kg (10 a 20



**Ref.: RF650564/15**                      **Reg. I.S.P. N° B-2527/15**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLEOCRIS LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**  
**15 U**

---

unidades/m<sup>2</sup>) administradas por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea semanalmente o dos veces por semana. Enfermedad de Hodgkin's: 0.25 a 0.50 unidades/kg (10 a 20 unidades/m<sup>2</sup>) administradas por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea semanalmente o dos veces por semana. Después del 50% de la respuesta, deberá administrarse una dosis de mantenimiento de 1 unidad diaria o 5 unidades por semana por vía intravenosa o intramuscular. La toxicidad pulmonar de la bleomicina aparece estar relacionada con la dosis con un llamativo aumento cuando la dosis total es mayor que 400 unidades. Las dosis totales mayores de 400 unidades deben administrarse con mucha precaución.

Nota: Cuando se utiliza bleomicina en combinación con otros agentes antineoplásicos, las toxicidades pulmonares pueden ocurrir con las dosis más bajas.

La mejoría de la enfermedad de Hodgkin y los tumores testiculares es rápida y se nota dentro de las 2 semanas. Si no se observan mejorías al término de ese lapso, ya no es posible una mejoría.

Los cánceres de células escamosas responden de manera más lenta y a veces necesitan hasta 3 semanas antes de que se evidencie alguna mejoría.

Efusión Pleural Maligna: 60 unidades administradas como inyección intrapleural en bolo de dosis única.

#### Administración

Bleomicina puede administrarse por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea o intrapleural.

Intramuscular o Subcutánea: Los viales de 15 unidades de Bleomicina deben reconstituirse con 1 a 5 mL de Agua Estéril para Inyección, 0.9% de Cloruro de Sodio para Inyección, o Agua Estéril Bacteriostática para Inyección.

Intravenoso: Los contenidos de los viales de 15 unidades deben disolverse en 5 mL de 0.9% Cloruro de Sodio para Inyección, USP y se deben administrar despacio a lo largo de un período de 10 minutos.

Intrapleural: Las 60 unidades de bleomicina se disuelven en 50-100 mL de 0.9% Cloruro de Sodio para Inyección y se administran a través de un tubo de toracostomía después de haber hecho el drenaje del exceso de líquido pleural y la confirmación de la expansión completa del pulmón. La literatura sugiere que una pleurodesis exitosa depende, en parte, de un drenaje completo del líquido pleural y el restablecimiento de la presión negativa intrapleural antes

**Ref.: RF650564/15** **Reg. I.S.P. N° B-2527/15**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLEOCRIS LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**  
**15 U**

---

de la instilación de un agente esclerosante. Por lo tanto, la cantidad de drenaje del tubo del pecho debe ser lo más mínima posible antes de la instilación de bleomicina. Pese a que no se disponga de una evidencia concluyente que apoye esta disputa, en términos generales se acepta que el tubo de drenaje de pecho sea menor a 100 mL dentro de un período de 24 horas antes de la esclerosis.

Sin embargo, la instilación de bleomicina puede ser adecuada cuando el drenaje es dentro de los 100 a 300 mL dentro de las condiciones clínicas que requieran tratamiento de esclerosis. El tubo de toracostomía se agarra con abrazadera después de la instilación con bleomicina. El paciente se mueve de una posición dorsal hacia una posición lateral derecha e izquierda varias veces durante las cuatro siguientes horas. Luego se quita la abrazadera y se reestablece la succión. La situación clínica indica la cantidad de tiempo que permanece el tubo en el pecho luego de la esclerosis.

Generalmente, no se requiere la inyección intrapleural de las anestésicas tópicas o la analgesia sistémica narcótica. Los productos de drogas parenterales deben inspeccionarse visualmente por las partículas de materia y decoloración antes de la administración, siempre y cuando la solución y el recipiente así lo permitan.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal:

Las siguientes reducciones en la dosis se proponen para pacientes con clearance de creatinina menor a 50 mL/min:

Clearance de creatinina (mL/min)	Porcentaje de la dosis
50 y mayor	100
40 a 50	70
30 a 40	60
20 a 30	55
10 a 20	45
5 a 10	40

**PRESENTACIÓN:**

Estuche con frasco ampolla y solvente.

**Ref.: RF650564/15**                      **Reg. I.S.P. N° B-2527/15**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLEOCRIS LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**  
**15 U**

---

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente menor a 30°C. La solución reconstituida refrigerada entre 2°C y 8°C, es estable por 24 horas. No congelar. Desde un punto de vista microbiológico el producto se debe utilizar de forma inmediata. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de conservación antes de la utilización son responsabilidad del usuario.

**BIBLIOGRAFÍA:**

Ficha técnica de Bleomicina Mylan. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS)

- UpToDate (Pediatric drug information). [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [fecha de acceso 2 noviembre 2012]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson MICROMEDEX DRUGDEX® System. 1974-2012. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>

- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18th ed. American Pharmacists Association, editor. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010