

Londra, 5 giugno 2008

## **COMUNICATO STAMPA EMEA**

### **L'Agenzia Europea dei Medicinali raccomanda le misure per gestire la contaminazione dei medicinali contenenti eparina**

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rivalutato il rischio associato all'utilizzo delle specialità medicinali contenenti eparina contaminate con condroitina solfato ipersolfatata (OSCS). L'eparina è utilizzata per la prevenzione ed il trattamento della coagulazione del sangue. Essa è largamente usata nei pazienti che potrebbero avere o hanno avuto un attacco cardiaco, nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico maggiore e nei pazienti dializzati.

Il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano dell'Agenzia (CHMP) ha concluso che:

- l'OSCS è stata trovata nell'eparina non frazionata (standard) e in quella a basso peso molecolare;
- in alcuni pazienti che ricevevano eparina standard contaminata è stata rilevata una correlazione tra contaminazione con alte concentrazioni di OSCS e gravi effetti collaterali. Tutti i lotti di eparina contaminati sono stati identificati dalle autorità regolatorie di tutto il mondo e ritirati dal mercato;
- basse concentrazioni di OSCS sono state inoltre identificate in alcuni lotti di eparina a basso peso molecolare (enoxaparina). Tuttavia, con la somministrazione di enoxaparina non sono stati osservati effetti collaterali simili. Un richiamo totale dal commercio dell'eparina contaminata nei Paesi dove è utilizzata potrebbe determinare un esaurimento delle scorte e i pazienti potrebbero essere impossibilitati a continuare il loro trattamento.

Il Comitato ha concluso che i medici possono continuare ad utilizzare enoxaparina contenente basse concentrazioni di OSCS per trattare temporaneamente i pazienti fino a che la situazione non si sia risolta. Tuttavia, devono essere adottate una serie di misure per minimizzare il rischio di effetti collaterali. Queste includono:

- evitare la somministrazione di enoxaparina per via intravenosa o arteriosa;
- monitorare attentamente i pazienti per eventuali segni di reazione allergica. I pazienti devono ricevere una terapia antiallergica se tali reazioni si verificano;
- come misura precauzionale, evitare la somministrazione in donne in gravidanza se sono disponibili prodotti alternativi o enoxaparina non contaminata.

Il CHMP ha anche individuato una serie di misure a lungo termine per minimizzare la possibilità di future contaminazioni. Si raccomanda che ogni ispezione sul ciclo di produzione dell'eparina preveda un approccio coordinato tra Europa e partner internazionali e che siano investigate con la Commissione Europea le modifiche degli aspetti legali e regolatori per il rafforzamento del controllo della catena di produzione.

Nelle monografie dell'eparina della Farmacopea Europea dovranno essere inclusi dei test specifici per l'OSCS e altri possibili contaminanti.

Le specialità medicinali contenenti eparina sono autorizzate a livello degli Stati Membri. In tutti i Paesi Membri coinvolti sono disponibili delle avvertenze specifiche per il singolo Paese e informazioni sui lotti in commercio e sulla potenziale carenza nel mercato dei prodotti in questione.

NOTE:

1. La rivalutazione è stata iniziata dalla Germania mediante Articolo 5(3) del Regolamento (EC) N° 726/2004 a seguito della identificazione del contaminante in un numero limitato di lotti in alcuni Stati Membri dell'Unione Europea.
2. L'opinione del CHMP è disponibile sul sito dell' EMEA <http://www.emea.europa.eu/htms/human/opiniongen/list.htm>
3. Questo comunicato stampa e altre informazioni sul lavoro dell'EMEA possono essere reperiti sul sito dell'EMEA [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)

Media enquiries only to:

Martin Harvey Allchurch or Monika Benstetter

Tel. (44-20) 74 18 84 27, E-mail [press@emea.europa.eu](mailto:press@emea.europa.eu)

## **Domande e risposte sull'eparina**

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha rivalutato la problematica correlata alla contaminazione presente nei medicinali contenenti eparina o i suoi derivati. A causa della possibilità di una carenza del prodotto nel mercato, il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano dell'EMA (CHMP) è dell'opinione che i lotti dei medicinali contenenti enoxaparina (un tipo di eparina), che è noto contenere bassi livelli di 'condroitina solfato ipersolfatata' (OSCS, un contaminante), possano continuare ad essere utilizzati, purché siano messe in atto delle misure per ridurre il rischio che potrebbe essere associato all'utilizzo di questi prodotti.

### **Che cosa sono le eparine?**

Le eparine sono sostanze anticoagulanti (fluidificanti del sangue, utilizzati per prevenire e trattare la formazione di coaguli sanguigni). Esse sono largamente utilizzate nei pazienti per i quali è essenziale mantenere il sangue ben fluido, come nei pazienti che potrebbero avere o hanno avuto un attacco cardiaco, nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico maggiore, e nei pazienti dializzati (una tecnica usata per purificare il sangue).

Le eparine sono classificate in base al loro "peso molecolare". Il peso molecolare è legato alla grandezza della molecola dell'eparina. L'eparina allo stato naturale è costituita da una lunga catena di sub-unità. Le eparine standard con catene più lunghe sono classificate come 'eparine non frazionate', mentre le eparine con poche sub-unità sono classificate come 'eparine a basso peso molecolare' (LMWHs). Le eparine standard sono normalmente somministrate per via intravenosa o per infusione (iniezione diretta intravenosa o a goccia intravenosa), e i loro effetti sulla coagulazione devono essere attentamente monitorati dopo la somministrazione. Le eparine a basso peso molecolare possono essere somministrate per via sottocutanea (iniezione sotto cute) e non richiedono uno stretto monitoraggio. Ciò vuol dire che quest'ultime possono essere utilizzate dai pazienti al di fuori dell'ospedale.

### **Che cosa sta accadendo con le eparine?**

Nel marzo 2008, l'EMA era stata avvertita dalla Food and Drug Administration (FDA) americana di un problema di contaminazione con OSCS dei prodotti contenenti eparina. La contaminazione era stata individuata nell'eparina di origine cinese.

I pazienti che assumono eparina contaminata con alte concentrazioni di OSCS possono essere soggetti ad effetti indesiderati gravi, come un'intensa diminuzione della pressione sanguigna e reazioni allergiche gravi. Questi effetti indesiderati sono stati evidenziati nei pazienti nei quali era stata somministrata eparina standard e più spesso quando veniva somministrata per via endovenosa. Mentre negli U.S.A. alcuni pazienti sono deceduti, in Europa non è stato riportato alcun evento fatale.

Conseguentemente, le Autorità regolatorie mondiali hanno individuato e ritirato dal mercato i medicinali contenenti OSCS. Quando vi è un ritiro, tutti i lotti del medicinale devono essere ritirati dal mercato e restituiti all'Azienda produttrice. Durante il richiamo è importante assicurare la disponibilità di farmaci alternativi in modo tale che i pazienti possano continuare ad essere trattati.

L'OSCS è stato identificato principalmente nei medicinali contenenti eparina standard, ma è stato anche identificato in basse concentrazioni nell'enoaparina (LMWH). Poiché vi è un'adeguata disponibilità di eparina standard sul mercato europeo, è stato avviato nei paesi europei dove era stata distribuita un richiamo dal mercato totale dei lotti contaminati. Ma a causa del rischio di una carenza del prodotto, non è possibile ritirare tutte le specialità medicinali contenenti enoaparina. Quindi, è importante considerare se i lotti di enoaparina contaminati possano essere utilizzati per un periodo di tempo limitato fino a quando nuovi lotti di prodotto non contaminato saranno disponibili.

### **Perché l'EMA ha rivalutato le eparine?**

L'Agenzia nazionale dei medicinali tedesca (BfArM) ha richiesto al CHMP di fornire un'opinione scientifica sulle strategie più appropriate da seguire a corto, medio e lungo termine per l'utilizzo dei prodotti contenenti eparina o da essa derivati che possono essere contaminati con varie concentrazioni di OSCS.

La BfArM ha richiesto una rivalutazione attraverso la 'Article 5(3) procedure'. Questa procedura è descritta nell'Article 5(3) del Regolamento (EC) N° 726/2004 e si conclude con una opinione scientifica del CHMP, che viene resa accessibile al pubblico.

### **Qual è l'opinione del CHMP?**

Il CHMP ritiene che vi sia una correlazione tra le alte concentrazioni di OSCS nell'eparina e gli effetti indesiderati gravi verificatisi nei pazienti. Tuttavia, il Comitato ha anche evidenziato che questi effetti indesiderati non sono stati osservati con alcuna eparina a basso peso molecolare.

Come strategia a breve termine, il CHMP è dell'opinione che i LMWHs, in particolare l'enoaparina, che contiene basse concentrazioni di OSCS (meno del 5%), possano continuare ad essere somministrati fino a quando non saranno sostituiti con lotti non contaminati purché siano messe in atto delle misure per minimizzare il rischio di effetti indesiderati. Le misure includono il non utilizzo per via endovenosa o intrarteriosa, e lo stretto monitoraggio per le reazioni allergiche dei pazienti trattati con eparina contaminata. Come misura precauzionale, il CHMP raccomanda inoltre che i medici evitino di prescrivere questi medicinali nelle donne in gravidanza.

Per le strategie a medio e lungo termine, il CHMP è dell'opinione che sia necessaria un'azione coordinata tra i Paesi dell'Unione Europea indirizzata alla risoluzione delle problematiche correlate alla contaminazione. Queste includono ogni indagine sull'origine della contaminazione e ogni ispezione presso le Aziende produttrici di eparina. Inoltre il CHMP è dell'opinione che dovrebbe iniziare una cooperazione internazionale con la Cina per rafforzare i controlli sulla produzione.

Il CHMP raccomanda anche che la monografia per le eparine della Farmacopea Europea (il documento di riferimento che descrive come controllare la qualità delle eparine) sia aggiornato includendo i test per la rilevazione dell'OSCS.

### **Quali sono le conseguenze per i medici ed i pazienti?**

- I pazienti dovrebbero continuare ad utilizzare l'eparina che gli è stata prescritta come indicato dal loro medico. I pazienti dovrebbero contattare il loro medico curante se hanno dei dubbi.

I medici che prescrivono enoaparina devono essere informati sulla problematica relativa alla contaminazione. In tutti i Paesi Membri coinvolti sono disponibili delle avvertenze specifiche per il singolo Paese e informazioni sui lotti in commercio e sulla potenziale

carenza nel mercato dei prodotti in questione. L'enoxaparina non contaminata da OSCS sta diventando disponibile e sta gradualmente sostituendo l'enoxaparina contaminata.

- Quando somministrano enoxaparina contaminata, i medici dovrebbero:
  1. evitare di somministrare enoxaparina direttamente in vena o per via arteriosa;
  2. monitorare attentamente i loro pazienti per i segni di possibili reazioni allergiche;
  3. essere pronti a somministrare un trattamento antiallergico, in caso di reazione allergica.
- Tutte le reazioni allergiche devono essere segnalate, includendo il numero di lotto delle specialità medicinali utilizzate.
- Mentre vi sono ancora lotti contaminati di enoxaparina in uso, i medici devono evitare di utilizzare quest'ultimi nelle donne in gravidanza.

### **Che cosa accadrà prossimamente?**

L'opinione del CHMP sarà resa nota a tutti gli Stati membri dell'Unione europea, per un'azione coordinata. L'EMA aggiornerà questo documento se saranno disponibili nuove informazioni.

Per ulteriori informazioni, si veda l'opinione scientifica del CHMP adottata il 30 maggio 2008.