



13 de junio de 2008

EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS CON LA ADMINISTRACIÓN DE HEPARINA SÓDICA Y HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

La heparina es un anticoagulante utilizado en la prevención o en el tratamiento de trombosis, en especial durante la cirugía y la diálisis. Durante los primeros meses del corriente año, la Autoridad Sanitaria competente en el área de medicamentos de Estados Unidos, Food and Drug Administration (FDA) y, posteriormente, Autoridades Sanitarias de Europa, informaron sobre la detección de eventos adversos severos (reacciones de tipo anafilácticas e hipotensión intensa) luego de la administración **intravenosa** de determinadas marcas comerciales del medicamento Heparina sódica. Análisis realizados sobre los lotes afectados permitieron detectar la presencia de una sustancia anómala (impureza) en dichos lotes.

Esta impureza, implicada en las reacciones adversas severas aparecidas en Estados Unidos y Europa, fue identificada como "**Condroitin sulfato sobresulfatado**", "**Condroitin sulfato supersulfatado**" o "**Condroitin sulfato hipersulfatado**" ('over-sulphated chondroitin sulphate'-OSCS), demostrándose la presencia de dicho contaminante en la materia prima utilizada para producir el Ingrediente activo (API), punto de partida para la elaboración del medicamento Heparina sódica.

Además, se ha considerado que estos eventos adversos guardarían relación con la dosis y vía de administración de este medicamento, esto es: la **administración intravenosa** "in bolus" (inyección intravenosa de una dosis importante del medicamento) y la **administración repetida** podrían implicar un mayor riesgo de eventos adversos. Estudios recientes han demostrado que los efectos adversos estarían mediados por activación directa del sistema kinikallikreína, de forma tal que serían debidos a reacciones del **tipo anafiláctico** (anaphylaxix-like) pero **no debido a anafilaxis**. Esta observación resulta relevante en el sustento de la hipótesis que la toxicidad aguda sería dosis-dependiente.

En base a lo expuesto, a fin de poner en conocimiento las acciones encaminadas por esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica se informa lo siguiente:

- ▶ Desde las primeras comunicaciones emitidas por Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA) y por diferentes Autoridades Sanitarias Europeas de casos de eventos adversos potencialmente severos relacionados con heparinas sódicas comerciales, la A.N.M.A.T viene llevando adelante un Programa de seguimiento de las especialidades medicinales que contienen Heparinas sódicas, Heparinas cálcicas y Heparinas de bajo peso molecular comercializadas en nuestro país, así como de las materias primas utilizadas en su elaboración.
- ▶ Ninguno de los productos o lotes de productos afectados en Estados Unidos o en países Europeos fueron distribuidos en nuestro país.
- ▶ En el marco del Programa de Seguimiento de especialidades medicinales que contienen Heparinas sódicas, Heparinas cálcicas y Heparinas de bajo peso molecular se han realizado diferentes inspecciones en todos los establecimientos elaboradores e importadores de productos comercializados en nuestro país como así también a establecimientos elaboradores de materia prima. Durante estos procedimientos se ha relevado el origen de materias primas y los registros de reclamos, consultas o comunicación de eventos adversos asociados al uso de heparinas ocurridos durante el último año. Asimismo, se ha solicitado la presentación del ensayo de Resonancia

magnética nuclear de protones (RMN¹ H) de todos los lotes de materia prima utilizados en la elaboración de las especialidades medicinales que contienen Heparinas sódicas, Heparinas cálcicas y Heparinas de bajo peso molecular comercializadas en nuestro país, tanto de origen nacional como importadas.

- ▶ El requerimiento de ensayo **Resonancia Magnética Nuclear de Protones** se ha hecho extensivo a aquellos lotes de materia prima utilizada durante el año 2007. En aquellos casos en los cuales el **titular** de la autorización de elaboración y comercialización en nuestro país de las especialidades medicinales que contienen Heparinas como principio activo no disponga del certificado de este análisis provisto por el distribuidor de este insumo, la A.N.M.A.T le ha solicitado la realización de este ensayo sobre las muestras de museo de los lotes de materias primas.
- ▶ En el relevamiento antes citado no se ha detectado un incremento de reacciones adversas asociadas al uso de heparinas durante el año 2007 y hasta abril de 2008.
- ▶ Si bien las Agencias Sanitarias Europeas están permitiendo la utilización de heparinas sódicas y de bajo peso molecular con concentraciones bajas del contaminante, la A.N.M.A.T. ha comunicado a establecimientos elaboradores e importadores que en forma preventiva sólo se autoriza la comercialización de lotes de heparinas elaborados a partir de materias primas en las cuales no se haya detectado el contaminante **Condroitin sulfato sobresulfatado** mediante análisis por RMN-H según método publicado por Food and Drug Administration de Estados Unidos.
- ▶ Como medida adicional, si bien el ensayo por RMN-H de las materias primas para la elaboración de los medicamentos Heparinas no se encuentra codificado en Farmacopea Argentina y otras Farmacopeas de reconocimiento internacional, la A.N.M.A.T ha solicitado a los establecimientos elaboradores de Heparinas la realización del mismo a todos los lotes de materia primas que ingresen al país, quedando estas bajo la condición de "sin derecho a uso" hasta la presentación del informe correspondiente y de la aceptabilidad del mismo.