

16. Antidotes

(เฉพาะ digoxin specific antibody)

ที่	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไข / เหตุผล
1	Digoxin-specific antibody fragments (ยากำพรั้ง)	sterile sol	ไม่เลือก เหตุผล digitalis toxicity สามารถรักษาด้วยวิธีอื่นๆ เช่น ใส่ pacemaker และรอจนกว่ายาหมดฤทธิ์ได้ และ digitalis มีผลต่อหัวใจเท่านั้น ไม่ได้มีผลร้ายแรงต่อระบบอื่น ทั้งนี้ หากต้องใช้ antidote จะมีราคาแพงมาก

Original table

ที่	ชื่อยา	รูปแบบ	สาขาพิษวิทยา	สาขาโรคหัวใจและหลอดเลือด	ED
1	Digoxin-specific antibody fragments (ยากำพรั้ง)	sterile sol	ง เงื่อนไขการสั่งใช้ : Cardiac glycoside toxicity digitalis-like เหตุผล : เป็นยาช่วยชีวิตและมีประสิทธิผลในการรักษา คำเตือนและข้อควรระวัง : ควรเฝ้าระวังการเกิด anaphylaxis	x เนื่องจากไม่มีความจำเป็นในการใช้ เนื่องจากมีทางเลือกอื่นในการรักษาที่ได้ผลอยู่แล้ว เช่น supportive care	X
			คทง.ประสานผล: ไม่เลือก เนื่องจาก digitalis toxicity สามารถรักษาด้วยวิธีอื่นๆ เช่น ใส่ pacemaker และรอจนกว่ายาหมดฤทธิ์ได้ และ digitalis มีผลต่อหัวใจเท่านั้น ไม่ได้มีผลร้ายแรงต่อระบบอื่น ทั้งนี้ หากต้องใช้ antidote จะมีราคาแพงมาก		

ส่วนที่ 1 ข้อมูลโดยสรุป

Digoxin specific antibody (Digoxin Fab) ใหม่นี้ สำหรับ digitalis toxicity ถูกพิจารณาโดยคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา 2 สาขา ได้แก่ สาขาอาชีพเวชศาสตร์และพิษวิทยา และสาขาโรคหัวใจและหลอดเลือด

พิษจาก digitalis ทำให้หัวใจเต้นช้ารุนแรง หัวใจเต้นเสียจังหวะซึ่งอาจถึงกับชีวิต⁽¹⁾ ยา digoxin Fab ถือเป็นทางเลือกแรกในการรักษาผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างจำเพาะเจาะจง^(2, 3) หรืออยู่ในภาวะเสี่ยงต่อชีวิต⁽¹⁾ อย่างไรก็ตาม หากไม่มี digoxin Fab ใช้ยันทันท่วงที สามารถใช้ atropine ได้ในเบื้องต้นเพื่อแก้ปัญหาหัวใจเต้นช้าไปก่อน⁽²⁾

ในด้านประสิทธิภาพ digoxin Fab เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา digitalis toxicity^{(2, 4, 5)(6)} ส่วนด้านความปลอดภัย การใช้ยา digoxin Fab ในการรักษา digitalis toxicity นั้น อาจเกิด congestive heart failure และ rapid ventricular response ในผู้ป่วยบางรายได้ เนื่องจาก rapid reversal of digoxin effects⁽⁴⁾ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลส่วนใหญ่กล่าวว่า Digoxin immune Fab มีความปลอดภัย^(6, 7)

ในด้านความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ ในการประชุมคณะกรรมการประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 12/2554 วันที่ 10 สิงหาคม 2554 ที่ประชุมได้ให้ความเห็นว่า digitalis toxicity สามารถรักษาด้วยวิธีอื่นๆ เช่น ใส่ pacemaker และรอจนกว่ายาหมดฤทธิ์ได้ และ digitalis มีผลต่อหัวใจเท่านั้น ไม่ได้มีผลร้ายแรงต่อระบบอื่น ทั้งนี้ หากต้องใช้ antidote จะมีราคาแพงมาก ซึ่งสำหรับกรณี digitalis พบว่ามีแนวโน้มการใช้ยาลดลง และปัจจุบันสามารถใส่ pacemaker ได้มากขึ้น

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้พิจารณาแล้วเห็นสอดคล้องกับเหตุผลตามที่ได้ประชุมในคณะกรรมการประสานผลฯ ข้างต้น จึงไม่เลือก digoxin Fab ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ อย่างไรก็ตาม ยานี้อยู่ในรายการยกเว้นค่า ซึ่งสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติเป็นผู้จัดหาและให้เบิกได้โดยไม่มีค่าใช้จ่าย

ส่วนที่ 2 แนวทางการจัดทำข้อมูล

Glucagon ถูกเสนอให้ใช้ในกรณี digitalis toxicity ซึ่งพิจารณาร่วมกันโดยคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสองสาขา ได้แก่ สาขาอาชีพเวชศาสตร์และพิษวิทยา และสาขาโรคหัวใจและหลอดเลือด ข้อมูลด้านวิชาการจัดทำโดยเรียงเรียงตาม Health Technology Assessment core model ได้แก่ ปัญหาด้านสุขภาพและแนวทางการรักษา คุณลักษณะของยาที่เสนอ ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ราคาและการประเมินความคุ้มค่า รวมไปถึงหัวข้ออื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ร่วมกับความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ ทั้งสองสาขา

ส่วนที่ 3 รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

1. ปัญหาด้านสุขภาพและวิธีการรักษาที่ใช้ในปัจจุบัน

1.1 อาการทางคลินิก

พิษจากการได้รับยา Digoxin คือ อาการหัวใจเต้นช้ารุนแรง (severe bradycardia) อาการหัวใจเต้นผิดจังหวะซึ่งอาจเป็นอันตรายต่อชีวิต (life-threatening arrhythmias) ได้แก่ ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, และ high degrees of AV nodal blockade⁽¹⁾

Digoxin and Related Cardiac Glycosides

Digoxin poisoning can cause severe bradycardia and lifethreatening arrhythmias, including ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, and high degrees of AV nodal blockade.

1.2 อุบัติการณ์เกิด

จากข้อมูลศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลรามาริบัติ ระหว่างปี พ.ศ. 2551-2553 พบว่า จำนวนผู้ป่วยโดยเฉลี่ยที่ได้รับพิษ digoxin คือ 11 รายต่อปี

1.3 แนวทางการรักษา

ข้อมูลจากแนวทางการรักษาแหล่งต่างๆ แนะนำให้ใช้ digoxin Fab⁽⁵⁾ ในกรณีที่ต้องการการรักษาที่จำเพาะ^(2,3) หรืออยู่ในภาวะเสี่ยงต่อชีวิต⁽¹⁾ หากไม่มี digoxin Fab ใช้อย่างทันท่วงที สามารถใช้ atropine ในเบื้องต้นเพื่อแก้ปัญหาหัวใจเต้นช้าไปก่อนได้⁽²⁾

ตารางที่ 1 สรุปแนวทางการรักษาจากแนวเวชปฏิบัติ หรือฐานข้อมูลในต่างประเทศ

No.	แหล่งข้อมูล	แนวทางการรักษา
1	Uptodate 19.2 ⁽²⁾	<ul style="list-style-type: none">Any patient with clinically significant manifestations of digitalis poisoning should be treated with digoxin-specific antibody (Fab) fragments. Significant findings include:Life-threatening arrhythmia (eg, ventricular tachycardia; ventricular fibrillation; asystole; complete heart block; Mobitz II heart block; symptomatic bradycardia)Evidence of end-organ dysfunction (eg, renal failure, altered mental status)Hyperkalemia (serum potassium >5 to 5.5 meq/L [>5 to 5.5 mmol/L]) <p>As temporizing measures or if Fab fragments are not immediately available, bradycardia can be treated with atropine (0.5 mg IV in adults; 0.02 mg/kg IV in children, minimum dose 0.1 mg) and hypotension with IV boluses of isotonic crystalloid.</p>
2	American heart association 2010 ⁽¹⁾	There are no data to support the use of specific antidotes in the setting of cardiac arrest due to digoxin overdose. Resuscitation from cardiac arrest should follow standard BLS and ACLS algorithms, with specific antidotes used in the postcardiac arrest phase if severe cardiotoxicity is encountered. Antidigoxin Fab antibodies should be administered to patients with severe life threatening cardiac glycoside toxicity (Class I, LOE B). ³⁰⁷⁻³¹⁶

		<p>One vial of antidigoxin Fab is standardized to neutralize 0.5 mg of digoxin. Although the ideal dose is unknown, a reasonable strategy is as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● If the ingested dose of digoxin is known, administer 2 vials of Fab for every milligram of digoxin ingested. ● In cases of chronic digoxin toxicity or when the ingested dose is not known, calculate the number of vials to administer by using the following formula: serum digoxin concentration (ng/mL)weight (kg)/100. ● In critical cases in which therapy is required before a serum digoxin level can be obtained or in cases of life-threatening toxicity due to cardiac glycosides, administer empirically 10 to 20 vials. <p>Hyperkalemia is a marker of severity in acute cardiac glycoside poisoning and is associated with poor prognosis.³¹⁷ <u>Antidigoxin Fab may be administered empirically to patients with acute poisoning from digoxin or related cardiac glycosides whose serum potassium level exceeds 5.0 mEq/L.</u></p>
3	European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 ⁽³⁾	<p><u>Standard resuscitation measures and specific antidote therapy with digoxin-specific antibody fragments should be used if there are arrhythmias associated with haemodynamic instability.</u>¹⁵⁰⁻¹⁶³</p> <p>Antibody-specific therapy may also be effective in poisoning from plants as well as Chinese herbal medications containing digitalis glycosides.^{150,164,165} Digoxin-specific antibody fragments interfere with digoxin immunoassay measurements and can lead to overestimation of plasma digoxin concentrations.</p>
4	Management of cardiac arrest following poisoning : Emergency Medicine Australasia 2011 ⁽⁵⁾	<p><u>The effectiveness of digoxin-specific Fab antibody fragments in the treatment of digoxin and plant cardiac glycoside (e.g. oleander) toxicity is well established.</u>^{36,37} Digoxin Fab can also be administered in cardiac arrest from cardiac glycoside poisoning and has resulted in return of spontaneous circulation in this setting.³⁸ In cardiac arrest secondary to digitoxicity, digoxin antibody fragments should be administered as a bolus of 2-10 vials (each vial being 38 mg) intravenously over 30 min.</p>

2. คุณลักษณะของยาที่เสนอ

ปัจจุบันยังไม่มีกรขึ้นทะเบียนตำรับยา Digoxin specific antibody ในประเทศไทย จากการสืบค้นยาราคา ประมาณ 30,000 บาท/vial (40 mg)

หมายเหตุ ปัจจุบันยา Digoxin specific antibody เป็นยากำพร้า ในข้อบ่งใช้ Digoxin toxicity

3. ประสิทธิภาพ

3.1 ข้อมูลจาก drug monographs

ตารางที่ 2 สรุปข้อมูลด้านประสิทธิภาพของยา digoxin specific antibody สำหรับรักษา digitalis intoxication

ฐานข้อมูล	ประสิทธิภาพ								
	Indication	FDA approval		Efficacy		Recommendation		Strength of Evidence	
		Adult	Children	Adult	Children	Adult	Children	Adult	Children
Micromedex ⁽⁴⁾	Digoxin toxicity, digOXIN	yes	yes	E	E	I	I		B
<p>หมายเหตุ: ตัวย่อ US FDA approval = การอนุมัติข้อบ่งใช้โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา, yr = years, mo = months; MicroMedex efficacy ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; MicroMedex recommendations class แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminant ซึ่ง I = การให้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการให้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการให้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การให้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminant = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; MicroMedex strength of evidence แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช่การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series</p> <p>4.3 Place in Therapy</p> <p>A) <u>The present place in therapy of digoxin immune Fab is in the treatment of potentially life-threatening digoxin or digitoxin intoxication</u> (severe ventricular arrhythmias, progressive bradyarrhythmias or second- or third-degree heart block unresponsive to atropine). Digitalis-induced progressive elevations of serum potassium concentrations are also an indication for therapy (potassium levels exceeding 5 mEq/L.) At present, Fab fragments are not indicated for milder cases of digitalis toxicity. <u>However, if further experience confirms the safety and efficacy of Fab fragments, their use should be expanded as first-line therapy of patients requiring definitive treatment</u> (Wenger et al, 1986).</p>									
Uptodate 19.2 ^(2,7)	<p>Use Treatment of life-threatening or potentially life-threatening digoxin intoxication intravenous fat emulsions.</p> <p>Indications and general approach — Early recognition of digitalis toxicity and prompt administration of Fab fragments is essential for the successful treatment of severe poisoning [13,33]. Fab fragments are highly effective and safe and have transformed the management of cardiac glycoside poisoning.</p>								
Clinical pharmacology 2011 ⁽⁸⁾	<p>Digoxin immune Fab is an immunoglobulin fragment with a specific and high affinity for both digoxin and digitoxin molecules. The affinity between the antidote and the cardiac glycoside is greater than the affinity between the cardiac glycoside and tissue binding sites (e.g., Na-K-ATPase). Molecules of digoxin or digitoxin are removed from tissue binding sites and are sequestered in the extracellular fluid, shifting equilibrium away from binding of the drug to its tissue receptors. Signs and symptoms of digoxin toxicity</p>								

ฐานข้อมูล	ประสิทธิผล
	are reversed, often within minutes. In some patients, beneficial clinical actions of digitalis are also reversed. One 40 mg vial of DigiFab® or one 38 mg vial of Digibind® will bind approximately 0.5 mg of digoxin or digitoxin. <u>Digoxin immune Fab effectively treats digitoxin toxicity, as the antidote binds both digitoxin and digoxin</u> (10% of digitoxin is metabolized to digoxin).
BNF 61 ⁽⁹⁾	<u>Digoxin-specific antibody fragments are indicated for the treatment of known or strongly suspected digoxin or other cardiac glycoside overdose</u> when measures beyond the withdrawal of the cardiac glycoside and correction of any electrolyte abnormalities are felt to be necessary.
AHFS 2011 ⁽⁶⁾	<p>Digoxin or Digitoxin Intoxication</p> <p>Digoxin immune Fab (Digibind®, DigiFab®) is used for the treatment of potentially life-threatening digoxin toxicity in patients who are refractory to management by conventional therapy.^{44 62} Digoxin immune Fab also has been used successfully to treat life-threatening intoxication with digitoxin (no longer commercially available in the US).^{1 80} <u>Digibind® is designated an orphan drug by the US Food and Drug Administration (FDA) for treatment of life-threatening digoxin or digitoxin intoxication.</u>^{44 62 81}</p> <p><u>Potentially fatal cardiac glycoside intoxication occurs rarely in the US, and safety and efficacy of digoxin immune Fab in the treatment of this condition have been determined only in a limited number of patients.</u>^{2 3 6 44} Since experience in humans is limited and the consequences of repeated exposure to digoxin immune Fab are not known,^{16 20 63} digoxin immune Fab currently is not indicated for the treatment of non-life-threatening cases of cardiac glycoside intoxication.^{1 80} One manufacturer states that digoxin immune Fab therapy is indicated in chronic ingestions resulting in serum digoxin concentrations exceeding 6 ng/mL in adults or 4 ng/mL in children.⁸⁰ <u>Compared with whole antibodies, Fab fragments appear to have decreased immunogenicity and undergo more rapid and extensive distribution into extravascular compartments, as well as more rapid and extensive renal elimination.</u>^{2 4 5 6 7 20 25 26 27 71 80}</p> <p><u>These differences are important determinants of the safety and efficacy of digoxin immune Fab.</u></p>

3.2 รายงานการศึกษา

ตารางที่ 3 รายงานการศึกษา digoxin specific antibody สำหรับรักษา digitalis intoxication

No.	Search terms	Results
1	("digoxin antibodies Fab fragments" [Supplementary Concept]and ("glycosides"[MeSH Terms] OR "cardiac glycosides"[MeSH Terms] OR glycoside[Text Word]) AND ("toxicity"[Subheading] OR toxicity[Text Word])) AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]	4
2	("Lorazepam"[Mesh]) AND "Diazepam"[Mesh] AND "Status Epilepticus"[Mesh]	48

4. ความปลอดภัย

ฐานข้อมูล Micromedex กล่าวว่า การใช้ยา Digoxin immune Fab ในการรักษา digitalis toxicity นั้น อาจเกิด congestive heart failure และ rapid ventricular response ในผู้ป่วยบางรายได้ เนื่องจาก rapid reversal of digoxin effects⁽⁴⁾ อย่างไรก็ตามข้อมูลส่วนใหญ่กล่าวว่า Digoxin immune Fab มีความปลอดภัย^(6, 7)

Micromedex 2011

RANGE OF TOXICITY

Limited data. Overdose events are anticipated to be an extension of adverse effects. Based on its use in treating digitalis toxicity, the rapid reversal of digoxin effects can produce congestive heart failure and rapid ventricular response in some patients.

Uptodate 19.2

Fab fragments are highly effective and safe and have transformed the management of cardiac glycoside poisoning

AHFS 2011

Compared with whole antibodies, Fab fragments appear to have decreased immunogenicity and undergo more rapid and extensive distribution into extravascular compartments, as well as more rapid and extensive renal elimination.^{2 4 5 6 7 20 25 26 27}

^{71 80} These differences are important determinants of the safety and efficacy of digoxin immune Fab.

ข้อมูลจากศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลรามาริบัติ

อาการไม่พึงประสงค์

1. ปฏิกิริยาการแพ้แบบ serum sickness
2. ภาวะ potassium ในเลือดต่ำ เนื่องจากมี potassium เข้าเซลล์ หลังจากให้ยา 1-5 ชั่วโมงแรก
3. ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตผิดปกติ การขับสารประกอบ Fab fragment กับ digoxin จะถูกขับออกได้น้อยลง ทำให้มีการปลดปล่อย digoxin ออกมาใหม่ในเวลาต่อมา
4. ผลจากการต้านฤทธิ์ของ digoxin ทำให้แรงบีบตัวของหัวใจลดลง อาจทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว หรือเกิด atrial fibrillation

5. ค่าใช้จ่ายด้านยาและการประเมินทางเศรษฐศาสตร์

5.1 การอนุมัติการเบิกจ่ายในต่างประเทศ

ตารางที่ 7 การอนุมัติการเบิกจ่ายยา Glucagon injection และ Insulin injection ในข้อบ่งใช้ บำบัดพิษที่เกิดจากยากลุ่ม Beta-blocker

ประเทศ	อนุมัติการเบิกจ่ายยา	
	Glucagon	Insulin
สก๊อตแลนด์ ⁽¹⁰⁾	เบิกไม่ได้	เบิกไม่ได้
ออสเตรเลีย ⁽¹¹⁾	เบิกไม่ได้	เบิกไม่ได้

6. ความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ

ในการประชุมคณะกรรมการประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 12/2554 วันที่ 10 สิงหาคม 2554 ที่ประชุมได้ให้ความเห็นว่า digitalis toxicity สามารถรักษาด้วยวิธีอื่นๆ เช่น ใส่ pacemaker และอาจจนกว่ายาหมดฤทธิ์ได้ และ digitalis มีผลต่อหัวใจเท่านั้น ไม่ได้มีผลร้ายแรงต่อระบบอื่น ทั้งนี้ หากต้องใช้ antidote จะมีราคาแพงมาก ซึ่งสำหรับกรณี digitalis พบว่ามีแนวโน้มการเสียชีวิตลดลง และปัจจุบันสามารถใส่ pacemaker ได้มากขึ้น และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ อนุมัติการสั่งซื้อยา Digoxin specific antibody 30 vials

References:

1. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas EJ, et al. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S829-61. [online]. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2011 [updated 2011; cited 2011 Sep 16]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
2. Levine M, O'Connor A. Digitalis (cardiac glycoside) poisoning [online]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2011 [updated 2011 May 10; cited 2011 Sep 16]; Available from: <http://www.uptodateonline.com>.
3. Soar J, Perkins GD, Abbas G, Alfonzo A, Barelli A, Bierens JJLM, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation*. 2010;81(10):1400-33.
4. Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics Inc; 2011 [updated 2011; cited 2011 Sep 16]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
5. Gunja N, Graudins A. Management of cardiac arrest following poisoning. *Emerg Med Australas*. 2011;23(1):16-22.
6. McEvoy GK, Snow EK, Miller J, Kester L, Mendham NA, Welsh J, Olin H., et al. AHFS drug information [online]. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2011 [updated 2011; cited 2011 Sep 16]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
7. Melmed S. Digoxin immune Fab information [online]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2011 [updated 2011; cited 2011 Sep 16]; Available from: <http://www.uptodateonline.com>.
8. Clinical Pharmacology [database on CD-ROM]. Version 3.10. [cited 16 Sep 2011]. Tampa, FL: Gold Standard Inc.; 2011.
9. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 61 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 25]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
10. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary: 4: Central nervous system. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2011.
11. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Sep 2011.