



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

**INFORME ANUAL DEL DEPARTAMENTO
DE FARMACOVIGILANCIA-ANMAT**

Período Enero-Diciembre 2008

Indice

<i>1-Datos y Estadísticas Generales del Departamento de Farmacovigilancia.....</i>	<i>Pág. 2</i>
<i>2-Desvíos de Calidad-Falta de Eficacia.....</i>	<i>Pág. 8</i>
<i>3-Errores de Medicación.....</i>	<i>Pág. 8</i>
<i>4-Reportes de Vacunas-ESAVIS.....</i>	<i>Pág. 9</i>
<i>Aporte del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Argentina a la calidad de los medicamentos comercializados en el país.....</i>	<i>Pág. 10</i>



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Datos y Estadísticas Generales del Departamento de Farmacovigilancia
Por Farm. Paola Mariani

A continuación se detallan los datos y estadísticas obtenidos a partir del procesamiento y evaluación de las notificaciones, voluntarias y espontáneas, recibidas por el Departamento de Farmacovigilancia-ANMAT correspondientes a Enero-Diciembre de 2008.

Total de Notificaciones recibidas por el Depto. de FVG: **4958**

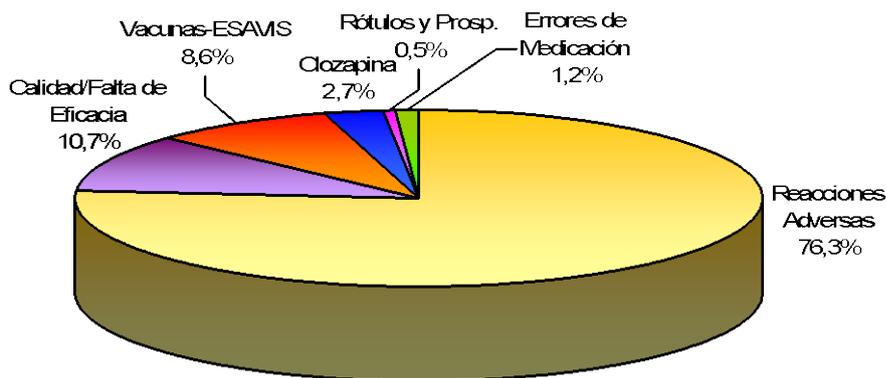
Tasa de Notificación: 125 notificaciones/millón habit./año

Tipo de Notificaciones

Tipo	Cant Notific.	%
1. Reacciones adversas	3784	76.3
2. Calidad/Falta de Eficacia	531	10.7
3. Vacunas/ESAVIS	425	8.6
4. FVG intensiva Clozapina	132	2.7
5. Errores de Medicación	61	1.2
6. Rótulos y prospectos	25	0.5

Actualmente, el Departamento de Farmacovigilancia cuenta con una base de datos de Reacciones Adversas actualizada al día y otras bases de datos con información sobre: Desvíos de Calidad/Faltas de Eficacia, Vacunas/ESAVIS (Eventos supuestamente atribuibles a Vacunas e inmunizaciones), FVG intensiva de Clozapina, Errores de Medicación y Rótulos/Prospectos.

Gráfico Nº1: Notificaciones FVG 2008



Total de consultas telefónicas, personales y por correo electrónico con asesoramiento en temas de Farmacovigilancia: **350**

Las consultas fueron realizadas por Profesionales de la Salud (Médicos, Farmacéuticos, etc) y Pacientes.

Cantidad de Efectores Periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia a diciembre de 2008: **65**

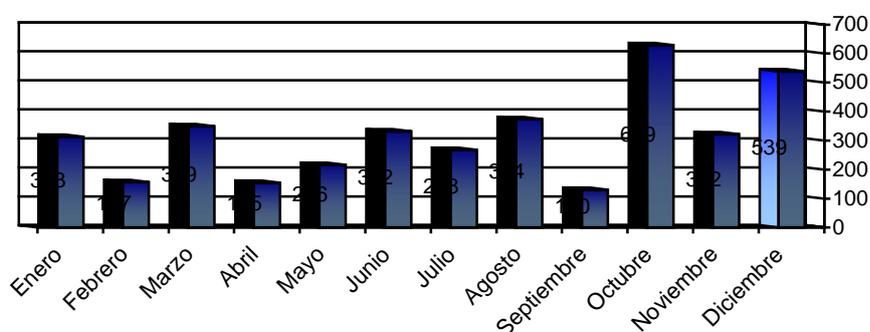


Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Los efectores periféricos (EP) están compuestos por las siguientes instituciones: Ministerios de Salud Provinciales, Colegios de Profesionales, Hospitales Públicos y Privados, Universidades, Obras Sociales y Asociaciones de Profesionales, quienes efectúan los reportes, voluntarios y espontáneos, al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

1-REACCIONES ADVERSAS

Gráfico N°2: Notificaciones RA por mes



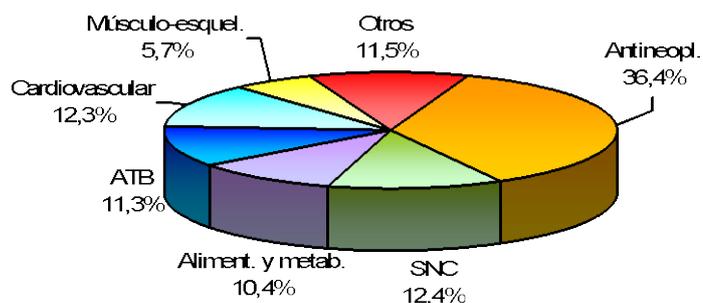
Código ATC de las drogas reportadas:

Grupo ATC	Nombre Grupo ATC	Cant. Notific.	%
L	Antineopl. e inmunomodul.	1377	36.4
N	Sist. Nervioso Central	469	12.4
C	Sist. Cardiovascular	465	12.3
J	Antiinfecciosos/ATB	427	11.3
A	Tracto aliment. y metabolismo	392	10.4
M	Sist. Músculo-esquelético	215	5.7
R	Sist. Respiratorio	124	3.3
H	Hormonales	90	2.4
B	Sangre	78	2.1
G	Sist. Genitourinario/Hormonas Sex.	63	1.7
D	Dermatológicos	47	1.2
P	Antiparasitarios	17	0.4
S	Oftalmológicos	12	0.3
V	Varios	8	0.2



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Gráfico Nº3: Notificaciones según Código ATC



Las 20 drogas más reportadas:

Nº	Droga	Cant. Notific.	Grupo ATC
1	Capecitabine	300	L
2	Interferon alfa 2 a	246	L
3	Etanercept	169	L
4	Valsartan	169	C
	(solo o asoc. c/Amlodipina o diuréticos)		
5	Rimonabant	118	A
6	Bevacizumab	111	L
7	Trastuzumab	109	L
8	Enalapril	99	C
	(solo y asoc. c/diuréticos)		
9	Erlotinib	98	L
10	Exenatide	86	A
11	Rituximab	77	L
12	Zoledronato	60	M
13	Furosemida	50	C
14	Interferon beta 1 a	49	L
15	Rivastigmina	45	N
16	Amoxicilina	44	J
	(sola y asoc. c/AINES o inhib. Betalactam.)		
17	Diclofenac	41	M
	(solo o asoc. c/otros AINES o Vit. B)		
18	Adalimumab	40	L
19	Ibandronato	39	M
20	Sunitinib	38	L

Las notificaciones de los grupos A y L corresponden a nuevas drogas que se encuentran en estudios de Fase IV, dentro de un Plan de Minimización de Riesgos. Los *laboratorios* que las desarrollaron y/o comercializan realizan un seguimiento de las mismas y envían en forma periódica reportes sobre su Seguridad.

Por otro lado, las otras drogas más reportadas corresponden a medicamentos de uso habitual en nuestra población (AINES, antibióticos, anticonvulsivantes, antihipertensivos) y sus notificaciones son enviadas en su mayoría por los *Efectores Periféricos*.

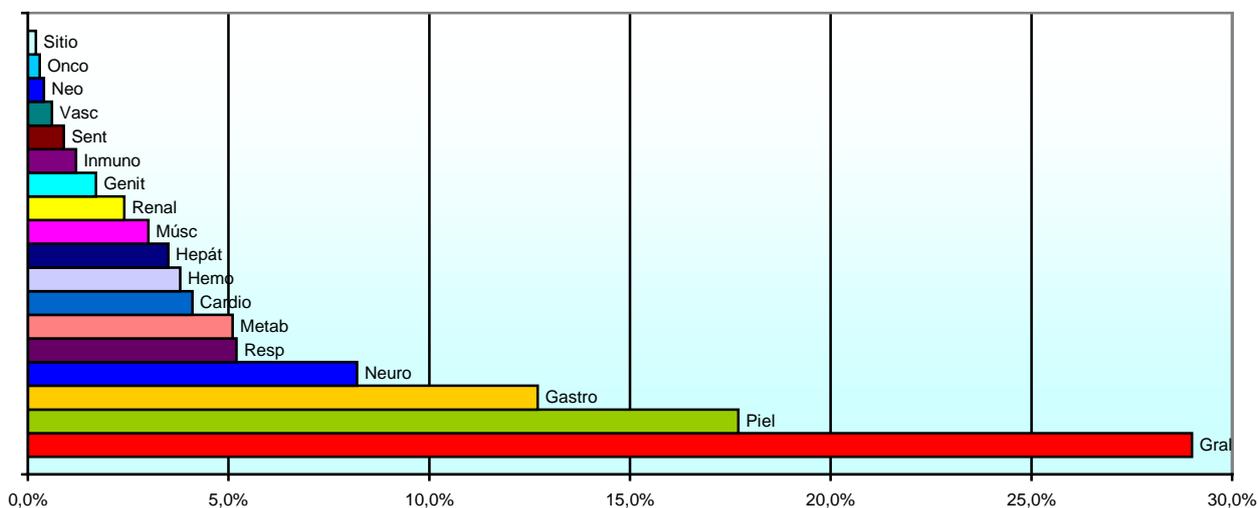


Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Clasificación de las Reacciones Adversas:

Trastornos	%
Generales de todo el organismo	29.0
Piel y mucosas	17.7
Gastrointestinales	12.7
SNC, SNP y SN Vegetativo, Psiquiátricos	8.2
Respiratorio	5.2
Metabolismo y Nutrición, Endocrinos	5.1
Cardiovascular	4.1
Sangre (GR, GB, PQ) y Coagulación	3.8
Hepáticos	3.5
Músculo-esqueléticos	3.0
Renales y urinarios	2.4
Genitales	1.7
Inmunológicos e Infecciosos	1.2
Visión, Auditivos, Vestib, Otros sentidos	0.9
Vasculares	0.6
Fetales y Neonatales	0.4
Oncológicos	0.3
En el sitio de aplicación	0.2

Gráfico N°4: Clasificación Reacciones Adversas



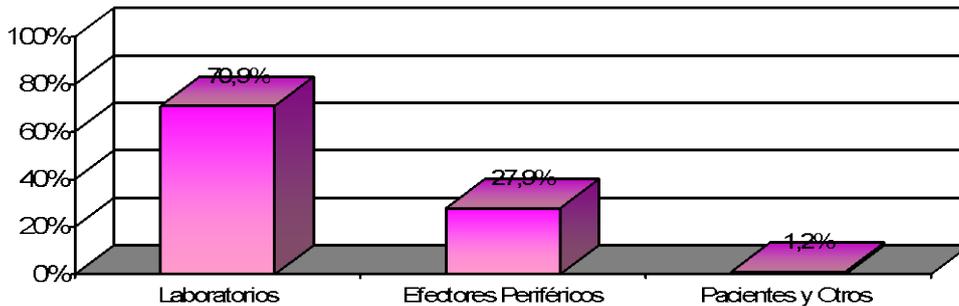
Distribución de las notificaciones de acuerdo al Tipo de Notificador:

Tipo de Notificación	Cant	%
Laboratorios	2683	70.9
Efectores Periféricos	1056	27.9
Pacientes y Otros	45	1.2



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Gráfico NP5: Notificaciones por Tipo Notificador



Notificadores:

LABORATORIOS

Nº Notificaciones/Año	Laboratorio
300-1100	ROCHE NOVARTIS
100-200	WYETH SANOFI AVENTIS ELI LILLY GLAXO SMITHKLINE ABBOTT
50-100	ROEMMERS BOEHRINGER INGELHEIM ASTRA ZENECA JANSSEN /JONHSON
20-50	SIDUS BRISTOL MYERS SQUIBB PFIZER BAGO SANDOZ GADOR IVAX

EFFECTORES PERIFERICOS

Nº Notificaciones/Año	Efector Periférico
Aprox. 500	SEGUNDA CAT. FARMACOLOGIA FAC. DE MEDICINA-UBA
30-150	UNIV. NAC. NORDESTE - CORRIENTES FACULTAD DE AGROINDUSTRIAS - CHACO ZONA SANITARIA METROPOLITANA - NEUQUEN HOSPITALES DEL GCBA PRIMERA CAT. FARMACOLOGIA FAC. DE MEDICINA-UBA
10-30	APROSS – CORDOBA UNIVERSIDAD DE TUCUMAN COLEGIO DE FARMACEUTICOS DE CORDOBA RPVF - COLEGIO DE FARMACEUTICOS PCIA BS AS DASPU - CORDOBA HOSPITAL LUCERO – BAHIA BLANCA CONSEJO MEDICOS - CORDOBA



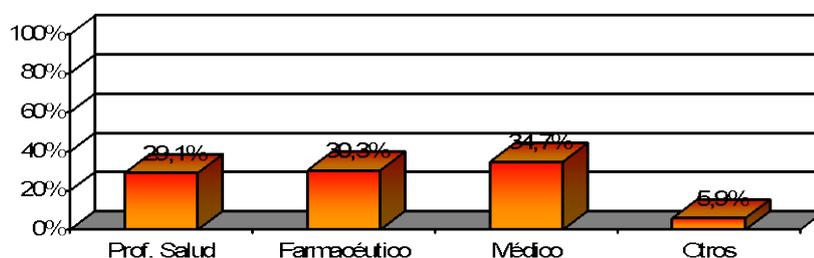
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Distribución de las notificaciones de acuerdo a la Profesión del Notificador:

Profesión del Notificador	%
Profesional de la Salud*	29.1
Farmacéutico	30.3
Médico	34.7
Otros (Odontólogo, Enfermero, No Prof., Pacientes)	5.9

*generalmente, médico o farmacéutico que no se especifica en la notificación

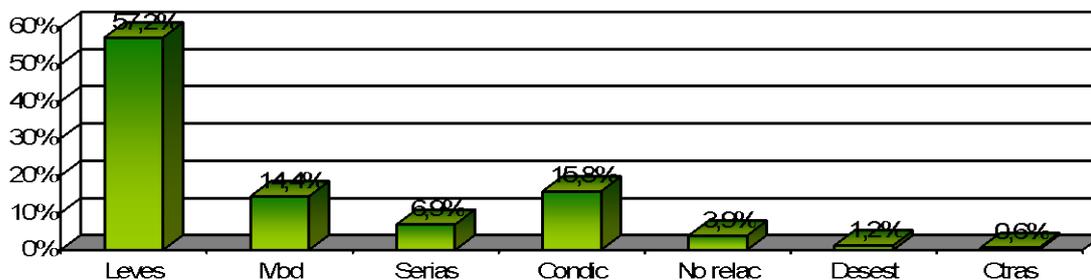
Gráfico Nº6: Profesión del Notificador



Imputación de las Reacciones Adversas:

Imputación	Cant.	%
Leves	2163	57.2
Moderadas	545	14.4
Serias	260	6.9
Condicional	596	15.8
No relacionadas	147	3.9
Desestimadas	45	1.2
Otras	28	0.6

Gráfico Nº7: Notificaciones según intensidad de las RA





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2-DESVIOS DE CALIDAD-FALTA DE EFICACIA

Durante el año 2008 se recibieron:

- **216** notificaciones **Sin Muestra**
- **315** notificaciones con sospecha de desvío de calidad/falta de eficacia **Con Muestra**, las cuales fueron remitidas para su análisis por el INAME y hasta la fecha de publicación del presente informe:

• CUMPLIERON ESPECIFICACIONES	164	52.1%
• NO CUMPLIERON ESPECIFICACIONES	55	17.5%
• EN PROCESO POR INAME	93	29.5%
• Investigación BPFyC	3	0.9%

❖ **Ránking de Tipos de Reportes con sospecha de Falta de Eficacia/Desvío de calidad:**

Problema Reportado	Cant. Notif.	%
Faltas de Eficacia	322	60.6
Reacc. adversas ligadas a la calidad	114	21.5
Problemas farmacotécnicos*	56	10.5
Empaque	17	3.2
Legitimidad	8	1.5
Otros	8	1.5
Contaminación	6	1.1

* Características organolépticas: color, olor, sabor, precipitado, turbidez, opalescencia. Problemas en la reconstitución de liofilizados o polvos. Problemas de dureza.

Nota: a los fines estadísticos se cuantifica como un reporte distinto cada notificación aunque se trate del mismo producto y/o número de lote

❖ **Ránking de Formas Farmacéuticas reportadas con sospecha de FE/DC:**

Formas Farmacéuticas	Cant. Notif.	%
Inyectables	272	51.2
Sólidas orales	175	33.0
Otras	35	6.6
Líquidas orales	34	6.4
Tópicas	15	2.8

3-ERRORES DE MEDICACION

Se han recibido 61 notificaciones de Errores de Medicación durante el año 2008.

Notificadores	Cant. Notif.	%
Laboratorios	49	80.3
Ef. Periféricos	8	13.1
Otros	4	6.6



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

<u>Tipos de Errores</u>	<u>Cant. Notif.</u>
Vía de Administración	10
De Dispensación	7
De Medicación	7
De Dosis	6
De Prescripción	5
De Técnica	4
De Medicación	4
Medicamento vencido	4
Tratamiento incorrecto	4
Potencial	3
De técnica	2
Otros no clasificados	8

4-REPORTES DE VACUNAS-ESAVIS

Por: Dra. Silvia Bentancourt

-Durante el año 2008 hemos recibido un total de 425 reportes correspondientes a Eventos Supuestamente Atribuibles a Vacunas e Inmunización.

-El 38% de los reportes se relacionan con la vacuna de la fiebre amarilla. Con respecto a los datos obtenidos 27 reportes (17%) informan que la vacuna fue aplicada a personas mayores de 60 años y que no vivían o viajaban a zona endémica.

-El 23 % corresponden a notificaciones sobre la vacuna triple viral , de las cuales el 79% son parotiditis. Desde fines del 2006 y hasta el 2008 hemos recibido mayor número de notificaciones correspondientes a esta vacuna que en años anteriores; se realizó un estudio sobre esta problemática que movilizó a las Direcciones de Epidemiología de las provincias afectadas como al Ministerio de Salud de la Nación a través de su dirección de Epidemiología y de sus efectores ANLIS y ANMAT creándose un comité de expertos multidisciplinarios para la evaluación de los esavis notificados .Se determinó que los esavis ocurridos (0,8%)estaban por debajo de la tasa considerada de riesgo para evaluar el cambio de la vacuna.

-El 6.6% de las mismas corresponden a la vacuna contra el rotavirus (Rotarix)de los cuales el 71% fueron clasificados como errores programáticos(administración inadecuada ,incorrecta reconstitución, vacuna vencida).

-Con respecto a la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano(HPV) , hemos recibido 6(seis) reportes de eventos supuestamente atribuidos a vacuna e inmunización, ninguno de los cuales de gravedad. Esta vacuna no se encuentra dentro del calendario nacional de vacunación y existen dos marcas comerciales Gardasil (MSD) y Cervarix (GSK).Durante el año 2009 comenzamos a trabajar en un plan de Farmacovigilancia (similar al de Rotavirus) tal como lo establece la FDA y la EMEA.

-Durante el año 2008 el SNFVG, división vacunas, ha participado como expositor en el Curso de actualización en Inmunizaciones realizado por el GCBA en el Hospital Durand en el mes de Junio En el mismo se informó sobre el número de Esavis recibidos a la fecha , su imputabilidad y eventos recibidos con vacunas nuevas.

-Hemos participado de cada una de las reuniones del Comité Técnico Nacional que se realizaron en el Ministerio de Salud y ambiente de la Nación ,sobre la Campaña Nacional de Vacunación para eliminar el Síndrome de Rubéola Congénita y Control de la Rubéola en varones de 16 a 39 años. La ANMAT a través del SNFVG colabora en la coordinación de la misma.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

-Fuimos invitados a participar en la Reunión Internacional para la Revisión de las actividades de la vigilancia posterior a la comercialización de vacunas en la Región de las Américas(OPS) ciudad de México, los días 4 y 5 de Noviembre de 2008.

Durante la misma los países miembros de la Red Saneva como Argentina , Brasil, México, Venezuela y Panamá, expusieron su sistema para la vigilancia de vacunas nuevas como rotavirus y análisis de los resultados.

APORTE DEL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE ARGENTINA A LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS EN EL PAIS

*Por: Farm María Beatriz Cardoso
Servicio de Seguridad y Eficacia de Medicamentos.
Dpto. de Farmacovigilancia.*

Introducción

ANMAT ha implementado diversas estrategias de control y fiscalización de los medicamentos previo a la etapa de autorización y posteriormente a la misma, a fin de garantizar la calidad y seguridad de las especialidades medicinales. Entre ellas existe el monitoreo continuo de éstas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, que además aspira a la detección precoz de aquellos problemas que pueden presentarse con la utilización de los medicamentos y que significarían un riesgo para el paciente.

En setiembre de 2008, se cumplieron 15 años del inicio del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. El presente trabajo reseña los aportes del mismo con respecto a la **detección de desvíos de calidad de las especialidades medicinales durante la etapa de comercialización en nuestro país.**

El mercado de medicamentos en la Argentina.

La industria farmacéutica ha sido uno de los sectores más dinámicos de la economía argentina en los últimos 25 años. Si se analiza la evolución de los indicadores que surgen de los censos económicos, se observa la creciente participación del sector respecto de la industria manufacturera vista en su totalidad, tanto de la facturación por ventas y del valor agregado, como así también de una creciente productividad del trabajo asalariado (1).

El sector farmacéutico-farmoquímico está compuesto por alrededor de 350 laboratorios. De éstos, los primeros 80 concentran más del 95% de las ventas. Con respecto al origen del capital, las empresas nacionales participan en un 51-52% del total de las ventas en el mercado interno. Gran parte de ellas, dedicadas a la fabricación de medicamentos similares (copia de productos innovadores u originales) (1)

Respecto de la localización se observa una elevada concentración de firmas en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, y en la provincia de Buenos Aires (1)

En la Argentina, en 2007 se comercializaron aproximadamente 2086 principios activos solos y en asociación, contenidos en 10704 nombres registrados (productos), y en 22041 presentaciones.

Además, algunas compañías de origen internacional importan productos elaborados en otros países por lo que es fundamental un control constante de todos los medicamentos disponibles en el mercado argentino.

Por otro lado, la provisión de materias primas en un mundo globalizado está concentrado en pocos productores, por lo cual cuando se producen errores en su manufactura éstos pueden



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

impactar a nivel mundial. Día a día se observan en las distintas agencias regulatorias internacionales advertencias y retiros del mercado por diferentes razones. Nuestro país no se encuentra exento de estar expuesto a ese riesgo; y por lo tanto se convierte en fundamental la existencia de un sistema de monitoreo permanente de la calidad de los medicamentos que se comercializan.

Características de Sistema Nacional de Farmacovigilancia argentino

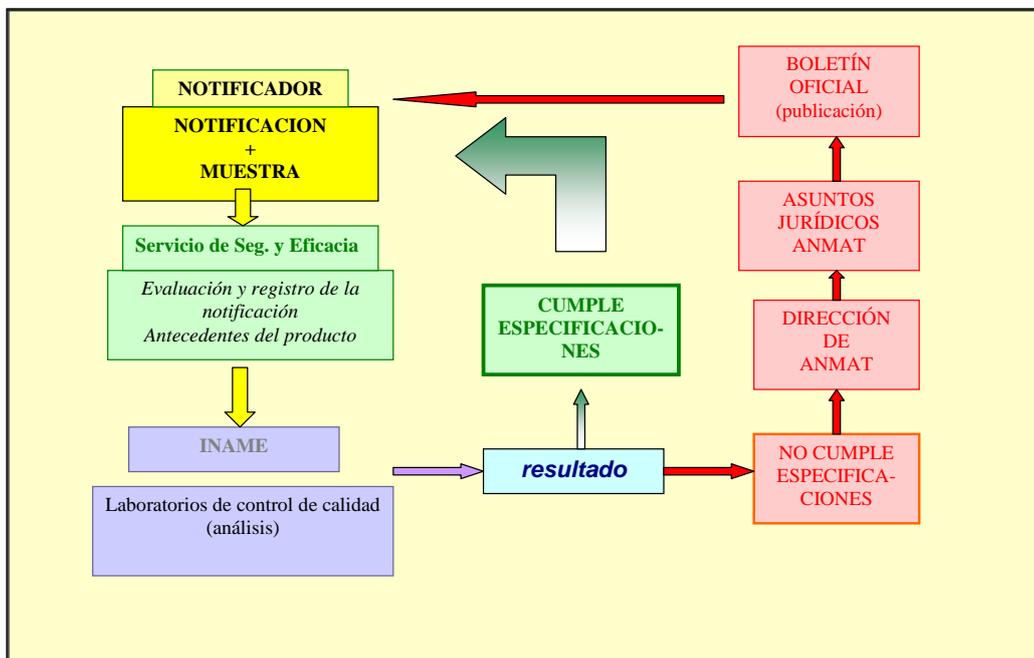
El mismo está organizado como una red; con un Efecto Central (el Departamento de Farmacovigilancia, localizado en la sede de ANMAT Central) y Efectores Periféricos distribuidos a lo largo del país en Instituciones de Salud (hospitales públicos y privados; sanatorios); Ministerios de Salud provinciales, Colegios profesionales (farmacéuticos, médicos, odontólogos), Cátedras de Farmacología (en Facultades de Medicina de distintas Universidades).

El Departamento de Farmacovigilancia está constituido por dos Servicios: uno de ellos, el de Seguridad y Eficacia de los Medicamentos, se ocupa en especial de evaluar y registrar los reportes con sospecha de desvíos de calidad de fármacos.

Cuando se reciben éstos junto a muestras de los productos involucrados, éstas se derivan a los laboratorios de ANMAT en el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a fin de verificar el cumplimiento de las especificaciones. Para ello se utilizan distintos métodos analíticos e inclusive si es necesario la verificación de Buenas Prácticas de Manufactura en el establecimiento elaborador. Si el medicamento **no cumple** con las condiciones técnicas con que fue aprobado, la Dirección de ANMAT toma el recaudo legal correspondiente (retiro del lote del mercado; prohibición de elaboración; etc.)

Las notificaciones son espontáneas y voluntarias, y pueden ser efectuadas por particulares además de los integrantes de los Efectores Periféricos.

Gráfico: Circuito de procesamiento del reporte de Desvío de Calidad:





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

A lo largo del tiempo, este Servicio ha atravesado distintas etapas: *una inicial* donde fundamentalmente se volcaron los esfuerzos en la formación de la red del SNFVG, y a definir cómo sería el circuito de recepción, evaluación y control de las muestras.

Luego, *una etapa de desarrollo de la red* con un crecimiento manifiesto de la participación de los diversos actores, conjuntamente con la redacción de los instructivos de procedimientos básicos en cuanto a los problemas de calidad. Y finalmente, *una etapa de consolidación del sistema* en relación con la investigación de fallas de calidad, caracterizada por una mejora en el contenido de los reportes y la profundización de la detección de reacciones adversas generadas por medicamentos defectuosos (que definimos a los fines prácticos como **reacciones adversas ligadas a la calidad**).

Entonces el primer interrogante que se plantea es **¿Qué hace un SNFVG como el argentino con respecto al hallazgo de los desvíos de calidad?**

Básicamente, se puede decir que según nuestra experiencia tiene los siguientes objetivos:

1. Detectar y describir:

a) *Eventos inmediatos con fármacos*: en los que debe diferenciarse el efecto adverso generado por los componentes de la forma farmacéutica (drogas, excipientes), de los efectos adversos producidos por una deficiencia en la calidad del producto. Focalizando especialmente la mirada hacia aquellos que generan un riesgo en la población, prestando debida atención a las señales generadas por la red de farmacovigilancia.

b) *Cómo se usan los medicamentos en la práctica diaria* (condiciones de administración; posología) poniendo de manifiesto aquellas circunstancias del medicamento que puedan conllevar un peligro, y que requieran tomar medidas que mejoren la seguridad de los mismos (ej. ausencia de vía de administración en el rótulo de inyectables que produzca su aplicación en una forma inadecuada)

c) *Comportamiento de los productos durante la comercialización a fin de garantizar el mantenimiento de la calidad*: en cuanto a este punto, Argentina está considerado un país en zona templada II ($25 \pm 2^\circ \text{C}$ y $60 \pm 5\% \text{HR}$) según la armonización de zonas climáticas mundiales del International Comité of Harmonization (ICH), sin embargo, posee en el norte del mismo una amplia zona de clima subtropical con altas temperaturas y humedad; en la zona occidental altas temperaturas y baja humedad y en el sur del país sumamente frío (con amplios territorios por debajo de 0°C). Por lo tanto se hace necesario monitorear continuamente si los envases autorizados permiten conservar los medicamentos manteniendo sus especificaciones.

2. Plantear la problemática: en ocasiones, es necesario presentar a los distintos niveles de ejecución de nuestra Institución los problemas de calidad detectados de forma inmediata, especialmente cuando un producto nuevo ingresa al mercado, o se ha realizado un cambio en la fórmula y/o envase, ya que permite relatar lo que se está observando acerca del medicamento en esa primera etapa de la comercialización, o en el reingreso a la misma.

A lo largo del tiempo ha sido una forma útil de detectar tempranamente diferencias en la calidad en medicamentos con respecto de otras marcas comercializadas.

3. Colaborar a nivel institucional: generando distintas hipótesis de investigación con respecto a las causas que originan los desvíos de calidad y su impacto en el hombre, aportando información de lo cotidiano e inclusive datos suministrados por informantes claves, como por ejemplo profesionales de amplia trayectoria que forman parte de los Efectores Periféricos; y evaluando el riesgo que los mismos implicarían para el paciente.

Ahora bien, concretamente **¿Qué ha detectado un SNFVG como el argentino con respecto a la calidad de los medicamentos?:**



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1) **Desvíos de calidad propiamente dichos:** es decir fallas en las especificaciones que deben cumplir las especialidades medicinales que se originan durante su manufactura, siendo el laboratorio productor responsable de las mismas. Como ejemplos mencionaremos algunos casos detectados a través del tiempo y que generaron medidas de regulación y control por parte de la ANMAT (en todos los casos hubo retiro de los lotes del mercado):

- a. *Disminución de principio activo:* se reportó falta de eficacia al utilizarse atropina sulfato inyectable. Realizados los ensayos correspondientes se determinó que contenía menor cantidad de principio activo (2)
- b. *Inadecuada disolución de un antibiótico (norfloxacina) en comprimidos:* se observó falta de adecuada respuesta al tratamiento. Una vez realizado el test de disolución al producto se determinó que no cumplía con lo codificado (3)
- c. *Defecto en la dosificación:* por deficiencia en los goteros de una solución de salbutamol para nebulizar. Se había reportado que en varios casos se debió aumentar el número de gotas a administrar para ver el efecto esperado en los pacientes (4)
- d. *Error en el envasado:* se detectó un lote de ácido fólico comprimidos en blisters rotulados como tal, dentro de envases secundarios (caja) con rótulo de nitrito de isosorbide.
- e. *Error en rótulos:* se halló un lote de ampicilina inyectable de 1g con rótulo primario de 1000g.
- f. *Aparición de Efectos Adversos en pacientes por defectos de calidad del producto:* se reportaron varios casos de bacteriemia y fiebre con la administración de metronidazol inyectable. El producto no cumplió con el ensayo de esterilidad (5)

2) **Errores de Formulación de especialidades medicinales:** en 2005 se recibieron notificaciones que describían la presencia de un precipitado en una suspensión de ibuprofeno para uso en pediatría. Realizada la investigación se determinó que el precipitado era bentonita (un excipiente). El laboratorio productor efectuó el cambio de la fórmula del mismo eliminando dicho excipiente.

3) **Alteración de la estabilidad de productos en condiciones de comercialización:** se recibieron comunicaciones de aparición de coloración (rosa-amarronada) y posterior precipitado, en una marca comercial de dobutamina inyectable, cuyo aspecto normal es una solución transparente. Se llegó a la conclusión que la apariencia de la misma se debía a un proceso de oxidación del principio activo generado por el oxígeno y catalizado por la luz. El laboratorio responsable modificó la formulación agregando un excipiente (edetato disódico) y cambió la condición de almacenamiento de temperatura ambiente (previamente autorizada) a temperatura controlada en 15-30 °C, con un envase secundario individual para cada frasco ampolla, dentro de una caja de cartón con 20 unidades en su presentación de uso hospitalario.

4) **Rótulos incompletos para el manejo cotidiano:** se detectó debido al reporte frecuente del problema, que las ampollas de una solución inyectable de cafeína al 25% no indicaban en su rótulo la vía de administración (endovenosa). Se solicitó al laboratorio elaborador que se incorporara la misma debido a su amplio uso en terapia intensiva y para evitar errores en su administración. El producto tenía varios años de vigencia en el mercado argentino. Esta actividad de revisar rótulos y prospectos por cuestiones de seguridad generó que el Dpto. de Farmacovigilancia dedicara especial atención a este tema, y que en los años 2006 – 2007 se hayan producido 90 actualizaciones de los mismos, pertenecientes a productos con varios años de comercialización que debían adecuarse a la normativa vigente.

5) **Necesidad de cambio de envase primario para adecuarse a condiciones ambientales:** es el caso de un producto con omeprazol en cápsulas que tenía como envase primario un blister de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

aluminio/policloruro de vinilo (Al/PVC). Cuando se analizaron muestras comercializadas se observó la disminución de la concentración del principio activo y el cambio de coloración de los microgránulos que lo contenían. El laboratorio productor modificó el tipo de blister cambiando a uno de película de aluminio/aluminio (ALU/ALU), de mayor barrera protectora.

6) Seguimiento del comportamiento de productos similares (incumplimiento de bioequivalencia):

En nuestro país se ha reglamentado la obligatoriedad de realizar estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de determinadas especialidades medicinales (6). A partir de 1999, ANMAT, los ha comenzado a exigir para aquellos fármacos cuyas características farmacocinéticas y farmacodinámicas aconsejan disponer de Información actualizada. Se ha determinado una lista de principios activos que ameritan esos estudios de bioequivalencia, que una vez que han sido cumplidos y aprobados por la Autoridad Sanitaria, permiten el intercambio de dicha marca comercial con el producto innovador o patentado. En 2004, el SNFVG recibió 1 reporte de falta de eficacia terapéutica con comprimidos de una oxcarbamazepina marca genérica, cuando se la administró en reemplazo del producto original. El paciente, un epiléptico adulto presentó convulsiones recurrentes. El Laboratorio productor del similar había iniciado los ensayos de bioequivalencia en humanos, tal como lo exige la reglamentación vigente. Sin embargo, los resultados presentados hasta ese momento no eran consistentes. Se decidió suspender la comercialización del producto hasta que se ajustara la formulación de la especialidad medicinal y se presentaran datos del estudio de bioequivalencia concluyentes en pacientes (7)

A continuación se describen otros inconvenientes detectados en la práctica cotidiana que consideramos un aporte interesante del SNFVG, y que ha contribuido suministrando información para mejorar productos farmacéuticos por parte de los laboratorios productores y su utilización por los usuarios:

1) **Problemas de calidad por condiciones de uso habitual:** son alteraciones en la calidad del producto debidas a la forma en que se utiliza el medicamento en la vida diaria. Un ejemplo de esto lo constituye un caso registrado donde se observó la aparición de un precipitado (que era el excipiente gluconato de clorhexidina) en una suspensión de simeticona/bromuro de homatropina, por conservación inadecuada en heladera. El prospecto del producto especificaba que no debía conservarse refrigerado (sino a una temperatura ambiente preferentemente entre 15-30 °C); pero se sabe que es un hábito común almacenar de esta manera los medicamentos durante su uso, luego de ser abiertos por primera vez. El laboratorio productor decidió modificar la fórmula eliminando la clorhexidina para evitar su precipitación.

2) **Condiciones de manejo de un medicamento que induce la aparición de un problema con el mismo:** se informó con respecto a una albúmina inyectable en una presentación de frasco ampolla de 50 ml, que cuando se perforaba el tapón de goma con la aguja del set provisto para la infusión, éste se hundía dentro del frasco quedando la boca del mismo completamente abierta y el contenido expuesto. Realizada la investigación correspondiente se llegó a la conclusión que ésta situación se producía porque no se apoyaba el envase de vidrio en una superficie (como se especificaba en las instrucciones) y por lo tanto se imprimía a la acción de una fuerza adicional que generaba la introducción del tapón en la solución de albúmina. El Laboratorio elaborador decidió rediseñar el tapón considerando esa práctica.

3) **Administración de fármacos por vías no aprobadas:** durante 2006, fue reportado por un mismo hospital que utilizaban preferentemente una marca comercial de fosfato de dexametasona inyectable (intravenoso), ya que otros productos administrados generaban en los pacientes bajo tratamiento oncológico, intolerancia y aparición de diferentes reacciones adversas al ser administradas por *vía intratecal*. Cuando se revisaron las indicaciones de todos los productos



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

comercializados, se observó que **ninguno** había sido aprobado por la Autoridad Sanitaria para el **uso intratecal**. Se descartó así la posibilidad de que los efectos adversos detectados se debieran a desvíos de la calidad o errores en la formulación de las distintas especialidades medicinales. Se estudiaron las distintas fórmulas disponibles y los excipientes que contenían, y se realizó un informe detallado con una evaluación teórica de cuáles son las características que debe reunir un inyectable para ser administrado por esa vía, cuáles son los excipientes que *no deben* contener dichas formulaciones, y por qué un producto era el mejor tolerado. En el mercado argentino hasta el presente no se encuentra registrado ninguna dexametasona de uso intratecal exclusivo. Los especialistas utilizan los productos existentes basándose en su experiencia empírica y literatura científica.

ACCIONES DE RETIROS DE LOTES (RECALL) GENERADAS POR DESVIOS DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS

A continuación se muestran los resultados con respecto a las medidas tomadas por ANMAT, con respecto a los productos que presentaron desvíos de calidad. Se describe la cantidad de Disposiciones de prohibición de comercialización y uso (retiros de lotes) originadas, y otras acciones de fiscalización y control (se incluyen aquí retiros voluntarios de lotes por el Laboratorio elaborador; realización de estudios complementarios de estabilidad; modificación de formulación; medidas correctivas en envase primario, rótulos; etc).

**Tabla 1: Número de medidas regulatorias y de control efectuadas por ANMAT
en el período 1997 a 2006**

Año	Disposiciones de retiro de lotes por ANMAT	otras acciones de regulación y control
1997	2	8
1998	4	5
1999	2	5
2000	6	3
2001	1	20
2002	2	11
2003	4	20
2004	7	11
2005	11	14
2006	9	15

Fuente: elaboración propia según datos aportados por el SNFVG

Conclusiones

1. En Argentina el SNFVG ha contribuido en forma creciente y dinámica con el control de los medicamentos, recolectando datos a través de los reportes periódicos que se transforman en información, y generan posteriormente medidas de regulación por parte de ANMAT.
2. Una característica importante del SNFVG argentino es que recibe las muestras de los productos que se sospechan defectuosos, es así que inicia la investigación correspondiente



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

aportando además datos e información adicional al respecto, como por ejemplo el seguimiento de los productos a través del tiempo. Debido a su contacto directo con el usuario del medicamento creemos que se genera un lazo de confianza entre la comunidad y la Autoridad Sanitaria.

3. Si bien los desvíos de calidad observados en todos estos años son limitados en función de la cantidad de productos comercializados en el país, su detección ha sido importante para garantizar la eficacia y seguridad de los medicamentos.

4. Un SNFVG permite la detección entre otros de desvíos de baja frecuencia, que los laboratorios elaboradores no han podido observar durante la manufactura de los productos. Y es de especial utilidad cuando se trata de una especialidad medicinal de reciente comercialización.

Comentarios finales

1. Controlar los medicamentos es un proceso dinámico que se ajusta periódicamente a la política de salud de cada nación, y que requiere de nuevas estrategias de acuerdo con el crecimiento y características de su industria farmacéutica.
2. Es un hecho que algunos países poseen sistemas de detección de desvíos de calidad con distintas formas de vigilancia, cuyo objetivo es monitorizar permanentemente el comportamiento de los medicamentos durante su mercadeo. Al aprovechar las estructuras organizacionales disponibles (*red de farmacovigilancia*) ésta se constituye en una herramienta muy accesible y económica para ese fin, y permite ver al medicamento en una forma integral.

Citas Bibliográficas

1. Sosa M R. Análisis Sectorial: La industria Farmacéutica. Centro de Estudios para la Producción Ministerio de la Producción República Argentina. 2002 Agosto.
2. Boletín Oficial de la República Argentina. Disposición ANMAT 264/2006, de 19 de enero, por el que se prohíbe la comercialización y uso del producto. BO núm 30838, 03/02/2006.
3. Boletín Oficial de la República Argentina. Disposición ANMAT 3107/2004, de 28 de mayo, por el que se prohíbe la comercialización y uso del producto. BO núm 30414, 03/06/2004.
4. Boletín Oficial de la República Argentina. Disposición ANMAT 1857/2005, de 28 de marzo, por el que se prohíbe la comercialización y uso del producto. BO núm 30632, 14/04/2005.
5. Boletín Oficial de la República Argentina. Disposición ANMAT 5284/2005, de 19 de setiembre, por el que se prohíbe la comercialización y uso del producto. BO núm 30747, 27/09/2005.
6. Boletín Oficial de la República Argentina. Disposición ANMAT 3185/99, de 25 de junio de 1999, por el que se establece el cronograma para exigencias de estudio de equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo. BO 29179, 02/07/1999.
7. Boletín Oficial de la República Argentina. Disposición ANMAT 6838/2003, de 23 de diciembre de 2003, por el que se suspende la comercialización del producto hasta tanto se demuestre la bioequivalencia con el producto de referencia. BO 30310, 05/01/2004.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Integrantes del Departamento de Farmacovigilancia

Dra. Inés M. I. Bignone	Jefa del Departamento de Farmacovigilancia
Farm. Viviana G. Bologna	Jefa del Servicio de Información de Medicamentos
Farm. María Beatriz Cardoso	Jefa del Servicio de Seguridad y Eficacia de Medicamentos
Dra. Silvia Bentancourt	Vacunas
Dra. Cristina Luna	Errores de medicación
Farm. Graciela Caime	Calidad
Farm. Paola Mariani	Calidad. Bases de datos
Farm. Claudia Santucci	Residente 2º. Calidad
Dr. Maximiliano Bergman	Residente 2º. Reacciones adversas
Dr. Marcelo Parra †	Residente 1º
Ma. Laura García M.	Asistente administrativa
Cintia Sánchez	Asistente administrativa
Agustina Comisso	Asistente administrativa

Buenos Aires, Marzo de 2009
Departamento de Farmacovigilancia
Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)
Av. de Mayo 869 piso 11º (1084) CABA – Argentina
Te/fax: 54-11-4-340-0866
e-mail: snfvg@anmat.gov.ar