

Datum: 26. kolovoz, 2013.

Pismo zdravstvenim radnicima o povezanosti klopidogrela (lijekovi Plavix 75 mg i 300 mg filmom obložene tablete i Duoplavin 75 mg/75 mg i 75 mg/100 mg mg filmom obložene tablete) sa stečenom hemofilijom

Poštovani,

Tvrtka sanofi-aventis Croatia d.o.o., kao predstavnik nositelja odobrenja (Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC) u RH za lijekove Plavix 75 mg i 300 mg filmom obložene tablete i Duoplavin 75 mg/75 mg i 75 mg/100 mg filmom obložene tablete, u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Vas želi obavijestiti o važnoj sigurnosnoj informaciji vezanoj s primjenom klopidogrela.

Sažetak

U pojedinaca koji u povijesti bolesti nisu imali zabilježenu abnormalnu hemostazu prijavljen je mali broj slučajeva stečene hemofilije povezane s primjenom klopidogrela.

- Stečenu hemofiliju potrebno je hitno prepoznati kako bi se minimaliziralo vrijeme u kojem je bolesnik u riziku od krvarenja i izbjeglo veliko krvarenje.
- U slučajevima kada je potvrđeno izolirano produljenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV), uz krvarenje ili bez njega, u obzir treba uzeti mogućnost stečene hemofilije.
- Bolesnike s potvrđenom dijagnozom stečene hemofilije moraju liječiti specijalisti, primjenu klopidogrela mora se prekinuti i potrebno je izbjegavanje invazivnih zahvata.

Informacije koje se nalaze u ovom pismu pregledale su i odobrile Europska agencija za lijekove (EMA) i HALMED.

Dodatne informacije koje se odnose na sigurnost

Stečena hemofilija A je vrlo rijetka autoimuna bolest. Incidencija se u literaturi procjenjuje na 1 do 4 bolesnika na milijun bolesnika godišnje. Morbiditet i mortalitet su visoki zbog često starije dobi bolesnika, podležećih bolesti, krvarenja i toksičnih učinaka terapije imunosupresivima.

Sanofiju je prijavljeno ili je od stavljanja lijeka u promet u literaturi publicirano 11 slučajeva stečene hemofilije A i 1 slučaj stečene hemofilije B povezanih s primjenom klopidogrela:

- o Slučajevi uključuju 8 muškaraca, 2 žene, dok spol u 2 bolesnika nije bio poznat.
- o Starost bolesnika je bila između 65 i 81 godinu.
- o Vrijeme do nastupa (ako je bilo izvješteno) bilo je u rasponu od nekoliko dana do 4 mjeseca nakon početka terapije klopidogrelom.
- o Dva slučaja su bila opasna po život i niti jedan nije imao smrtni ishod.
- o U 5 od 8 bolesnika za koje je bila dostupna informacija o ishodu, reakcija se smanjivala nakon prestanka uzimanja klopidogrela i poduzetih mjera korektivnog liječenja.

Informacija o lijeku nadopunjena je informacijom o riziku, u odjeljku 4.4 (Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi) Sažetka opisa svojstava lijeka za lijekove Plavix 75 mg i 300 mg filmom obložene tablete i Duoplavin 75 mg/75 mg i 75 mg/100 mg filmom obložene tablete:

Stečena hemofilija

Nakon primjene klopidogrela prijavljena je stečena hemofilija. U slučajevima kada je potvrđeno izolirano produljenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV), uz krvarenje ili bez njega, u obzir treba uzeti mogućnost stečene hemofilije. Bolesnike s potvrđenom dijagnozom stečene hemofilije moraju liječiti specijalisti, a primjenu klopidogrela treba prekinuti.

Ove informacije se dodaju i u dijelu 4.8. (Nuspojave) Sažetka opisa svojstava lijeka za navedene lijekove:

Tabelarni popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	neutropenija, uključujući tešku neutropeniju	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (vidjeti dio 4.4.), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, teška trombocitopenija, stečena hemofilija A , granulocitopenija, anemija

Na osnovi vrlo malog broja slučajeva stečene hemofilije u kontekstu vrlo učestalog korištenja (preko 153 milijuna bolesnika u svijetu), smatra se da omjer koristi i rizika ostaje nepromijenjen u odobrenoj terapijskoj indikaciji za lijekove:

Plavix 75 mg filmom obložene tablete
Plavix 300 mg filmom obložene tablete

Klopidogrel je indiciran u prevenciji aterotrombotičkih događaja u:

- odraslih bolesnika koji su pretrpjeli infarkt miokarda (u rasponu od nekoliko do najviše 35 dana), ishemijski moždani udar (u rasponu od 7 dana do najviše 6 mjeseci) ili imaju utvrđenu bolest perifernih arterija.
- odraslih bolesnika koji boluju od akutnog koronarnog sindroma:
 - Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda), uključujući bolesnike koji se podvrgavaju ugradnji stenta nakon perkutane koronarne intervencije, u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK).
 - Akutni infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta, u kombinaciji s ASK u medikamentozno liječenih bolesnika pogodnih za liječenje trombolitičkom terapijom.

Klopidogrel je indiciran u prevenciji aterotrombotičkih i tromboembolijskih događaja u fibrilaciji atrijske u odraslih bolesnika s fibrilacijom atrijske koji imaju najmanje jedan faktor rizika za krvožilne događaje, nisu podobni za terapiju antagonistima vitamina K (VKA) te imaju nizak rizik od krvarenja, klopidogrel je indiciran u kombinaciji s ASK za prevenciju aterotrombotičkih i tromboembolijskih događaja, uključujući moždani udar.

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmom obložene tablete
DuoPlavin 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

DuoPlavin je indiciran za prevenciju aterotrombotičnih događaja u odraslih bolesnika koji već uzimaju klopidogrel i acetilsalicilatnu kiselinu (ASK). DuoPlavin je lijek sa fiksnom kombinacijom djelatnih tvari koji je namijenjen za nastavak terapije:

- u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda), uključujući bolesnike kojima se ugrađuje stent nakon perkutane koronarne intervencije,
- kod akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta, u medikamentozno liječenih bolesnika pogodnih za liječenje trombolitičkom terapijom.

Molimo Vas da obavezno pogledate cjelovite informacije o lijekovima sadržane u Sažetcima opisa svojstava lijeka koje su dostupne na internetskoj stranici Europske komisije:

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Molimo Vas da bilo koju sumnju na nuspojavu, sukladno Zakonu o lijekovima (NN 76/13) i Pravilniku o farmakovigilanciji (NN 93/13), prijavite HALMEDU u propisanom roku. Prijave je moguće poslati putem:

- obrasca za prijavu nuspojave dostupnog na internetskoj stranici www.halmed.hr. Prijave je moguće poslati poštom (Roberta Frangeša Mihanovića 9, 10 000 Zagreb), telefaksom (01/4884-119) ili elektronskom poštom u word formatu (nuspojave@halmed.hr) ili
- on-line obrasca dostupnog na internetskoj stranici Agencije www.halmed.hr.

Molimo da u prijavu uključite što je moguće više podataka, uključujući povijest bolesti, konkomitantne lijekove, datum nastanka nuspojave i datume liječenja.

Dodatne informacije

Hvala Vam unaprijed na suradnji. U slučaju bilo kakve dodatne informacije vezane uz Plavix ili Duoplavin molimo Vas kontaktirati našeg stručnog suradnika ili se obratite medicinsko-informativnoj službi sanofi-aventisa Croatia d.o.o. na broj telefona 01 6003 400.

S poštovanjem,

Dubravka Nikšić, dr. med. d. b.
sanofi-aventis Croatia
Zagreb

Odgovorna osoba za farmakovigilanciju

Literatura:

- 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