

Farmacovigilancia

Selección a cargo del Dr. Mauricio R. Plager y la Dra. Patricia Cardoso

Comunicados de la A.N.M.A.T.

“**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 ‘Chondroitin sulfato sobresulfatado’, ‘Chondroitin sulfato supersulfatado’ o ‘Chondroitin 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 (anaphylaxis-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 Es-

tados 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 ad-

versas 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."

Comunicado a los profesionales de la salud sobre moxifloxacina (03/07/08)

ANMAT se dirige a los profesionales de la salud a fin de informarles que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) anunció luego de la reunión de junio del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), que se ha puesto en marcha una revisión del perfil de seguridad del antibiótico moxifloxacina, en sus indicaciones para el tratamiento de la sinusitis bacteriana y de la exacerbación de la bronquitis crónica.

Esta revisión fue iniciada a raíz de la preocupación en el Reino Unido sobre la observación de que los beneficios de la moxifloxacina no compensarían los riesgos en el tratamiento de la sinusitis bacteriana aguda y la exacerbación aguda de la bronquitis crónica.

Este procedimiento de revisión puede llevar varios meses en la Unión Europea por ello el departamento de Farmacovigilancia de ANMAT informa que, si bien a la fecha no posee notificaciones sobre la seguridad de la Moxifloxacina, estará revisando cualquier nueva informa-

ción de seguridad para este antibiótico tanto en el ámbito local como internacional.

En función a lo antedicho, se solicita al cuerpo médico que remita cualquier notificación de seguridad producto del uso de la moxifloxacina. Las consultas sobre este tema pueden ser dirigidas a snfvg@anmat.gov.ar."

Efedrina y pseudoefedrina

Se trata de drogas simpaticomiméticas de acción directa e indirecta sobre los receptores adrenérgicos (la pseudoefedrina es un estereoisómero de la efedrina); se administra principalmente para el alivio sintomático de la congestión nasal.

Debido a la posible utilización ilícita como precursores en la fabricación de estimulantes de tipo anfetamínico (metanfetamina), la Convención de las Naciones Unidas contra el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias psicotrópicas establece la necesidad de adoptar las medidas que se estimen necesarias para evitar la desviación de varios precursores químicos (entre los que se encuentran estas drogas) en la fabricación ilícita de estupefacientes y sustancias psicotrópicas.

En la Argentina, en el Decreto N.º 1095/1996, se menciona el control de diversas sustancias (pertenecientes a listas I, II y III) ubicándose estas 2 entre las de lista I; dicho listado se actualizó mediante el Decreto N.º 1161/2000. Posteriormente surge la Ley 26.045/2005 como Ley de Registro Nacional de Precursores Químicos.

Un informe de las Naciones Unidas (International Narcotics Control Board, INCB-PRE-270/08) sobre el control de estas sustancias destaca el incremento notable en la importación hacia nuestro país de las sustancias mencionadas aunque la industria farmacéutica estaría utilizando cantidades menores de éstas en la elaboración de especialidades medicinales; en consecuencia, la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) emite la Disposición 4712 (15/08/08) a los fines de limitar la posibilidad de este desvío y uso ilícito de esas sustancias controladas y regular en forma apropiada su importación. Luego, la Resolución Conjunta 932, 2529 y 851/2008 establece que sólo los Laboratorios Titulares de registro de especialidades medicinales que contengan en su composición Efedrina y Pseudoefedrina (sus sales, isómeros ópticos y sales de sus isómeros ópticos) sean los únicos habilitados a solicitar autorización previa de importación, y que además se podrá importar lo estrictamente necesario para la realización de análisis, y la investigación médica y científica.