

CLOPIDOGREL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

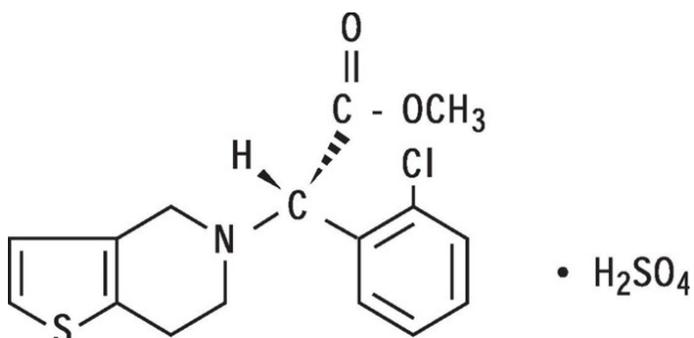
Clopidogrel 75 mg tabletas recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene:

Clopidogrel bisulfato 74% equivalente a 75 mg clopidogrel

Excipientes c.s



Metil (2S)-2-(2-clorofenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridina-5-il) acetato; ácido sulfúrico

3. FORMA FARMACÉUTICA

Clopidogrel 75 mg se presenta en forma de tabletas recubiertas para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Prevención secundaria de acontecimientos aterotrombóticos

Clopidogrel está indicado en:

- Pacientes adultos que sufren de infarto de miocardio (desde unos cuantos días hasta menos de 35 días), accidente isquémico (desde 7 días hasta menos de 6 meses) o trastorno vascular periférico establecido;
- Pacientes adultos que sufren de síndrome coronario agudo:
 - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes que han sido sometidos a la colocación de endoprótesis vascular después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS),
 - Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en pacientes tratados en combinación con ASA que desde un punto de vista médico son elegibles, para el tratamiento de terapia trombolítica.

Prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos en fibrilación auricular

En pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo para acontecimientos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y pacientes de edad avanzada

Clopidogrel se debe administrar como dosis única diaria de 75 mg.

Infarto del miocardio reciente, accidente isquémico y trastorno vascular periférico establecido: 75 mg vía oral una vez al día, sin dosis de carga.

En pacientes con síndrome coronario agudo:

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q): el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar con una dosis única de carga de 300 mg y posteriormente se debe continuar con una dosis de 75 mg una vez al día (en combinación con 75 y 325 mg diarios de ácido acetilsalicílico (AAS). Debido a que dosis superiores de AAS se asocian con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de AAS no sea superior a 100 mg. La duración óptima del tratamiento no se ha establecido. Los datos clínicos avalan su uso hasta 12 meses y el beneficio máximo se observó a los 3 meses (ver sección 5.1)
- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: clopidogrel se debe administrar como dosis única de 75 mg, una vez al día, comenzando con una dosis de carga de 300 mg y en combinación con AAS, con o sin trombolíticos. En pacientes mayores de 75 años el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar sin administrar dosis de carga. El tratamiento combinado se debe iniciar lo antes posible tras la aparición de los primeros síntomas y debe continuarse durante al menos cuatro semanas. En este contexto, no se ha estudiado el beneficio de la administración de clopidogrel en combinación con AAS durante más de cuatro semanas (ver sección 5.1).

• *En pacientes con fibrilación auricular:* clopidogrel se debe administrar como una dosis única diaria de 75 mg. En combinación con el clopidogrel hay que iniciar y mantener tratamiento con AAS (75-100 mg diarios) (ver sección 5.1).

Si se olvida una dosis:

- Dentro de las 12 horas siguientes de su hora habitual: los pacientes deberían tomar la dosis inmediatamente y tomar la dosis siguiente a la hora habitual.

- Durante más de 12 horas: los pacientes deben tomar la siguiente dosis en el horario habitual y no tomar una dosis doble.

Población pediátrica

Clopidogrel no se debe utilizar en niños por motivos de eficacia (ver sección 5.1).

Insuficiencia renal

La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal es limitada (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

La experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad hepática moderada que pueden presentar diátesis hemorrágica es limitada (ver sección 4.4).

Forma de administración:

- Para uso oral
- Se puede administrar con y sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Insuficiencia hepática severa
- Sangrado patológico activo como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Sangrado y trastornos hematológicos:

Debido al riesgo de sangrado y de reacciones adversas hematológicas, se debe considerar de forma rápida la determinación del recuento de células sanguíneas y/u otros análisis apropiados en cualquier momento en que los síntomas clínicos sugieran el desarrollo de sangrado durante el curso del tratamiento. Debido al mayor riesgo de hemorragia, la administración concomitante de warfarina con clopidogrel debe realizarse con precaución.

Como con otros agentes anti plaquetarios, clopidogrel deberá utilizarse con cuidado en pacientes que puedan estar en riesgo de aumento de sangrado por trauma, cirugía u otras afecciones patológicas y en pacientes que reciban tratamiento con ASA, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluyendo los inhibidores de la COX-2, Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina o fuertes inductores de CYP2C19. Los pacientes deberán ser monitoreados cuidadosamente en cuanto a cualquier signo de sangrado incluyendo sangrado oculto, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o después de la intervención cardíaca invasiva o cirugía. La administración concomitante de clopidogrel con anticoagulantes orales no está recomendada ya que puede incrementar la intensidad de los sangrados.

Si un paciente va a ser sometido a una intervención quirúrgica programada y el efecto anti plaquetario es temporalmente no deseable, se deberá suspender el uso de clopidogrel 5-7 días antes de la cirugía. Los pacientes deberán informar al médico y al dentista que están tomando clopidogrel antes de que cualquier cirugía sea programada y antes de tomar cualquier medicamento nuevo. Clopidogrel prolonga el tiempo de sangrado y deberá ser usado con cuidado en pacientes que tengan lesiones con propensión de sangrado (particularmente gastrointestinal e intraocular).

Aquellos medicamentos que pueden inducir lesiones gastrointestinales (tales como ácido acetil salicílico y AINEs) deben ser usados con precaución en pacientes que toman clopidogrel.

Se les deberá decir a los pacientes que puede tomar más tiempo del usual el detener el sangrado cuando están tomando clopidogrel (solo o en combinación con ASA), y que deberán reportar cualquier sangrado inusual (sitio o duración) a su médico.

Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ha sido reportada muy raramente con el uso de clopidogrel, algunas veces después de una corta exposición. Se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada ya sea con síntomas neurológicos, disfunción renal o fiebre. La PTT es una afección potencialmente fatal que requiere de un tratamiento inmediato incluyendo plasmaféresis (recambio de plasma).

Hemofilia adquirida

Se ha reportado hemofilia adquirida después del uso de clopidogrel. En casos de aumento aislado confirmado del Tiempo Parcial de Tromboplastina (TPT) con o sin sangrado, debe considerarse la presencia de hemofilia adquirida. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser manejados y tratados por especialistas, y clopidogrel debe suspenderse.

Accidente cerebrovascular isquémico reciente

Considerando la falta de datos, clopidogrel no puede ser recomendado durante los primeros 7 días después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo.

Además, se ha demostrado que la combinación de AAS y clopidogrel aumenta el sangrado mayor en pacientes con infarto cerebral isquémico reciente que está en alto riesgo de eventos isquémicos recurrentes. Por lo tanto, dicha asociación debe ser usada con precaución en situaciones clínicas en donde la combinación ha probado ser beneficiosa.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: En los pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2C19, clopidogrel a dosis recomendadas forma menos metabolito activo de clopidogrel y presenta un menor efecto sobre la función plaquetaria.

Los metabolizadores lentos con síndrome coronario agudo o sometidos a intervención coronaria percutánea tratados con clopidogrel en las dosis recomendadas pueden presentar mayores tasas de eventos cardiovasculares que los pacientes con función normal de CYP2C19.

Se espera que el uso de fármacos que inducen la actividad de CYP2C19 produzca un aumento de los niveles de fármaco del metabolito activo de clopidogrel y pueda potenciar el riesgo de hemorragia. Como medida de precaución, el uso concomitante de inductores del CYP2C19 debe ser desalentado (véase sección Interacciones).

Se encuentran disponibles pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 del paciente. Hay disponibles pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 de los pacientes. Estas pruebas se pueden utilizar como una ayuda en la determinación de la estrategia terapéutica. Considerar el uso de dosis mayores de clopidogrel en pacientes con conocimiento que son metabolizadores lentos por la vía CYP2C19 disminuido.

Reacciones cruzadas entre tienopiridinas

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a historia de hipersensibilidad a otra tienopiridina (como ticlopidina, prasugrel), debido a que se ha reportado reacción alérgica cruzada entre tienopiridinas. Los pacientes con hipersensibilidad previa a otras tienopiridinas deben ser monitoreados cuidadosamente buscando signos de hipersensibilidad a clopidogrel durante el tratamiento. (ver sección 4.8). Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas de leve a graves como erupción, angioedema, o reacciones cruzadas hematológicas como trombocitopenia y neutropenia. Los pacientes que hayan tenido previamente reacciones alérgicas y/o reacciones hematológicas a una tienopiridina pueden incrementar el riesgo de desarrollar la misma u otra reacción a otra tienopiridina.

Se recomienda monitorizar por signos de hipersensibilidad a clopidogrel durante el tratamiento a pacientes con alergias conocidas a la tienopiridina.

Insuficiencia renal

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto clopidogrel deberá ser utilizado con cuidado en estos pacientes. (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que presenten diátesis hemorrágica. Clopidogrel deberá por lo tanto ser utilizado con cuidado en esta población. (ver sección 4.2).

Fertilidad:

No se observó que clopidogrel altere la fertilidad en los estudios con animales.

Embarazo:

Como no se cuenta con datos clínicos disponibles sobre la exposición a clopidogrel durante el embarazo, es preferible no utilizar clopidogrel durante el embarazo como medida de precaución. Los estudios con animales no indican efectos adversos directos o indirectos respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.

Lactancia:

Se desconoce si clopidogrel se excreta en la leche materna humana. Como medida de precaución, no se debe continuar con la lactancia durante el tratamiento con clopidogrel.

Los estudios con animales han demostrado excreción de clopidogrel en la leche materna.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, con insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos asociados con el riesgo de sangrado: Hay un mayor riesgo de sangrado debido al efecto aditivo potencial. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de sangrado debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

Anticoagulantes orales: Debido al aumento del riesgo de hemorragias, la administración concomitante de warfarina y clopidogrel debe hacerse con precaución (ver sección 4.4). Aunque la administración de 75 mg/día de clopidogrel no modificó la farmacocinética de la warfarina o INR en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con warfarina, la administración conjunta de clopidogrel con warfarina aumenta el riesgo de sangrado debido a los efectos independientes sobre la hemostasia.

Inhibidores de la gluco proteína IIb/IIIa: Puesto que es posible una interacción farmacodinámica entre Clopidogrel e inhibidores de la gluco poriteína IIb/IIIa, el uso concomitante debe hacerse con precaución (ver sección 4.4).

Ácido acetilsalicílico (AAS): AAS no modificó la inhibición, mediada por clopidogrel, de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potenció el efecto del AAS en la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de AAS dos veces al día durante un día no prolongó de forma significativa el tiempo de sangrado producido por la administración de clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y ácido acetilsalicílico, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución (ver

sección 4.4). Sin embargo, existen datos de administración conjunta de clopidogrel y AAS por periodos de hasta un año (ver sección 5.1).

Anticoagulantes inyectables: Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y heparina, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

Trombolíticos: La seguridad de la administración concomitante de clopidogrel y agentes trombolíticos fibrino o no fibrino específicos y heparinas se estudió en pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio. La incidencia de hemorragias clínicamente relevantes fue similar a la observada cuando se administraron concomitantemente agentes trombolíticos y heparina junto con AAS (ver sección 4.8).

AINEs: la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno produjo un aumento de presencia de sangre oculta en heces. Sin embargo, debido a la falta de estudios sobre interacciones con otros AINEs, en la actualidad no está claro si se produce un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINEs. Por lo tanto, la administración de clopidogrel y AINEs, incluidos los inhibidores de la COX-2, se debe realizar con precaución (ver sección 4.4).

ISRS: La administración concomitante de los ISRS con clopidogrel se debe hacer con precaución ya que los ISRS afectan a la activación de las plaquetas e incrementan el riesgo de sangrado.

Otros tratamientos concomitantes:

Inductores de CYP2C19

Dado que el clopidogrel se metaboliza a su metabolito activo en parte por el CYP2C19, se espera que el uso de medicamentos que inducen la actividad de esta enzima produzca un aumento en los niveles del metabolito activo del clopidogrel.

La rifampicina induce fuertemente a CYP2C19, lo que da como resultado un aumento en el nivel de metabolito activo de clopidogrel y la inhibición de plaquetas, lo que en particular podría potenciar el riesgo de sangrado. Como precaución, se debe desaconsejar el uso concomitante de inductores potentes de CYP2C19 (consulte la sección 4.4).

Inductores de CYP2C19

Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por el CYP2C19 sería esperable que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima den lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta

interacción es incierta. Como precaución, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados del CYP2C19 (ej. Omeprazol) (ver secciones 4.4 y 5.2).

Entre los medicamentos que inhiben el CYP2C19 se incluyen omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacino, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloranfenicol.

Si un inhibidor de la bomba de protones debe ser usado concomitantemente con clopidogrel, debe considerarse el uso de uno con menor actividad inhibitoria del CYP2C19 (ej. Pantoprazol.)

Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP)

De acuerdo a información disponible, la administración de omeprazol al mismo tiempo que clopidogrel o dentro de las siguientes doce horas de su administración, disminuye la exposición al metabolito activo de clopidogrel.

La reducción se ha asociado con una disminución en la inhibición de la agregación plaquetaria. Se espera que esomeprazol produzca una interacción similar con clopidogrel.

Se han comunicado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de acontecimientos cardiovasculares importantes. Como precaución se debe desaconsejar el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol (ver sección 4.4) con clopidogrel.

Se han observado reducciones menos pronunciadas de la exposición al metabolito con pantoprazol o lansoprazol.

Información disponible, indica que clopidogrel puede ser administrado con pantoprazol.

No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago como los bloqueantes H₂ (excepto cimetidina que es un inhibidor del CYP2C19) o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

Otros medicamentos

No se han observado interacciones farmacodinámicas significativas al administrar de forma conjunta clopidogrel y atenolol, nifedipino o ambos. Además, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se ha observado significativamente influenciada por la administración concomitante de fenobarbital o estrógenos.

Tras la administración conjunta con clopidogrel no se han observado cambios en la farmacocinética de digoxina o teofilina. Los antiácidos no modifican la absorción de clopidogrel. Datos disponibles muestran que fenitoína y tolbutamida, que son metabolizados por CYP2C9, pueden administrarse junto con clopidogrel de forma segura.

Medicamentos sustratos del CYP2C8:

Clopidogrel ha demostrado que aumenta la exposición de repaglinida en pacientes sanos. Los estudios *in vitro* han demostrado que este aumento se debe a la inhibición de CYP2C8 por el metabolito glucurónico de clopidogrel. Debido al riesgo de un aumento en las concentraciones plasmáticas, la administración concomitante de clopidogrel y los medicamentos que se metabolizan principalmente por CYP2C8 (por ejemplo, repaglinida, paclitaxel) debe hacerse con precaución (ver sección 4.4).

Aparte de las interacciones medicamentosas específicas anteriormente descritas, no se han realizado estudios de interacción entre clopidogrel y otros medicamentos frecuentemente administrados a pacientes con enfermedades aterotrombóticas.

Sin embargo, información disponible sugiere que no hay interacciones clínicas adversas relevantes con medicamentos administrados de forma concomitante con clopidogrel, incluidos diuréticos, betabloqueantes, IECAs, antagonistas del calcio, medicamentos hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos y antagonistas del GPIIb/IIIa.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Como no se cuenta con datos clínicos disponibles sobre la exposición a clopidogrel durante el embarazo, es preferible no utilizar clopidogrel durante el embarazo como medida de precaución.

Los estudios con animales no indican efectos adversos directos o indirectos respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.

Puesto que los estudios en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, este medicamento no debe usarse durante el embarazo a menos que, a criterio del médico, existe una clara necesidad.

Lactancia

Se desconoce si clopidogrel se excreta en la leche materna humana. Como medida de precaución, no se debe continuar con la lactancia durante el tratamiento con clopidogrel.

Los estudios con animales han demostrado excreción de clopidogrel en la leche materna.

Puesto que varios fármacos se excretan en la leche materna y debido al potencial de efectos adversos serios en niños lactantes, debe tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, considerando la importancia del medicamento para la madre lactante.

Fertilidad

No se observó que clopidogrel altere la fertilidad en los estudios con animales.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Clopidogrel 75 mg tableta recubierta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La hemorragia fue la reacción adversa más frecuentemente notificada tanto en los ensayos clínicos como durante la experiencia post-comercialización, en la cual se notificó mayoritariamente durante el primer mes de tratamiento.

Trastornos hemorrágicos

En el ensayo **CAPRIE**, en pacientes tratados con clopidogrel o con AAS, la incidencia general de cualquier tipo de hemorragia fue de un 9,3%. La incidencia de casos graves fue 1,4% and 1,6% en los grupos de clopidogrel y AAS, respectivamente.

En pacientes que recibieron clopidogrel, se presentó hemorragia gastrointestinal a una tasa del 2,0%. En pacientes que recibieron AAS, las tasas correspondientes fueron 2,7% y 1,1% respectivamente.

La incidencia general de otros desórdenes hemorrágicos fue más alta en el grupo de clopidogrel (7,3%) comparado con el grupo de AAS (6,5%) Sin embargo, la incidencia de eventos severos fue similar en ambos grupos de tratamiento (0,6% vs. 0,4%.) Los eventos reportados con mayor frecuencia fueron púrpura/hematomas y epistaxis. Otros eventos reportados con menor frecuencia fueron hematomas, hematuria y sangrado en los ojos (principalmente en la conjuntiva.)

La incidencia de hemorragia intracraneal fue 0,4% para clopidogrel comparado con 0,5% para AAS.

En el ensayo **CURE**, hubo un aumento de hemorragias mayores y menores entre el grupo clopidogrel + AAS comparado con el grupo placebo + AAS (tasas de los eventos: 3,7% vs. 2,7% para hemorragias mayores, respectivamente, y 5,1% vs. 2,4% para hemorragias menores.) Los puntos principales para hemorragias mayores incluyeron el tracto gastrointestinal y sitios de punción arterial.

No hubo un aumento estadísticamente significativo en el aumento de las hemorragias que amenazan la vida en el grupo clopidogrel + AAS comparado con el grupo placebo + AAS (2,2% vs. 1,8%). No hubo diferencias entre los grupos en la tasa de hemorragias fatales (0,2% en ambos grupos.) La tasa de hemorragias mayores que no amenazan la vida fue significativamente más alta en el grupo clopidogrel + AAS que en el grupo placebo + AAS (1,6% vs. 1%) y la incidencia de hemorragia intracraneal fue 0,1% en ambos grupos.

La tasa de eventos de hemorragia mayor para clopidogrel + AAS fue dependiente de la dosis de AAS (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%), tal como sucedió con la tasa de hemorragias mayores en el grupo placebo + AAS (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%).

No se observó un mayor número de hemorragias graves con clopidogrel + AAS en los 7 días posteriores a una cirugía de bypass aorto-coronario, en pacientes que interrumpieron el tratamiento más de 5 días antes de la cirugía (4,4% clopidogrel + AAS vs. 5,3% placebo + AAS.) En los pacientes que siguieron con el tratamiento durante los 5 días previos al bypass, la incidencia fue de 9,6% para clopidogrel + AAS y de 6,3% para placebo más AAS.

En el ensayo **CLARITY**, la incidencia de hemorragias mayores (definidas como hemorragias intracraneales o hemorragias asociadas a una disminución en la hemoglobina > 5 g/dL) fue similar en ambos grupos (1,3% vs. 1,1% en el grupo clopidogrel + AAS y en el grupo placebo + AAS, respectivamente.) Esto fue consistente entre subgrupos de pacientes definidos por sus características de base y el tipo de fibrinolítico o terapia con heparina. La incidencia de hemorragias fatales (0,8% vs. 0,6% en el grupo clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente) y hemorragias intracraneales (0,5% vs. 0,7%, respectivamente) fue baja y similar en ambos grupos.

En el ensayo **COMMIT**, el índice general de hemorragias graves no cerebrales o hemorragias cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos.

En el estudio ACTIVE-A, el índice de hemorragias graves fue superior en el grupo de clopidogrel + AAS que el grupo de placebo + AAS (6,7% frente a 4,3%). Las hemorragias graves tuvieron un origen mayoritariamente extracraneal en ambos grupos (5,3% en el grupo de clopidogrel + AAS; 3,5% en el grupo de placebo + AAS), principalmente del tracto gastrointestinal (3,5% vs.1,8%). Hubo un exceso de hemorragias intracraneales en el grupo de tratamiento de clopidogrel + AAS comparado con el grupo de placebo + AAS (1,4% frente a 0,8%, respectivamente).

No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre grupos, en los índices de hemorragia fatal (1,1% en el grupo de clopidogrel + AAS y 0,7% en el grupo de placebo + AAS) y de accidente cerebrovascular hemorrágico (0,8% y 0,6% respectivamente).

Trastornos hematológicos

En el estudio CAPRIE, se observó neutropenia severa (<0,450 g/L) en 4 pacientes (0,04%) tratados con clopidogrel y en 2 pacientes (0,02%) tratados con AAS.

Dos de los 9599 pacientes que recibieron clopidogrel y ninguno de los 9586 pacientes que recibieron AAS tuvieron recuentos de neutrófilos en cero.

Ocurrió un caso de anemia aplásica en el grupo bajo tratamiento con clopidogrel.

La incidencia de trombocitopenia grave (<80 G / L) fue del 0,2% con clopidogrel y del 0,1% con AAS; se han reportado casos muy raros de recuento plaquetario <= 30 G / L.

Las siguientes reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco Frecuente	Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, aumento del tiempo de sangrado, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos.

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
	Rara	Neutropenia incluyendo neutropenia grave.
	No conocida*	Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP) (ver sección 4.4), anemia aplásica/pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, hemofilia adquirida A, granulocitopenia, anemia, casos de hemorragias severas, principalmente cutáneas, musculoesqueléticas, en ojos (conjuntivales, oculares, retinianas) y en el tracto respiratorio, epistaxis, hematuria y hemorragia de heridas quirúrgicas; casos de hemorragias con desenlace fatal (especialmente hemorragias intracraneal, gastrointestinal y retroperitoneal).
Trastornos cardiacos	No conocida	Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoespástica), en el contexto de una reacción de hipersensibilidad a clopidogrel.
Trastornos del sistema inmunológico	No Conocida*	Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) (ver sección 4.4)* Síndrome de insulina autoinmune, que puede conducir a hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con subtipo HLA DRA4 (más frecuente en la población Japonesa).
Trastornos psiquiátricos	No Conocida*	Alucinaciones, confusión.
Trastornos del sistema nervioso central y periférico	Poco Frecuente	Hemorragia intracraneal (se han notificado algunos casos en los que se produjo muerte), cefalea, parestesias, mareo.
	Rara	Vértigo
	No Conocida*	Alteración del gusto. Ageusia.
Trastornos vasculares	Frecuente	Hematoma.
	No Conocida*	Hemorragia grave, hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis
	No Conocida*	Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, pneumonitis intersticial, neumonía eosinofílica.
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia.
	Poco frecuente	Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencia.

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
	Rara	Hemorragia retroperitoneal.
	No Conocida*	Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal que puede producir la muerte, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis.
Trastornos hepato biliares	No Conocida*	Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Hematomas
	Poco Frecuente	Erupción, rash, prurito, hemorragia cutánea (púrpura).
	No Conocida*	Dermatitis bullosa (necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme, pustulosis exantemática aguda generalizada), angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción maculopapular, eritematosa o exfoliativa, urticaria, eccema, liquen plano, prurito.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No Conocida*	Artritis, artralgia, mialgia.
Trastornos renales y urinarios	Poco Frecuente	Hematuria
	No Conocida*	Glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica, glomerulopatía.
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	No conocida	Ginecomastia.
Trastornos generales e investigaciones de administración	Frecuente	Sangrado en el sitio de administración
	No Conocida*	Fiebre
<p>* Información relacionada con clopidogrel de frecuencia "no conocida". <i>Reacción adversa clínicamente significativa:</i> Se ha notificado el riesgo de pustulosis exantemática aguda generalizada asociada al principio activo de clopidogrel. Entre las reacciones adversas se observa reacción alérgica, picazón en la garganta, congestión nasal y brote en los brazos.</p>		

4.9. Sobredosis

La sobredosis por administración de clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangrado y, en consecuencia, posibles complicaciones hemorrágicas. En caso de hemorragia se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado.

No se ha encontrado ningún antídoto contra la actividad farmacológica de clopidogrel. Si se requiere una corrección rápida de la prolongación del tiempo de sangrado, la transfusión de plaquetas puede revertir los efectos de clopidogrel.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la agregación plaquetaria, excluida la heparina

Código ATC: B01AC04.

Mecanismo de acción: Clopidogrel es un profármaco, uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Clopidogrel se debe metabolizar a través del enzima CYP450 para dar lugar al metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo de clopidogrel inhibe selectivamente la unión de la adenosina difosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y₁₂ y la posterior activación del complejo de la glicoproteína GPIIb/IIIa mediada por ADP, inhibiendo por tanto la agregación plaquetaria. Debido a la unión irreversible, las plaquetas expuestas se ven afectadas durante el resto de su vida (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende del grado de renovación de las plaquetas. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas diferentes del ADP se inhibe también mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

Debido a que el metabolito activo se forma por las enzimas del CYP450, algunas de las cuales son polimórficas o están sujetas a inhibición por otros medicamentos, no todos los pacientes tendrían una inhibición plaquetaria adecuada.

Efectos farmacodinámicos

La administración de dosis repetidas de 75 mg/día de clopidogrel produce, desde el primer día, una inhibición considerable de la agregación plaquetaria inducida por ADP; ésta aumenta progresivamente y alcanza el estado estacionario entre el día 3 y el día 7. En el estado estacionario, el nivel medio de inhibición observado con una dosis de 75 mg/día está entre el 40% y 60%. En general, la agregación plaquetaria y el tiempo de sangrado vuelven gradualmente a los valores basales en los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de clopidogrel en 5 ensayos clínicos doble ciego en los que se incluyeron más de 88.000 pacientes: en el ensayo CAPRIE se comparaba clopidogrel frente AAS, y en los ensayos CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A, se comparaba clopidogrel frente a placebo. En todos ellos ambos medicamentos se administraban en combinación con AAS y otros tratamientos estándar.

Infarto agudo de miocardio reciente (IAM), ictus reciente o enfermedad arterial periférica establecida

El ensayo CAPRIE incluyó 19.185 pacientes con aterotrombosis, manifestada por IAM reciente (< 35 días), ictus isquémico (entre 7 días y 6 meses) o enfermedad arterial periférica establecida (EAP). Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a recibir clopidogrel 75 mg/día o AAS 325 mg/día, y el seguimiento fue de entre 1 y 3 años. En el subgrupo con IAM, la mayoría de pacientes recibieron AAS durante los primeros días post-infarto.

Desescalación de agentes inhibidores de P2Y12 en SCA

El cambio de un inhibidor del receptor P2Y12 más potente a clopidogrel en asociación con aspirina después de la fase aguda en SCA ha sido evaluado en dos estudios aleatorizados patrocinados por investigador (ISS) - TOPIC y TROPICAL-SCA - con datos de resultados clínicos.

El beneficio clínico proporcionado por los inhibidores de P2Y12 más potentes, ticagrelor y prasugrel, en sus estudios pivotaes se relaciona con una reducción significativa de eventos isquémicos recurrentes (incluyendo trombosis del stent aguda y subaguda (TS), infarto de miocardio (IM) y revascularización urgente). Aunque el beneficio isquémico fue consistente durante el primer año, una mayor reducción en la recurrencia isquémica después del SCA se observó durante los primeros días posteriores al inicio del tratamiento. Por el contrario, los análisis post-hoc demostraron aumentos estadísticamente significativos en el riesgo de hemorragia con los inhibidores de P2Y12 más potentes, que se producen predominantemente durante la fase de mantenimiento, después del primer mes después del SCA. Se diseñaron ensayos clínicos como el TOPIC y TROPICAL-SCA para estudiar cómo mitigar los eventos hemorrágicos manteniendo la eficacia.

TOPIC (Tiempo de Inhibición Plaquetaria después del síndrome Coronario agudo)

Este ensayo abierto, aleatorizado y patrocinado por el investigador incluyó pacientes con SCA requiriendo ICP. A los pacientes tratados con aspirina y un bloqueador P2Y12 más potente y sin reacciones adversas en un mes se les asignó cambiar a dosis fija de aspirina más clopidogrel (terapia antiagregante plaquetaria dual desescalada (TAPD)) o continuar su régimen farmacológico (TAPD sin cambios).

En general, se analizaron 645 de 646 pacientes con IAMEST o IAMSEST o angina inestable (TAPD desescalado (n = 322); TAPD sin cambios (n = 323)). Se realizó un seguimiento de un año para 316 pacientes (98,1%) en el grupo TAPD desescalado y para 318 pacientes (98,5%) en el grupo TAPD sin cambios. La media de seguimiento para ambos grupos fue de 359 días. Las características del estudio de cohortes fueron similares en los 2 grupos.

El resultado primario, un compuesto de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, revascularización urgente y hemorragia BARC (Bleeding Academic Research Consortium) ≥ 2 , 1 año después de un SCA, se produjo en 43 pacientes (13,4%) en el grupo TAPD desescalado y en 85 pacientes (26,3%) en el grupo TAPD sin cambios ($p < 0,01$). Esta diferencia estadísticamente significativa se debió principalmente a un menor número de eventos hemorrágicos, sin diferencias en los puntos finales isquémicos ($p = 0,36$), mientras que la hemorragia BARC ≥ 2 ocurrió con menor frecuencia en el grupo TAPD desescalado (4,0%) frente al 14,9% en el grupo TAPD sin cambios ($p < 0,01$). Los eventos hemorrágicos definidos como todos los BARC ocurrieron en 30 pacientes

(9.3%) en el grupo TAPD desescalado y en 76 pacientes (23.5%) en el grupo de TAPD sin cambios ($p < 0.01$).

TROPICAL-SCA (Prueba de capacidad de respuesta a la Inhibición Plaquetaria del Tratamiento Antiplaquetario Crónico para Síndrome Coronario Agudo).

Este ensayo aleatorizado, abierto incluyó 2.610 pacientes con biomarcadores positivos del SCA después de una ICP exitosa. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir prasugrel 5 o 10 mg/d (Días 0-14) ($n = 1309$), o prasugrel 5 o 10 mg/d (Días 0-7) y luego se desescalaron a clopidogrel 75 mg/d (Días 8-14) ($n = 1309$), en combinación con AAS (< 100 mg/día). En el día 14, se realizó una prueba de función plaquetaria (PFT). Los pacientes con solo prasugrel continuaron con prasugrel durante 11.5 meses.

El punto final primario (incidencia combinada de muerte CV, infarto de miocardio IM, accidente cerebrovascular y grado de sangrado BARC ≥ 2 a los 12 meses) se cumplió mostrando no inferioridad – Noventa y cinco pacientes (7%) en el grupo de desescalado guiado y 118 pacientes (9%) en el grupo de control (p no inferioridad = 0,0004) tuvieron un evento. El desescalado guiado no resultó en un aumento del riesgo combinado de eventos isquémicos (2.5% en el grupo de desescalado frente al 3.2% en el grupo de control, p no inferioridad = 0.0115), ni en el punto final secundario clave del grado de sangrado BARC ≥ 2 ((5%) en el grupo de desescalado frente al 6% en el grupo de control ($p = 0.23$)). La incidencia acumulada de todos los eventos hemorrágicos (BARC clase 1 a 5) fue del 9% (114 eventos) en el grupo de desescalado guiado frente al 11% (137 eventos) en el grupo de control ($p = 0,14$).

Estudios pediátricos

Un estudio aleatorizado, controlado con placebo (CLARINET) no demostró un beneficio clínico de clopidogrel en los recién nacidos e infantes con cardiopatía congénita cianótica tratados con derivación paliativa sistémico-arterial pulmonar.

En este estudio, 906 pacientes pediátricos (recién nacidos e infantes) con cardiopatía congénita cianótica tratados con derivación paliativa sistémico-arterial pulmonar fueron randomizados para recibir 0,2 mg/kg/día de clopidogrel ($n=467$) o placebo ($n=439$) junto con la terapia concomitante de base hasta el momento de la cirugía correspondiente a la segunda etapa. El tiempo medio entre la anastomosis paliativa y la primera administración del medicamento del estudio fue de 20 días. Aproximadamente el 88% de los pacientes recibieron AAS concomitante (en un rango de 1 a 23 mg/kg/día). No hubo diferencias significativas entre los grupos en el punto final primario que consistía en muerte, trombosis de la anastomosis o intervención cardíaca relacionada antes de los 120 días de edad después de un evento considerado de naturaleza trombótica (89 [19,1%] para el grupo de clopidogrel y 90 [20,5%] para el grupo placebo). (Léase “*Posología y Método de Administración, Poblaciones Especiales*”). El sangrado fue la reacción adversa más frecuentemente informada en ambos grupos, clopidogrel y placebo; sin embargo, no hubo diferencia significativa en la tasa de sangrado entre los grupos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Clopidogrel se absorbe rápidamente tras la administración de dosis orales únicas y repetidas de 75 mg/día. Los valores de las concentraciones plasmáticas de clopidogrel inalterado (aproximadamente 2,2-2,5 ng/ml después de una única dosis de 75 mg) aparecieron aproximadamente a los 45 minutos.

La absorción es al menos de un 50% calculada en función de la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

Distribución

Clopidogrel y su metabolito principal circulante (inactivo) se unen de forma reversible *in vitro* a proteínas plasmáticas humanas (98% y 94% respectivamente). *In vitro*, la unión no es saturable para un amplio rango de concentraciones.

Biotransformación

Clopidogrel es ampliamente metabolizado en el hígado. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel se metaboliza principalmente a través de dos rutas metabólicas: una mediada por esterasas y que conducen a la hidrólisis en su derivado carboxílico inactivo (85% de los metabolitos circulantes) y otro mediado por los múltiples citocromos P450. Clopidogrel primero se metaboliza en un metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. Posteriormente el metabolismo del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel da lugar a la formación de un metabolito activo, un tiol derivado de clopidogrel. El metabolito activo se forma principalmente por CYP2C19 con contribuciones de otras enzimas CYP, incluyendo CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. El metabolito tiol activo, que ha sido aislado *in vitro*, se une rápidamente e irreversiblemente a los receptores plaquetarios inhibiendo por tanto la agregación plaquetaria.

La C_{max} del metabolito activo es dos veces más alta después de una única dosis de carga de 300 mg de clopidogrel, que si se administra durante 4 días la dosis de mantenimiento de 75 mg. La C_{max} se alcanza aproximadamente de 30 a 60 minutos después de administrar la dosis.

Eliminación

Tras una dosis oral de clopidogrel marcado con ¹⁴C en humanos, aproximadamente el 50% se excreta por orina y aproximadamente el 46% por vía fecal en las 120 horas siguientes a la administración. Después de una dosis oral única de 75 mg, clopidogrel tiene una vida media de aproximadamente 6 horas. La semivida de eliminación de su metabolito circulante principal (inactivo) es de 8 horas tras administración de dosis únicas y repetidas.

Farmacogenética

CYP2C19 está implicado en la formación del metabolito activo y del metabolito intermedio 2-oxoclopidogrel. La farmacocinética y los efectos antiagregantes del metabolito activo de clopidogrel, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria *ex vivo*, varían en función del genotipo CYP2C19.

El alelo CYP2C19*1 corresponde al metabolismo funcional completo, mientras que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 corresponden al metabolismo reducido. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan el 85% de los alelos de función reducida en blancos y el 99% en asiáticos. Otros alelos asociados con la ausencia o la reducción del metabolismo son CYP2C19*4, *5, *6, *7 y *8 y son menos frecuentes. Un paciente con metabolismo lento tendrá dos alelos de función reducida, como se define arriba. Las frecuencias publicadas para pacientes con genotipo de metabolismo reducido de CYP2C19 son aproximadamente del 2% para la población blanca, del 4% para la población negra y del 14% para la población china. Hay análisis disponibles para determinar pacientes con genotipo CYP2C19.

Poblaciones especiales

La farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel no se conoce para estas poblaciones especiales.

Raza

La prevalencia de los alelos CYP2C19 que dan lugar a metabolismos lentos e intermedios del CYP2C19 varían en función de la raza/etnia (ver farmacogenética). En la literatura, son limitados los datos sobre poblaciones asiáticas que están disponibles para valorar la implicación clínica del genotipo del CYP sobre la respuesta de eventos clínicos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Durante los estudios no clínicos realizados en ratas y monos babuinos, los efectos observados con mayor frecuencia fueron los cambios a nivel hepático. Estos hallazgos se observaron para dosis que conducían a un nivel de exposición 25 veces superior al observado para la dosis empleada en humanos de 75 mg/día y fueron consecuencia de un efecto sobre enzimas metabólicas hepáticas. No se observó ningún efecto sobre las enzimas metabólicas hepáticas en humanos que recibieron clopidogrel a dosis terapéuticas.

A dosis muy elevadas se observó una baja tolerabilidad gástrica a clopidogrel en ratas y monos babuinos (gastritis, erosiones gástricas y/o vómitos).

No se evidenciaron efectos carcinogénicos al administrar clopidogrel a ratones durante 78 semanas y a ratas durante 104 semanas, a dosis de hasta 77 mg/kg/día (lo cual representa un nivel de exposición de al menos 25 veces el observado en humanos a la dosis clínica de 75 mg/día).

Clopidogrel ha sido ensayado en diferentes estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo y no mostró actividad genotóxica.

Se ha observado que clopidogrel no ejerce ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas machos y hembras y que no posee efecto teratógeno en la rata ni en el conejo. Cuando se administró a ratas en período de lactancia, clopidogrel causó un ligero retraso en el desarrollo de las crías. Estudios farmacocinéticos específicos llevados a cabo con clopidogrel marcado radiactivamente, han

mostrado que clopidogrel o sus metabolitos son excretados en la leche. Consecuentemente, no se puede excluir un efecto directo (ligera toxicidad) o un efecto indirecto (baja palatabilidad).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado*, crospovidona, copovidona, dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico, opadry white oy-s 7322 (hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, triacetina), óxido de hierro rojo, alcohol etílico 96% (se evapora durante el proceso.)

*Proveniente del maíz.

6.2. Incompatibilidades

[No se han reportado.]

6.3. Periodo de validez

[No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.]

6.4. Precauciones especiales de conservación

[Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.]

6.5. Naturaleza y contenido del envase

[Caja por 10 y 14 tabletas recubiertas en foil de aluminio.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.]

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Fabricado por: Fareva Villa Rica S.A.S. Parque Industrial Caucalesa, Kilómetro 43, Vía Panamericana Cali - Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genfar S.A., con domicilio en Bogotá, Colombia.

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

5 de Junio de 2020.

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000175/WC500036983.pdf consultada el 11 de diciembre de 2018

Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, Notas de seguridad de medicamentos, República de Panamá: Nota Informativa sobre Clopidogrel.

http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/alerta_del_clopidogrel.pdf

SANOFI. Clopidogrel. Company Core Data Sheet. Version: 27. 12 -Mar-2020

Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos INVIMA. Acta No. 8, Junio de 2016.

Food and Drug Administration (FDA). DAYLIMED Centro de Información Online de Medicamentos de la FDA. Biblioteca nacional de medicina de los Estados Unidos.

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=01b14603-8f29-4fa3-8d7e-9d523f802e0b&audience=consumer#section-1> Consultada el 01 de septiembre de 2017.