



**INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS**

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

## Lettre aux professionnels de santé

Novembre 2013

### Clopidogrel et risque d'hémophilie acquise

*Information destinée aux Médecins généralistes, Cardiologues et Hématologues*

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), nous vous informons des éléments suivants :

#### Résumé

Un faible nombre de cas d'hémophilie acquise associée au traitement par clopidogrel chez des patients sans antécédent d'anomalie de l'hémostase ont été rapportés.

- L'hémophilie acquise doit être rapidement diagnostiquée afin de réduire la durée pendant laquelle le patient présente un risque de saignements et éviter ainsi tout saignement majeur.
- En cas de confirmation de la prolongation isolée du temps de céphaline activée (TCA), avec ou sans saignement, l'hémophilie acquise doit être envisagée.
- Les patients ayant un diagnostic confirmé d'hémophilie acquise doivent être pris en charge par un spécialiste : le traitement par clopidogrel doit être arrêté et les procédures invasives doivent être évitées.

#### Informations complémentaires concernant la sécurité d'emploi

L'hémophilie A acquise est une maladie auto-immune très rare. L'incidence estimée dans la littérature est de 1 à 4 cas par million et par an. La morbidité et la mortalité sont élevées en raison de l'âge souvent élevé des patients, des maladies sous-jacentes, des saignements et de l'effet toxique du traitement immunosuppresseur.

11 cas d'hémophilie A acquise et 1 cas d'hémophilie B acquise associés au traitement par clopidogrel ont été rapportés aux laboratoires ou publiés dans la littérature<sup>1</sup> depuis la commercialisation du clopidogrel :

- Ces cas incluaient 8 hommes, 2 femmes et 2 patients pour lesquels le sexe n'était pas renseigné.
- La tranche d'âge était de 65 à 81 ans.
- Le délai d'apparition (quand il était renseigné) variait de quelques jours à 4 mois après le début du traitement par clopidogrel.
- Le pronostic vital a été engagé chez deux patients et aucun n'a eu d'issue fatale.
- L'évolution était favorable après l'arrêt du traitement par clopidogrel et la mise en place d'un traitement correctif chez 5 des 8 patients pour lesquels les informations sur l'évolution étaient disponibles.

L'Information Produit est en cours d'actualisation afin d'intégrer une information sur ce risque, dans la rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) du Résumé des Caractéristiques du Produit:

*Hémophilie acquise : Des cas d'hémophilie acquise ont été rapportés lors de l'utilisation de clopidogrel. En cas de confirmation de prolongation du temps de céphaline activée (TCA) isolée, avec ou sans saignement, une hémophilie acquise doit être envisagée. Les patients chez lesquels le diagnostic d'hémophilie acquise est confirmé doivent être pris en charge par un spécialiste et le traitement par clopidogrel doit être arrêté.*

Compte tenu du faible nombre de cas rapportés d'hémophilie acquise par rapport à l'utilisation très importante (plus de 153 millions de patients dans le monde), le rapport bénéfice/risque du clopidogrel est considéré comme inchangé dans les indications thérapeutiques approuvées (voir RCP pour plus de détails sur les indications):

- Le clopidogrel est indiqué dans la prévention des événements athérotrombotiques :
  - en cas d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie,
  - en cas de syndrome coronaire aigu en association à l'aspirine :
    - o infarctus du myocarde sans onde Q et angor instable

<sup>1</sup> Liste des références bibliographiques:

Collins PW. Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl. 1): 226-235.

Haj M et al. 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 et al; 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.

- infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST (chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique);
- Le clopidogrel est également indiqué en association à l'aspirine dans la prévention des événements athérotrombotiques et thromboemboliques en cas de fibrillation auriculaire (chez les patients ne pouvant être traités par antivitamine K);
- l'association fixe de clopidogrel et d'aspirine est indiquée dans la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients déjà traités par clopidogrel et aspirine :
  - en cas de syndrome coronaire aigu :
    - infarctus du myocarde sans onde Q et angor instable,
    - infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST (chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique).

### Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que vous devez déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont vous avez connaissance au Centre Régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)) ou dans le dictionnaire Vidal®.

### Communication et informations

Pour toute question ou demande d'information complémentaire concernant l'utilisation de médicaments à base de clopidogrel, vous pouvez contacter les laboratoires concernés (voir Tableau ci-dessous).

| Dénomination   | Titulaires/Exploitants de l'autorisation de mise sur le marché  |
|--|---|
| CLOPIDOGREL ACTAVIS 75 mg, comprimé pelliculé  | Titulaire : Actavis Groupe / <u>Exploitant</u> : Actavis France<br>Information médicale et Pharmacovigilance - Tel : 04.72.71.63.97   |
| CLOPIDOGREL ALMUS 75 mg comprimé pelliculé   | Titulaire : Biogaran - <u>Exploitant</u> : ALMUS France<br>Information médicale et pharmacovigilance - Téléphone : 01 40 80 18 44   |
| CLOPIDOGREL ALTER 75mg, comprimé pelliculé   | Titulaire / <u>Exploitant</u> : Laboratoires ALTER<br>Information médicale et pharmacovigilance : 01.30.08.72.92  |
| CLOPIDOGREL ARROW GENERIQUES 75 mg, comprimé pelliculé   | Arrow Génériques<br>Information médicale et Pharmacovigilance - Tel : 04.72.71.63.97  |
| CLOPIDOGREL BIOGARAN 75 mg, comprimé pelliculé   | Titulaire / <u>Exploitant</u> : BIOGARAN<br>Service Clients - Tél : 0811 907 917  |
| CLOPIDOGREL BOUCHARA-RECORDATI 75 mg, comprimé pelliculé   | Titulaire : Bouchara-Recordati / <u>Exploitant</u> : Laboratoires Bouchara-Recordati<br>Information médicale et pharmacovigilance : 01 45 19 10 00  |
| CLOPIDOGREL CRISTERS 75 mg, comprimé pelliculé   | Titulaire / <u>Exploitant</u> CRISTERS<br>Info médicale et Pharmacovigilance - Tél : 01 42 04 94 20 / Fax : 01 42 04 94 21  |
| CLOPIDOGREL EG 75 mg, comprimé pelliculé   | Titulaire // <u>Exploitant</u> : EG LABO - Laboratoires EuroGenerics<br>Information médicale et pharmacovigilance - Tél : 01 46 94 86 96  |
| CLOPIDOGREL KRKA 75 mg, comprimé pelliculé<br>ZYLAGREN 75 mg, comprimé pelliculé <u>Gé</u>   | Titulaire/Exploitant : KRKA dd<br>Information médicale et Pharmacovigilance - Tél : 01.57.40.82.25  |
| CLOPIDOGREL MYLAN 75 mg, comprimé pelliculé  | Titulaire / Exploitant : Mylan SAS<br>Information médicale et pharmacovigilance - Tél : 0 810 123 550   |
| CLOPIDOGREL WYETH 75 mg, comprimé pelliculé  | Titulaire : DR REDDY'S LABORATORIES (UK) LTD / <u>Exploitant</u> : PFIZER<br>Information médicale : Télécopie: 01 58 07 34 40<br>Pharmacovigilance - Tél : 0.800.39.84.50 / 01 58 07 33 89 - Télécopie: 01.72.26.57 |
| CLOPIDOGREL PHR Lab 75mg, boîte de 30 comprimés pelliculés   | Titulaire : TEVA/ <u>Exploitant</u> : PHR Lab. 78, Boulevard de la République. Boulogne-Billancourt.<br>Information médicale : 01 55 20 93 73 - Pharmacovigilance : 01 80 80 92 05                                  |
| CLOPIDOGREL RPG 75 mg, comprimé pelliculé  | RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES<br>Information médicale et pharmacovigilance : 01 41 44 44 50  |
| CLOPIDOGREL SANDOZ 75 mg, comprimé pelliculé   | Titulaire / <u>Exploitant</u> : SANDOZ<br>Information médicale et pharmacovigilance - Numéro vert : 0 800 455 799   |
| PLAVIX 75 mg et 300 mg comprimé pelliculé<br>DUOPLAVIN (clopidogrel + acide acétylsalicylique) 75 mg/ 75 mg comprimé pelliculé                             | Titulaire : Sanofi Clir SNC / <u>Exploitant</u> SANOFI-AVENTIS France<br>Information médicale et pharmacovigilance - Numéro vert (métropole) : 0 800 394 000<br>DROM-COM : 0 800 626 626                            |
| CLOPIDOGREL ZENTIVA 75 mg, comprimé pelliculé  | Titulaire : sanofi-aventis Groupe / <u>Exploitant</u> SANOFI-AVENTIS France<br>Information médicale et pharmacovigilance - Numéro vert (métropole) : 0 800 394 000<br>DROM-COM : 0 800 626 626                      |
| PLAVIX 75 mg, comprimé pelliculé   | <u>Distributeur parallèle</u> : BB Farma s.r.l. Viale Europa, 160 – 21017 Samarate (VA) Italie<br>Information médicale et pharmacovigilance : +39 0331 236752   |
| PLAVIX 75 mg, 30 comprimé pelliculé  | <u>Distributeur parallèle</u> : Pharma Lab, Paris<br>Tél Pharmacovigilance : 0 800 222 555 - Information médicale : 01.81.79.38.69  |
| CLOPIDOGREL TEVA PHARMA 75 mg, comprimé pelliculé<br>CLOPIDOGREL RATIOPHARM GmbH 75 mg, comprimé pelliculé<br>CLOPIDOGREL ISOMED 75 mg, comprimé pelliculé | TEVA SANTE<br>Tél (n° vert) : 0800 51 34 11   |
| CLOPIDOGREL ZYDUS FRANCE 75 mg, comprimé pelliculé<br>CLOPIDOGREL ZYDUS 75 mg, comprimé pelliculé  | Titulaire/ <u>Exploitant</u> : ZYDUS FRANCE<br>Information médicale et pharmacovigilance : 01 41 19 18 50   |

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

