



Comunicación dirigida a los profesionales sanitarios sobre la asociación de clopidogrel con la hemofilia adquirida.

31-julio-2013

Estimado profesional sanitario:

Los laboratorios farmacéuticos titulares de medicamentos con clopidogrel actualmente comercializados, deseamos comunicarle una información de seguridad importante en relación con el uso de este medicamento.

Resumen

Se han notificado un número reducido de casos de hemofilia adquirida asociados con el tratamiento con clopidogrel en pacientes sin historia previa de hemostasia anormal.

- **La hemofilia adquirida debe identificarse rápidamente con objeto de reducir al mínimo el tiempo que el paciente está en riesgo de sangrado y para evitar el sangrado mayor.**
- **En caso de confirmación de una prolongación aislada del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA) con o sin hemorragia, debe considerarse la presencia de hemofilia adquirida.**
- **Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben recibir asistencia y tratamiento especializado. En estos pacientes se debe suspender el tratamiento con clopidogrel y se deben evitar procedimientos invasivos.**

La información proporcionada en esta carta ha sido acordada con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Información adicional sobre el aspecto de seguridad

La hemofilia adquirida A es una enfermedad autoinmune muy rara. En la literatura la incidencia se estima en 1-4 pacientes por millón de habitantes y año.

La morbilidad y la mortalidad son altas debido a la edad avanzada de los pacientes, las enfermedades subyacentes, el sangrado y el efecto tóxico del tratamiento inmunosupresor.

Desde la primera comercialización de clopidogrel se han notificado a Sanofi o publicado en la literatura 11 casos de hemofilia adquirida A y 1 caso de hemofilia adquirida B, asociado con el tratamiento con clopidogrel. Estos casos incluyeron:

- 8 hombres, 2 mujeres y 2 pacientes con género desconocido.
- Rango de edad entre 65 y 81 años.
- El tiempo de latencia (en los casos en los que esta información se notificó) osciló entre pocos días y 4 meses tras el inicio del tratamiento con clopidogrel.
- Dos casos fueron amenazantes para la vida y ninguno tuvo un desenlace mortal.
- La reacción remitió después de la retirada de clopidogrel y de establecer el tratamiento correctivo en 5 de los 8 pacientes para los que se dispuso de información sobre el desenlace.

La información del producto está siendo actualizada sobre este riesgo en la sección 4.4 (Advertencias y precauciones especiales de empleo) de la Ficha Técnica (ver anexo 2 para la información completa) con la siguiente información:

Hemofilia adquirida

Se han notificado casos de hemofilia adquirida después de la administración de clopidogrel. Debe tenerse en consideración la hemofilia adquirida, en los casos aislados y confirmados de Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (aPTT) con o sin hemorragia. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser controlados y tratados por especialistas y el tratamiento con clopidogrel debe interrumpirse.

En base al pequeño número de casos de hemofilia adquirida en el contexto de un uso muy elevado (más de 153 millones de pacientes en todo el mundo), se considera que el balance beneficio/riesgo de clopidogrel no se ha modificado en las indicaciones terapéuticas aprobadas:

Indicaciones:

- *Prevención de acontecimientos aterotrombóticos*
 - Pacientes adultos que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida.
 - Pacientes adultos que presentan un síndrome coronario agudo:
 - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se les ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
 - Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con AAS.
- *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.

La combinación clopidogrel / aspirina a dosis fija está indicado en:

Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos que ya están tomando clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS). DuoPlavin es una combinación de medicamentos a dosis fijas para el tratamiento de continuación en:

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se les ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea.
- Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica.

Notificaciones de sospechas de reacciones adversas

Notifique cualquier sospecha de reacción adversa experimentada por sus pacientes al Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia (http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf) o bien a través del formulario electrónico disponible en [https:// www.notificaRAM.es](https://www.notificaRAM.es).

Adicionalmente, pueden notificarse a la Unidad de Farmacovigilancia de los laboratorios titulares, según los datos de contacto que se indican más abajo.

Punto de contacto de la compañía

Si desea realizar alguna pregunta o requiere información adicional sobre clopidogrel, por favor contacte con el laboratorio titular a través de los datos de contacto que figuran más abajo

Atentamente,

Laboratorios Titulares de medicamentos comercializados con clopidogrel (ver anexo 1)

Referencias

- Collins PW. Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl. 1): 226–235.
- Haj M, Dasani H, Kundu S, Mohite U, Collins PW. Acquired haemophilia A may be associated with clopidogrel. *BMJ* 2004;329(7461):323
- Huth-Kühne A et al.. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; 94:566-752.
- Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Lévesque H; EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb.Haemost.* 2012 Apr; 10(4): 622-31

Anexos

1. Laboratorios farmacéuticos que firman esta comunicación
2. Fichas Técnicas que han sido actualizadas

Anexo 1

Datos de contacto de farmacovigilancia de los laboratorios titulares firman esta comunicación

Actavis Group PTC ehf. (Clopidogrel Actavis 75 mg comprimidos recubiertos EFG)	Teléfono: 91 630 86 45 Correo Electrónico: CMeler@actavis.com
Almus Farmacéutica, S.A. (Clopidogrel Almus 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG)	Teléfono: 93 739 72 47 (Móvil: 690 045 334) Correo electrónico: farmacovigilancia@almusfarmaceutica.es Teléfono: 91 4861565 Correo electrónico: info.es@apotex.com
Apotex Europe B.V: (Clopidogrel Apotex 75 mg)	Teléfono: 949 22 56 22 Correo electrónico: dt@arafarma.com
Arafarma Group S.A. (ARAPAMIN 75 mg comprimidos recubiertos EFG)	Teléfono: 938 630 288 Correo electrónico: pharmacovigilance@uriach.com
Arrow ApS (Clopidogrel Arrow 75 mg Comprimidos recubiertos con película EFG)	Teléfono: 956 54 91 69 Correo electrónico: javedillo@innovaxis.es
CURAXYS, S.L. (Clopidogrel Curaxys 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG)	Teléfono: 91 486 29 90 Correo electrónico: maria.rojas@vir.es ; mjesus.yanes@vir.es
Industria Química y Farmacéutica VIR, S.A. (CLOPIDOGREL VIR 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA)	Teléfono: 93 700 25 25 correo electrónico: anovella@kernpharma.com
KERN PHARMA S.L. (CLOPIDOGREL KERN PHARMA 75 mg comprimidos recubiertos con película)	Teléfono: 91 372 83 99 Correo electrónico: drug.safety@korhispana.com
Korhispana S.L. (Clopidogrel Korhispana 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG)	Teléfono: +34 911 610 380 Correo electrónico: info.es@krka.biz
KRKA, d.d., Novo mesto (Zyllt®)	Teléfono 91 343 33 20 Correo electrónico: magonzalezm@alter.es
Laboratorios ALTER (Clopidogrel ALTER 75 mg comprimidos EFG y VATOUD)	Teléfono: 902.115.882 Correo electrónico: farmacovigilancia@cinfa.com
Laboratorios CINFA S.A (Clopidogrel Cinfa 75mg comprimidos recubiertos con película / Clopidogrel Cinfamed 75mg comprimidos recubiertos con película)	Teléfono +34 914 904 251/+34 628 115 773 Correo electrónico: farmacovigilancia@combix.es
Laboratorios Combix, S.L.U. (Clopidogrel Combix 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG)	Teléfono: 91 8065240 Correo electrónico: farmacovigilancia@normon.com
Laboratorios Normon (CLOPIDOGREL NORMON 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG, GREPID 75 mg comprimidos recubiertos con película)	Teléfono: 93 342 78 90 Correo electrónico: rosa.orihuela@ranbaxy.com
Laboratorios Ranbaxy, S.L. (Clopidogrel Ranbaxy 75 mg comprimidos EFG, Clopidogrel Mundogen 75 mg comprimidos EFG)	Teléfono: 93 470 57 32 Correo electrónico: daniel.magdaleno@stada.es
Laboratorio STADA (Clopidogrel STADA 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG,	

Clopidogrel STADA Genéricos 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG).

MABO FARMA S.A.U. (Clopidogrel MABO, Maboclop)

Teléfono 91 887 09 80
Correo electrónico: drug.safety@tedecmeiji.com

Mylan (CLOPIDOGREL MYLAN 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG)

Teléfono: 900.102.712.
Correo electrónico: pharmacovigilance.spain@mylan.es

PENSA PHARMA, S.A. (Grupo ESTEVE)
(Clopidogrel PENSA 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG)

Teléfono: 93 446 60 00
Correo electrónico: pharmacovigilance@esteve.es

Qualigen S.L. (Clopidogrel Qualigen®)

Teléfono: 93 475 96 00
Correo electrónico: pharo@lesvi.com

Sandoz (Clopidogrel Sandoz 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG y Clopidogrel Bexalabs 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG)

Teléfono: 659440108
correo electrónico: farmavigilancia.gxesar@sandoz.com
irene.morillo@sandoz.com

Sanofi Aventis (Iscover®, Plavix®, Duoplavin®)

Teléfono 93 485 96 49
correo electrónico: es-farmacovigilancia@sanofi.com

Tarbis Farma S.L. (Clopidogrel Tarbis® EFG)

Teléfono: 93 600 37 00
Correo electrónico: pharmacovigilance@ferrergrupo.com

Tecnimed España Ind. Fca., S.A. (Clopidogrel TecniGen)

Teléfono: 913835166
Correo electrónico: registros@tecnimed.es