

Vol. II (nº 1) -AGOSTO DE 1994-

ANMAT

- * Objetivos
- * Estructura

ANMAT INFORMA

Artículo original

- * Seguimiento de expedientes
- * Comisión evaluadora de publicidad

Farmacovigilancia

- * Sistema Nacional
- * Notificaciones recibidas
- * Comentarios: Carisprodol y Ketorolac

Notificaciones

- * Instrucciones
- * Formulario

MINISTRO DE SALUD
Dr. ALBERTO JOSÉ MAZZA

SECRETARIO DE POLÍTICAS DE
SALUD Y REGULACIÓN SANITARIA
DR. JULIO CALCAGNO

A N M A T
ADMINISTRACIÓN
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGÍA MÉDICA

Dirección Nacional ANMAT

Dr. Pablo M. Bazerque

Sra. Sub Directora Nacional ANMAT

Dra. Estela R. Giménez

Dto. de Relaciones Institucionales y
Comunicación Social

Dr. Claudio Zin

División de Publicaciones Técnicas

Dr. Roberto Lede
Dr. Pablo U. Copertari

Comité Editorial
Dr. Alberto Alvarez
Dr. Martín Seoane
Dr. Carlos Chialle
Dra. B. G. López

Colaboraron en este número:

Dr. Guillermo Lombardo
Dra. Elda Cargnell
Lic. Norma Ordóñez

Queda hecho el depósito que marca
la ley 11.723

©1994 ANMAT
Printed in Argentina

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

Surge a consecuencia de la reestructuración de la Dirección Nacional de Drogas, Medicamentos y Alimentos, creándose la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

Desde principios del año 1992, con la sanción del Decreto 150/92, que desregula la fabricación, distribución, importación y comercialización de medicamentos, se hizo evidente la necesidad de dar una estructura eficiente al organismo encargado de controlar la calidad de los medicamentos, así como la de los alimentos y otros productos que puedan afectar a la salud humana. Con la colaboración, informes y las recomendaciones de organismos, como:

- **Programa Nacional de Asistencia Técnica para Administración de Servicios de Salud (PRONATASS),**
- **Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA)**
- **Organización Panamericana de la Salud.**

y expertos en el área de informática para medicamentos de España, se creó la **Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)**, que depende directamente de la **Secretaría de Salud** y tiene autarquía administrativa y financiera.

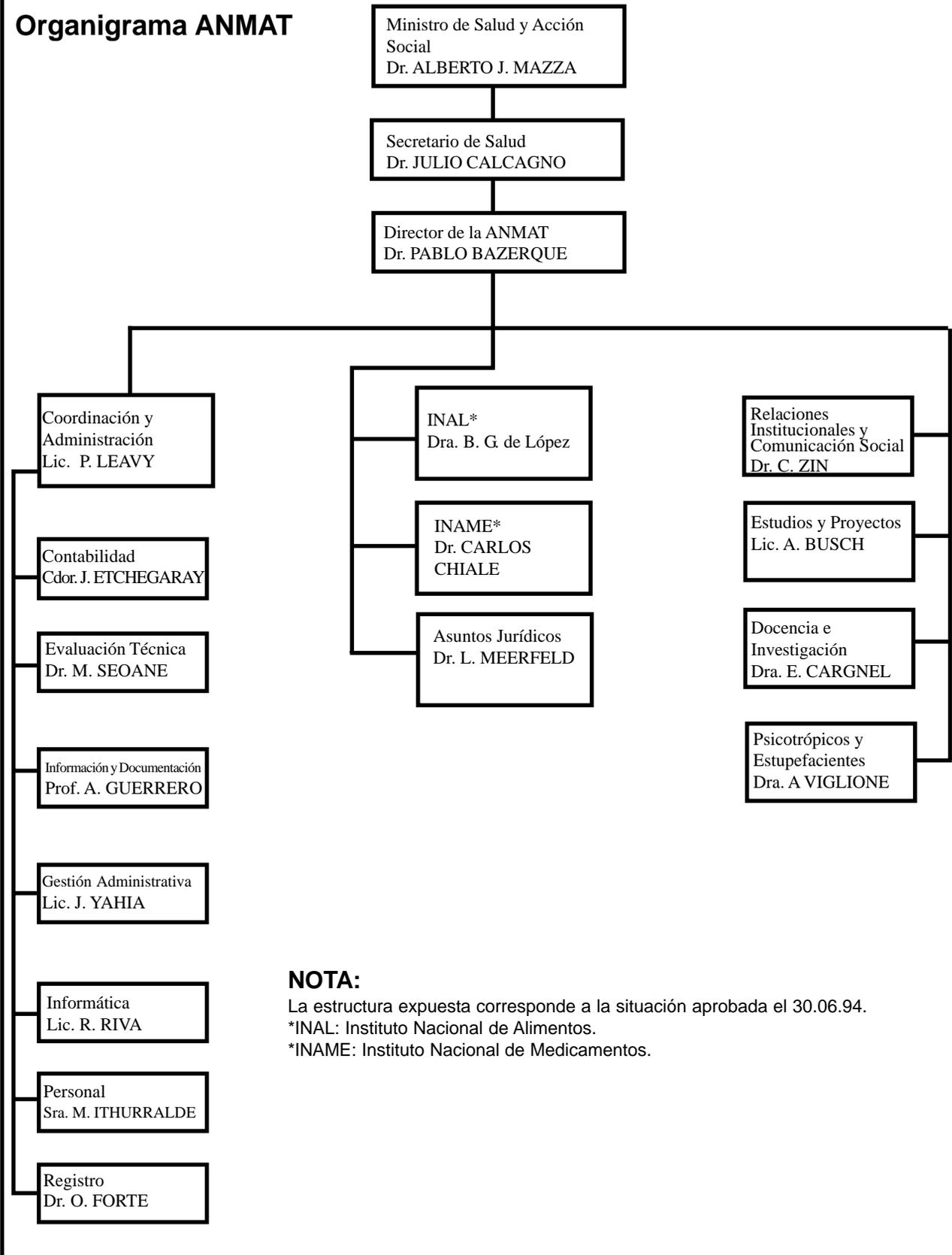
La ANMAT tiene instalaciones centrales en el edificio sito en Avenida de Mayo 869. En él funcionan la Mesa de Entradas, la Dirección de Coordinación Administrativa y la de Asuntos Jurídicos, así como los departamentos de Evaluación, de Informática, de Registro y el de Relaciones Institucionales y Comunicación Social.

OBJETIVOS GENERALES

La ANMAT tiene como misión la protección de la salud, al vigilar la relativa inocuidad y la eficacia de los productos destinados a protegerla y reestablecerla. Esto incluye no sólo los medicamentos y los alimentos, sino también, cosméticos, reactivos de diagnóstico y todo tipo de aparatos o productos médicos o de uso doméstico que pudieran afectarla.

La ANMAT orienta su acción hacia los productos. Por ello su objetivo también podría definirse como el de garantizar la calidad de todos los productos que hacen a la salud humana. Esta orientación es la que la experiencia mundial ha mostrado como operativamente más efectiva.

Organigrama ANMAT



NOTA:

La estructura expuesta corresponde a la situación aprobada el 30.06.94.

*INAL: Instituto Nacional de Alimentos.

*INAME: Instituto Nacional de Medicamentos.

CAPACITACION

El Departamento de Docencia e Investigación tiene como misión **definir, implementar y promover estrategias y acuerdos** que permitan desarrollar **programas de investigación, capacitación y docencia**.

En esta primera etapa de la ANMAT, observando directivas gubernamentales, se priorizó la **CAPACITACIÓN** de los recursos humanos institucionales, tanto profesionales como técnicos y administrativos.

Los programas de capacitación establecidos permiten la adquisición y desarrollo de destrezas y aptitudes de los recursos humanos de la Institución, que tendrán como resultado final la optimización de los servicios brindados.

La actividad de capacitación se inició con la detección y solución de las necesidades en el manejo de computadoras, ya que la ANMAT introdujo la informatización de todas sus áreas instalando equipos de última generación en la materia.

INSPECTORES DE MEDICAMENTOS

Otras de las prioridades establecidas en materia de capacitación fue la inherente al cuerpo de Inspectores de Medicamentos.

La Dirección de la ANMAT, el Departamento de Inspecciones del INAME y este Departamento, acordaron el dictado de un curso al efecto.

Está dirigido no sólo al área de Inspecciones de la Nación, sino también a los que se desempeñan en organismos provinciales de Regulación y Control de Medicamentos y a los Directores Técnicos de la Industria. Se invitó a las Cámaras de Medicamentos (CAEME, CILFA, COOPERALA), y los Directores Técnicos de la Industria (SAFYBI) a colaborar en la realización del curso.

Los módulos elegidos para esta oportunidad fueron GMP en Instalaciones y Servicios de la Industria Farmacéutica.

Los docentes basaron su exposición en los puntos establecidos en la programación propuesta por Inspecciones de INAME.

El módulo «Instalaciones» fue dictado por los Dres. José Félix Blanc, Daniel Scardino, Jesús Caiazza.

El módulo «Servicios» por el Sr. Mino Covo, el Ing. Alberto Gómez Copello y el Dr. Alberto Durañona.

En el curso que se llevó a cabo en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, participaron 60 profesionales pertenecientes a los Organismos públicos de Regulación y Control de Medicamentos (Nacionales y Provinciales), Directores Técnicos de las Industrias Farmacéuticas y otros profesionales vinculados a las materias dictadas.

TALLERES DE INSPECTORES

Conjuntamente con el Departamento de Inspecciones, se desarrolló el Taller de Inspectores y Directores Técnicos de la Industria, que versó sobre las treinta desviaciones más frecuentes detectadas en las

inspecciones realizadas a la industria Farmacéutica.

Tuvo como finalidad fijar la necesidad de producir encuadrados dentro de las normativas de la ANMAT, para así garantizar la calidad de los medicamentos que se elaboran.

Se realizaron tres talleres en las instalaciones de SAFYBI). Participaron en cada uno de ellos 50 profesionales.

De esta forma se inauguró una manera diferente de ver y discutir problemas que son inherentes tanto al Estado como a la Industria.

INFORMATIZACION COMO EJE DEL FUNCIONAMIENTO DE LA ANMAT

Se dispone de un equipo de computación Bull DPX/20 modelo 620 con 30 Z-Stations PC-486 completas, impresoras láser, de matriz de punto de carro ancho y angosto, lector/grabador de discos ópticos y además un conjunto de equipos compatibles, todo esto referido a ANMAT Central.

En cuanto a INAME, cuenta con una red de 10 Z-Stations completas que se conectan directamente a ANMAT Central por líneas telefónicas dedicadas exclusivamente a la transmisión de datos. De la misma forma, el Instituto Nacional de Alimentos (INAL) también dispone de otra red de 10 Z-Stations completas con el mismo esquema de conexión.

El equipo central está dotado de un sistema operativo multitarea y multiusuario. Este detalle es de suma importancia por lo siguiente:

- **multitarea:** significa que el computador central podrá ejecutar simultáneamente varias tareas, lo que implica que el usuario del equipamiento será atendido al mismo tiempo que se atiende a todos los usuarios locales y remotos, sin que ninguno de éstos se vea interferido o siquiera que ninguno de ellos note que el equipamiento central está haciendo varias cosas a la vez, diferentes o no.
- **multiusuario:** el equipo central puede atender o servir a muchos usuarios en forma simultánea y controlada en lo que respecta a grados de seguridad sobre el acceso a información, que en algunos casos puede ser restringida o reservada.

Técnicamente, es un sistema operativo integrado en una nueva tecnología de sistemas abiertos, que combina el sistema operativo UNIX (mencionado anteriormente con sus características), una eficiente interfase gráfica para los usuarios, servicios de red e interoperabilidad con las PC-486 que la conforman pero con una plataforma DOS y WINDOWS, para las plataformas avanzadas de equipos servidores actuales.

Solamente en el edificio de ANMAT central, se conectaron al equipo, 30 equipos con capacidad de precesamiento local como lo son las Z-Stations PC-486 corriendo programas bajo DOS y principalmente bajo WINDOWS configurando así todo un ambiente de trabajo de última generación y con ventajas evidentes frente a otras implementaciones posibles. También se cuenta con equipos portables con la posibilidad de conexión telefónica con el

equipo central, inclusive vía teléfono celular, para así implementar guardias informáticas ya que el equipamiento funcionará de manera ininterrumpida atento a situaciones de emergencia. Para un correcto desempeño del mismo se diseñó un abastecimiento eléctrico independiente al del edificio, con energía estabilizada, unidades de suministro eléctrico para cortes de energía, alarmas para el control de acceso al equipamiento y detección de humo. Con toda esta logística instrumentada, el equipo informático podrá, el mismo y por sus propios medios, comunicarse con su interlocutor técnico de guardia frente a la detección de problemas.

EDITORIAL ANMAT

Listado Nacional de Medicamentos

Se ha puesto en circulación su primera edición. Está publicado en un volumen de 989 páginas, que representa la palabra oficial de medicamentos, ya que bajo la responsabilidad de las autoridades nacionales de salud, lista los productos farmacéuticos autorizados a ser comercializados en el país.

El Listado Nacional de Medicamentos ofrece su información utilizando la Clasificación Internacional de Medicamentos, generada por la Organización Panamericana de la Salud. Esta clasificación ordena nacional y completamente todos los principios activos farmacéuticos aplicados en la terapéutica.

La información específica está estructurada en dos índices y una base informática. El primero de ellos (color verde) lista los principios farmacológicos activos acorde a la clasificación de OPS y el segundo (color rojo), alfabéticamente los nombres comerciales de los específicos. La base informática contiene todos los productos agrupados según el número clasificatorio de OPS correspondiente a la familia de su principio activo. Para cada uno están consignados: número OPS; nombre comercial; laboratorio productor; número del certificado de aprobación otorgado por la ANMAT; aclaración si el específico es monodroga o asociación; la forma farmacéutica del producto y/o forma de presentación comercial; el/los genéricos contenido/s y la concentración en la que se ofrece/n.

Es intención de esta Administración Nacional, que el Listado sirva de guía para evitar preescribir o consumir medicamentos que no estén incluidos en el mismo, que serán aquellos sobre los cuáles ANMAT aún no se ha expedido.

El cierre de la información obrante en el Listado, se efectuó el 1° de enero de 1994. Desde entonces hasta la fecha, se produjeron incorporaciones y retiros de productos, que serán especificados en las «Actualizaciones», cuyo primer número, con fecha de cierre 31 de julio de 1994, se publicará durante el próximo mes de agosto.

La edición preparada del Listado, fue de 1000 ejemplares y resultó tan importante su repercusión, que se agotó inmediatamente; por lo que a fines de agosto aparecerá la primera reimpresión.

Los volúmenes se entregan gratuitamente a las farmacias, que deberán tenerlo a disposición del público en general, a las entidades asistenciales públicas y

académicas, y se venda a \$20 (pesos veinte) a los particulares.

Normas Legales y Listado de Psicotrópicos y Estupeficientes:

Acaba de publicarse este nuevo volumen de las ediciones ANMAT, que contiene la recopilación completa de todas las normas legales emitidas desde 1936 a 1988 y los listados de todas las drogas y específicos que revisten el carácter de psicotrópicos y estupeficientes.

Se presenta en un volumen de 238 páginas, que contiene una primera parte dedicada a las normas legales y una segunda, en la que se listan las drogas psicotrópicas (color rojo) y las estupeficientes (color verde), y ofrece, además, listados ordenados según la lista técnica de pertenencia del principio activo y alfabéticamente según nombre comercial. Finalmente, se presenta un capítulo especial que lista las especialidades medicinales vigiladas (color amarillo).

De este libro también se imprimieron inicialmente 10000 ejemplares, por lo que ya está en marcha la impresión de otros tantos.

Las condiciones de distribución y venta y de la obligatoriedad de ponerlo a disposición del público por parte de las farmacias, es similar a la del Listado Nacional de Medicamentos. El precio de venta está fijado en \$10 (pesos diez).

CICLO GRATUITO «CLAVES Y ENFOQUES EN TECNOLOGÍA MÉDICA»

Desde julio y hasta diciembre de 1994, la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), realizará un ciclo de conferencias sobre Tecnología Médica, cuyo objetivo es comunicar los diferentes conceptos sobre los avances tecnológicos en el ámbito de la medicina. El mismo será gratuito, y al finalizar se entregarán certificados.

La ANMAT, como ente integrador, ha convocado a funcionarios del Ministerio de Salud, Secretaría de Salud, Municipalidad de Buenos Aires, y otros organismos públicos que auspician y colaboran con el Ciclo. Se contará además con la presencia de autoridades y profesores de Instituciones Universitarias, Centros de Salud Públicos y Privados, representantes de Instituciones Científicas, directivos y miembros de Entidades Intermedias, Cámaras Empresariales, como así también empresarios y profesionales vinculados al sector.

Entre otros temas se abordarán: Rol de la ANMAT, Certificación de Tecnología, Normatización, Seguridad y eficiencia del equipamiento médico sanitario, y Biotecnología.

La presentación inaugural del Ciclo se llevará a cabo el 8 de julio a las 11.30 hs. en la Biblioteca Nacional, Agüero 2503, en el Salón Jorge Luis Borges.

Informes: ANMAT - Av. de Mayo 869, Tercer piso (Departamento de Tecnología Médica). Tel. 342-4578.

Sistema de Seguimiento de Expedientes para la Inscripción, Habilitación o Modificación del Registro de Empresas y Productos

La ANMAT está desarrollando un programa para el ordenamiento y puesta al día de todos los trámites.

Existían más de 6000 expedientes atrasados con carátulas que llegaban hasta **1978**. Se calcula que, **históricamente, ingresaban entre 30 y 70 expedientes mensuales** referidos a medicamentos, reactivos de diagnóstico o cosméticos. La sanción del Decreto 150/92 y las normas complementarias hizo que hubiera una verdadera **avalancha de pedidos** de certificación y otros trámites, reactivando expedientes con hasta 15 años de atraso y totalizando un promedio de **más de 1000 solicitudes mensuales**.

Las estructuras y la cantidad de personal de la anterior Dirección de Drogas, Medicamentos y Alimentos eran insuficientes y hacían casi imposible cumplir con esa responsabilidad en los plazos establecidos. La ANMAT asumió esas responsabilidades poniendo como objetivo lograr que su sistema de trámites fuera **eficiente, transparente y predecible**.

EFICIENCIA

Aumentar la eficiencia y la eficacia simplificando el trámite, mediante los siguientes mecanismos:

- Fijar un flujo predeterminado de los expedientes (camino crítico) para cada tipo de trámite.
- Organizar en la ANMAT una Mesa de Entradas «inteligente», que sirva de primer filtro para los expedientes mal presentados o incompletos, hecho posible en una entidad autárquica.
- Señalar el camino que deben seguir y asesorar en consecuencia a los recurrentes.
- Disminuir al mínimo el número de Departamentos o funcionarios intervinientes.

TRANSPARENCIA

Se ha buscado la transparencia para las tramitaciones mediante la despersonalización de gestión con la aplicación de dos recursos:

Las decisiones técnicamente complejas, de resolución no inmediata, serán avaladas por la Comisión Asesora Científica Permanente o por equipos de expertos para las distintas disciplinas, que ya se han formado.

PREDICTIBILIDAD

La predictibilidad depende en parte de las condiciones anteriores y de la edición de una **guía de trámites**, adaptada a los cambios de estructura y funcionamiento del sector. La misma será ampliamente difundida y permitirá junto a un asesoramiento sistematizado y orgánico facilitar las tramitaciones y ajustar la operatoria.

EL ESTADO ACTUAL es el que sigue:

En **septiembre de 1993, se informalizó el inventario de expedientes**. En ese momento quedaban **66 expedientes ingresado en 1992** (total 801). En **1993** ingresaron **6649** en una escala progresiva que va desde 35 en enero y 138 en marzo a 1790 en noviembre y 1075 en diciembre de ese año. En lo que va de 1994 (hasta junio), con mesa de entradas propias, la ANMAT caratuló **6222** expedientes.

Estos objetivos de ANMAT se están cumpliendo mediante un **programa en tres etapas**.

La **primera etapa** consistió en la informatización interna de cada departamento, fue implementada en los últimos doce meses y culminó el **1° de enero de este año** cuando se concretó la autarquía de la ANMAT, con el funcionamiento de su propia mesa de entradas y tesorería, informatizadas al igual que el resto de los departamentos involucrados.

Para apreciar los resultados se toma como ejemplo los expedientes entrados y salidos del Departamento de Evaluación Técnica de ANMAT Central.

MES	ENTRADOS	SALIDOS	DIFERENCIA A FAVOR
ENERO	656	1081	425
FEBRERO	728	791	63
MARZO	698	1298	600
ABRIL	592	944	352
MAYO	403	1149	746

La segunda etapa incluye la entrada en red de todos los expedientes con un control centralizado de los mismos. Se ha puesto en marcha el **pasado 4 de julio** y significa el ordenamiento y control de los trámites, terminando con todos los atrasados, haciendo seguir a los nuevos un camino crítico supervisado y ordenado por medios informáticos, cumpliendo con los plazos establecidos. Para ello:

1. Se ha confeccionado una **Guía de Trámites** como camino crítico para los mismos y la referencia común para recurrentes y funcionarios.

2. Se ha contratado, mediante un convenio con la Facultad de Farmacia y Bioquímica, a un grupo de profesionales y personal administrativo, constituido por cinco médicos, quince farmacéuticos, quince operadores de computadores y cinco administrativos. Sus únicos objetivos son:

- ayudar a terminar, en un plazo perentorio con la resolución de todos los trámites atrasados y
- colaborar con la puesta en marcha a pleno de la segunda etapa de la informatización de los trámites.

La tercera etapa pondrá en funcionamiento un **Sistema de Gestión Electrónica Estructurada de Documentos Digitales (GEEDD)**, terminará con el manipuleo físico de los expedientes evitando pérdidas, daños o tratamiento discrecional. Permitirá el acceso simultáneo al expediente por parte de todo el personal que deba hacerlo, restringiendo los accesos al personal no autorizado; facilitará al personal de control y a la Dirección acceder a todos los expedientes en todo momento; permitirá la consulta de un expediente en

forma remota (ej: inspectores en una «notebook» y un módem).

Se realiza la captura del expediente efectuando su **digitalización** a través de la **estación de captura** en **Mesa de Entradas**. Esta estación está conformada por una o más configuraciones del tipo PC + Scanner y la posibilidad, si lo determina la organización administrativa, de **una o más impresoras láser** que pueden reproducir con un importante grado de fidelidad el material digitalizado. El expediente así tratado **se transmite a través de la red hasta la unidad de disco láser**. La tecnología utilizada con estos discos es conocida como WORM (Write Once Read Many). Esta tecnología admite sólo **una grabación** sobre el disco láser. Esto implica que no podrán efectuarse modificaciones sobre lo ya digitalizado, salvo agregados como informes técnicos, etc.. Una vez almacenado en la unidad robótica de discos láser, le es asignado un flujo específico relacionado con el tipo de trámite de que se trate.

Luego de los estudios de factibilidad realizados por importantes empresas internacionales de informática, se licitó y se está adjudicando el equipamiento y los programas recomendados. Se espera tener el equipo en un plazo de tres meses y el sistema de gestión electrónica de expedientes digitalizados funcionando dentro de nueve meses.

Este constituye el primer proyecto de su especie en la Argentina y el primero aplicado a la Administración Pública en América Latina.

Dr. Pablo Bazerque

ANMAT Informa

que las siguientes ediciones:

- *LISTADO NACIONAL DE MEDICAMENTOS y
- *NORMAS LEGALES Y LISTADOS DE PSICOTRÓPICOS Y ESTUPEFACIENTES,

se hallarán disponibles a la brevedad y podrán ser encargadas abonando \$20 y \$15 respectivamente, en Tesorería de la ANMAT, Av. de Mayo 869, Planta Baja, Capital Federal.

COMISION EVALUADORA DE PUBLICIDAD

Para que las leyes se cumplan

Con el objetivo de «hacer cumplir las regulaciones existentes en relación a la publicidad de los fármacos» mediante la Disposición n° 859 del 4 de abril del corriente año, el Director Nacional de la ANMAT, **Doctor Pablo Bazerque, creó una Comisión Evaluadora de Publicidad y Propaganda de productos farmacéuticos de uso medicinal, odontológico, cosmetológico, productos alimenticios, dietéticos y de tecnología médica.**

En los considerandos de la Disposición, se afirma que la creación de este organismo obedece, entre otras causas, a «que se ha observado con preocupación que, con cierta frecuencia, las publicidades que se difunden no cuentan con la autorización o exceden los límites legales impuestos para los productos de venta libre».

Y es que las leyes existían... aunque no siempre eran cumplidas. Ahora, la nueva Comisión se ocupará específicamente de ejercer un control estricto sobre la publicidad, que beneficiará la salud de la población a la vez que evitará la competencia -muchas veces desleal-, entre los laboratorios o empresas farmacéuticas.

El nuevo organismo, que comenzó a sesionar en mayo de este año, está integrado por seis miembros de la ANMAT:

- Dr. Claudio Zin, director del Departamento de Relaciones Institucionales y Comunicación Social, quien se desempeña a la vez como coordinador del cuerpo.

- Dr. Leopoldo Juan Meerfeld, director de la Dirección de Asuntos Jurídicos.

- Dr. Alberto Alvarez, miembro del Consejo Asesor Permanente de la ANMAT.

- Dra. Rosa María Papale, miembro del Departamento de Evaluación Técnica.

Dra. Mónica Bustos, subdirectora del Instituto Nacional de Alimentos, quien integra el organismo por delegación de la directora Beatriz Germán de López.

Ley Nacional de Medicamentos (16463/64)

- Se refiere a la difusión publicitaria sólo en su artículo 19, inciso «C», cuando expresa que queda prohibido «inducir en los anuncios de los productos de venta libre a la automedicación».

Asimismo, en el inciso «B» afirma que queda desautorizada «toda forma de anuncio al público de los productos cuyo expendio sólo haya sido autorizado bajo receta».

Resolución 1622/84

- La resolución dictada en el año 1984 por el Ministerio de Salud y Acción Social, se refiere específicamente a la difusión publicitaria de fármacos y normatiza el modo concreto en que se ejercerá el control que permita cumplir con la ley 16.463. Así, establece en sus artículos 1° y 2° que «toda publicidad o propaganda de medicamentos, por cualquier medio que se efectúe, debe contar con la autorización previa» del Ministerio y quedan comprendidos en dicha regulación «todos los productos de uso medicinal, odontológico, cosmetológico y óptico, aprobados bajo la condición de venta libre, los que **serán los únicos que podrán ser objeto de publicidad y propaganda pública**».

Esta última afirmación, entonces, confirma la prohibición de que se difundan productos de venta bajo receta por medios masivos de comunicación.

Otros artículos importantes de la resolución 1622/84 son el 3° y 4°, los que disponen, respectivamente, que la publicidad o propaganda «sólo podrá limitarse a las verdaderas y comprobadas acciones farmacológicas del producto» y que «no excederá del contenido aprobado por rótulos y prospectos, debiendo detallarse claramente las contraindicaciones».

El 5°, en tanto, es sin duda el más relevante de todos, ya que advierte claramente que los anuncios no deberán «contener textos, títulos, figuras o situaciones sugeridas que induzcan a engaño o equívoco o que exageran las cualidades del producto incitando al exceso de consumo o a la automedicación». Los restantes artículos sólo atañen a los procedimientos formales de la presentación de las solicitudes.

Hasta el momento, la Comisión Evaluadora, ha orientado su acción principalmente en dos direcciones. Por un lado, comenzó la detección de la difusión masiva de productos de venta bajo receta y de aquellos que, siendo de venta libre, realizan publicidad sin contar con la autorización correspondiente. Por otra parte, se ha ocupado de evaluar los expedientes que se presentan solicitando que se les conceda el permiso necesario para realizar los anuncios.

De esta manera, cuando el organismo detecta cualquier tipo de irregularidad, cita al director técnico del laboratorio que corresponda para que haga su descargo y luego tomar la resolución definitiva. Pero, ante todo, ya sea para advertir, aprobar o sancionar, el objetivo de la Comisión es actuar con la mayor celeridad posible, para beneficio de la población y del conjunto de los laboratorios.

SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

SISTEMA NACIONAL

Desde su creación (22/9/93), y hasta la fecha, el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, ha recibido más de 300 notificaciones de efectos adversos, los que se irán publicando en este Boletín, como así también diversos comentarios.

Las intercomunicaciones que demanda este sistema coordinador, se hacen por los métodos corrientemente usados (tarjetas o planillas especiales, telefónica, etc.), pero además, y como verdadera innovación en farmacovigilancia, se usa el CORREO ELECTRÓNICO, más rápido, barato y eficaz que otros métodos de comunicación tradicionales.

Destacamos que no se tienen noticias de otro país que haya utilizado esta moderna herramienta informática en Farmacovigilancia. La modalidad de trabajo se ha definido con un Efector Central **ANMAT-INAME**, y efectores periféricos que se constituyeron en base a equipos con reconocida experiencia en el tema. Para las comunicaciones entre los efectores se adoptó la modalidad de Red, utilizando la Red de Salud perteneciente a la Red Académica Nacional de correo electrónico a través de computadoras. Esto significa

estar en contacto con más de 600 puntos académicos y hospitalarios del país que pueden actuar como agentes receptores de notificación de efectos adversos.

El concepto más importante a resaltar es que todos los efectos adversos notificados llegan a todos los efectores periféricos y al efector central en forma automática. Cualquiera de ellos puede procesar dicha información y opinar sobre el tema. Esta herramienta electrónica permite enviar mensajes de cualquier efector a todos los efectores, generando discusiones y comentarios útiles par el desarrollo de la Farmacovigilancia.

Es trascendente que todos los profesionales vinculados al cuidado de la salud, tomen conciencia de la importancia del Sistema.

Este se consolidará y perfeccionará en la medida de la participación activa de los profesionales.

Su credibilidad dependerá de la respuesta que el Sistema emita, de la cual ANMAT asegura su calidad.

Este es nuestro compromiso.

EFECTOR CENTRAL:

Avenida de Mayo 869, Tercer Piso, Capital Federal.
Avenida Caseros 2161, Capital Federal.
Tel./Fax: 343-5686.
Tel: 27-0566
Correo electrónico: fvg@anmat.sld.ar
iname1@anmat.sld.ar

EFECTORES PERIFERICOS

Los datos de los mismos al inicio de este Sistema son los siguientes:

- Unidad de Toxicología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Sánchez de Bustamante 1399, Cap. Fed.. Responsable de la actividad: Dr MAURICIO PLAGER. Fax: 962-2247 (CENTRO DE INTOXICACIONES), Tel. 962-6666/2247. Correo electrónico: **toxi@guti.sld.ar**.
- Centro de Información de Medicamentos de Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Junín 956, Cap. Fed.. Responsable de la actividad: Farm. ESTHER FILLINGER. Fax: 962-3276, Tel.: 961-6133/5949/7111. Correo Electrónico: **postmaster@cenime.secyt.ar**.
- Centro Nacional de Intoxicaciones, Hospital Dr. Alejandro Posadas, Presidente Illía y Marconi, Haedo Norte, Pcia. de Buenos Aires. Responsable de la actividad: Dra. MARIA ROSA LLORENS. Fax 654-0817

(Dirección), Tel.: 658-7777 (Centro de Intoxicaciones).
Correo Electrónico: **toxpos@anmat.sld.ar**.

- Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP, Calle 60 y 120, La Plata, Pcia. de Bs.As.. Responsable de la actividad: Dra. PERLA DE BUSCHIAZZO. Fax: 25-8989, Tel.: 40-117. Correo electrónico: **farmip@guti.sld.ar**.

- Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina de la UBA, Paraguay 2100, Cap. Fed.. Responsable de la actividad: Dr. LUIS ZIEHER. Tel/ Fax: 962-9422. Correo Electrónico: **faruba@anmat.sld.ar**

- Servicio de Farmacia, Hospital Dr. Juan Garrahan, Combate de los Pozos y Brasil, Cap. Fed. Responsable de la actividad: Farm. MARTA SALDIVIA. Fax: 941-8532, Tel: 941-6191/6012. Correo Electrónico: **setoga@guti.sld.ar**.

- Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario, Pcia. de Santa Fe. Responsable de la actividad: Dr. JUAN MANUEL BERMAN. Fax. (041) 242727, Tel: (041) 60077. Correo electrónico: **tas@pccp.com.ar**

- Sub-Secretaría de Programación Sanitaria, Ministerio de Salud de la Pcia. de Córdoba, Chacabuco 1300, Pcia. de Córdoba. Responsable de la actividad: Dr. JORGE AGUIRRE, Dr. JOSE PEREZ CORTEZ. Fax: (051) 890265/604351, Tel: (051) 604351.

SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA EJEMPLOS DE NOTIFICACIONES RECIBIDOS SOBRE EFECTOS ADVERSOS

Elaborado por Efecto Central: ANMAT-INAME

DROGAS/S	EFEECTO ADVERSO	EDAD DEL PACIENTE	NOTIFICADOR
Amoxicilina	Exantema máculopapular	1 año	HNRG
Amoxicilina + Fenoterol	Exantema máculopapular	0,9 año	HNRG
Amoxicilina + Fluconazol + Zidovudina	Rash eritematoso no pruriginoso	26 años	Español
Ampicilina + Dipirona + Fenobarbital	Síndrome de Steven Johnson	27 años	Posadas
Ampicilina + Penicilina Benzatinica	Exantema máculopapular y purpúrico en miembros inferiores	7,9 años	Posadas
Anfotericina B + 5-Fluocitocina	Insuficiencia renal aguda	35 años	Español
Cariopradol + Piroxicam	Tetraplejía transitoria, ataxia, confusión, trastornos de la visión	36 años	Español
Cotrimoxazol	Exantema purpúricas y pruriginosas	64 años	CENIME
Carbamacepina	Eritema máculopapuloso y pruriginoso	33 años	Español
Cefalotina + Amikacina + Raditidina	Trastorno de la función renal sin oliguria. Diarrea	74 años	Español
Deltametrina + Piperonil Butóxido	Exantema máculopapular en mejillas	2 años	HNRG
Difenilhidantoína + Fenobarbital + Heparina + Nalbufina	Eritema macular no pruriginoso. Colestasis	65 años	Español
Diclofenaco	Ataxia	5 años	HNRG
Eprazinona	Ataxia, somnolencia	54 años	HNRG
Eritromicina + Clorfeniramina + Pseudoefedrina	Excitación y depresión (sensorio alterante)	2,1 años	HNRG
Fenilpropranolamina + Clorfeniramina	Taquicardia	4 años	HNRG
Flunitrazepan	Excitación, temblores, insomnio	34 años	HNRG
Izofredina + Astemizol	Palpitaciones, taquicardia	55 años	HNRG
Ketorolac	Ataxia	1,1 año	HNRG
Mononitrato de Isosorbide	Cefalea	80 años	Español
Norfloxacina	Edema de cara, trastornos en la deglución, temblores	18 años	HNRG
Pamoato de pirvinio	Vómitos	40 años	HNRG
Pamoato de pirvinio	Vómitos	15 años	HNRG
Veraliprida	Glositis, gingivitis	50 años	HNRG
Rifampicina + Imipenem + Ranitidina + Nistanina	Colestasis intrahepática	52 años	Español
Lidocaína	Ataxia, temblor de manos, rigidez, palidez	1,6 años	HNRG
Prednisona	Hiperactividad, insomnio.	0,9 año	HNRG
Fluconazol	Eosinofilia	0,5 año	Garrahan
Naproxeno + Carisprodol	Náuseas, edema de manos, pie y rodilla	43 años	Posadas
Fenobarbital	Exantema eritemapapuloso, prurito, fiebre, adenopatías submaxilares y cervicales	2,6 años	Posadas
Fenobarbital	Síndrome de Steven Johnson	23 años	Posadas
Metimazol + Propranolol	Leucopenia	36 años	Posadas
Penicilina G sódica (vía endovenosa)	Parestesias bucales, taquicardia, relajación de esfínteres, vómitos, dolor en el sitio de la inyección	36 años	Posadas

Notificadores: HNRG: Servicio de Toxicología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. POSADAS: Centro Nacional de Intoxicaciones, Hospital Posadas. CENIME: Centro de Información de Medicamentos, Fac. de Fcia. y Bioq.. Español: Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Departamento de Clínica Médica; Hospital Español. GARRAHAM: Servicio de Farmacia, Hospital Garrahan.

COMENTARIOS

Cuadriplejía Transitoria Asociada al CARISOPRODOL

El Carisoprodol (Isopropilmeprobamato), es un relajante muscular que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central, cuyo mecanismo de acción sería la disminución de reflejos polisinápticos y el bloqueo de la actividad interneuronal en la formación reticular descendente y en la médula espinal.

El comienzo de la acción del Carisoprodol es de 30 minutos, o sea una vida media de 8 horas, y la duración de su acción miorrelajante, es de aproximadamente 4 a 6 horas.

Se metaboliza en el hígado, siendo uno de sus metabolitos el Meprobamato.

El Carisoprodol pasa a la leche materna y logra una concentración hasta cuatro veces mayor a la concentración plasmática materna. Su excreción es renal.

El efecto adverso más frecuente es la depresión del Sistema Nervioso Central, siendo de menor frecuencia, vértigo, ataxia, temblores, irritabilidad, cefalea, insomnio y depresión psíquica. Puede causar efectos adversos de tipo alérgico (rash, eritema multiforme, edema angioneurótico, shock anafiláctico), cardiovasculares (taquicardia, hipotensión ortostática, enrojecimiento facial) y gastrointestinales (náuseas, vómitos).

Consultada la bibliografía internacional, se encuentra una advertencia sobre una rara reacción idiosincrática producida por el Carisoprodol, que coincide con el cuadro clínico de cuadriplejía transitoria que presentó el paciente, y que comienza minutos a horas después de la primera toma de la droga. Para imputar el evento adverso descrito al Carisoprodol se utilizaron (entre otros), los criterios de imputabilidad desarrollados por el departamento de Informática de la ANMAT mediante un sistema experto computarizado, al Carisoprodol, obtuvo en este caso la conclusión de «**reacción farmacológica adversa muy probable**».

Síntomas del paciente y síntomas descritos en la bibliografía internacional sobre idiosincrasia al Carisoprodol

	Síntomas descritos en la bibliografía internacional	Síntomas en el paciente
Cuadriplejía transitoria	+	+
Ataxia	+	+
Disimetría	+	+
Confusión	+	+
Desorientación	+	+
Euforia	+	-
Agitación	+	-
Debilidad extrema	+	+
Alteraciones del habla	+	+
Alteraciones de la visión	+	+
Diplopía	+	-
Midriasis	+	-
Pérdida de la visión	+	-
Reflejo fotomotor lento	-	+
Mialgia generalizada post cuadriplejía	-	+
Retención urinaria	-	+

+: Síntoma presente

-: Síntoma ausente

Ataxia por Ketorolac y por Diclofenac, en pacientes pediátricos

Se ha notificado un caso de ataxia por Ketorolac, y otro por Diclofenac en pacientes pediátricos. Es para destacar que la seguridad y eficacia del Ketorelac y el Diclofenac, no han sido aún probadas en la población pediátrica, por lo que se recomienda a médicos y odontólogos no prescribir Ketorolac a dichos pacientes.

Medidas adoptadas en relación al Ketorolac en la Argentina

El martes 6 de julio de 1993 la ANMAT recibió, a través de uno de sus efectores periféricos (**Servicio de Toxicología del Hospital de Niños R. Gutiérrez**), la notificación de un evento adverso relacionado con el Ketorolac.

Ese mismo día en la ANMAT se revisaron los antecedentes y se envió a todos los laboratorios que comercializan Ketorolac en la Argentina, un fax alertando sobre los reportes del exterior aconsejando «tomar todos los recaudos y medidas que crean convenientes».

El día 7 de julio de 1993 se realizó una reunión con los Directores Médicos y Técnicos de los citados laboratorios, y se acuerda en desarrollar un prospecto uniforme para todas las especialidades medicinales que contengan Ketorolac.

El 12 de julio de 1993 se elaboró la **Disposición N° 388** que establece la obligación de adoptar el **prospecto uniformado** que incluye nuevas advertencias y contraindicaciones, en especial en el grupo etario de mayor riesgo (mayores de 65 años).

Es destacable que algunos laboratorios en la Argentina que tenían conocimiento del cambio de prospecto, modificaron los mismos antes de la publicación de la citada Disposición en el Boletín Oficial.

Como se puede observar en el cuadro adjunto, varios países han adoptado las mismas medidas que la ANMAT en relación al Ketorolac. El único país en el cual se lo quitó de la comercialización fue en Alemania, donde el Laboratorio Syntex decidió unilateralmente esa medida en forma precautoria.

El Ketorolac constituye un ejemplo de las medidas de Regulación y Control susceptibles de ser implementadas con el acuerdo oficial y privado valorando el beneficio/riesgo de una medicación.

Prospecto Ketorolac

Acción terapéutica: Analgésico del grupo de los antiinflamatorios no esteroides (AINE).

Indicaciones: Por vía oral: tratamiento a corto plazo del dolor agudo de moderado a grave. Por vía parenteral: tratamiento a corto plazo del dolor post-operatorio agudo de moderado a grave. El Ketorolac no está indicado para el tratamiento de dolores crónicos.

Posología: La dosis diaria se adecuará a la intensidad del dolor aceptándose dosis diaria máxima 90mg..

Comprimidos: Dosis inicial 10mg.. Dosis de mantenimiento de 10 a 20 mg. cada seis horas, no debiendo exceder la duración del tratamiento los cinco días. Tratamientos más prolongados han sido asociados con un aumento de la incidencia de efectos adversos graves.

Ampollas: uso por vía intramuscular o endovenosa: Dosis inicial: 10 mg. Dosis

subsiguientes: 10 a 30 mg. cada 8 horas. Duración máxima del tratamiento: 2 días. En los pacientes que han recibido el Ketorolac inyectable y que sean transferidos a comprimidos de 10 ó 20 mg., la dosis diaria combinada no deberá exceder los 90 mg..

Uso por venólisis: Se aconseja administrar Ketorolac por venólisis utilizando una dilución de 60 mg. en 500 ml. de solución fisiológica o dextrosa al 5%. La dosis inicial deberá ser de 10mg. (equivalente a 83,33ml. de la dilución), respetando las dosis diarias máximas especificadas anteriormente.

Reacciones adversas: Los efectos adversos, en general, son más frecuentes con el uso prolongado y en altas dosis de Ketorolac.

Trastornos gastrointestinales, náuseas, dispepsia, epigastralgia, constipación, diarrea, flatulencia, vómitos, estomatitis.

Otros: edema, hipertensión, rash, prurito, somnolencia, mareos, cefalea, sudoración.

Se han observado con una frecuencia menor al 1% los siguientes adversos: anafilaxia, broncoespasmo, edema laríngeo, edema lingual, hipotensión, enrojecimiento facial, aumento de peso y fiebre. También han sido observados cuadros tales como: urticaria, dermatitis exfoliativa, Síndrome de Lyell y de Steven Johnson.

Otros efectos adversos graves con riesgo de mortalidad son: hemorragia gastrointestinal, trombocitopenia, hemorragia de la herida post-operatoria, convulsiones, insuficiencia renal aguda.

Precauciones y advertencias: En pacientes con insuficiencia renal, con creatinina plasmática de 1,2 a 5 mg., se deberá disminuir la dosis diaria a la mitad, y con valores superiores a 5mg., se contraindica el uso de Ketorolac. Debe vigilarse atentamente la diuresis y la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis o nefropatías, así como aquellos sometidos a intervenciones de cirugía mayor que pudieran haber presentado hipovolemia. No se recomienda su uso como soporte de la anestesia, ya que inhibe la agregación plaquetaria, prolonga el tiempo de sangría y no tiene efecto sedante.

No se recomienda su uso en la analgésica obstétrica, ya que por su efecto inhibitor de síntesis de prostaglandinas, puede modificar las contracciones uterinas y la circulación fetal. Se debe tener especial

precaución con el uso de Ketorolac pre o intra-operatorio, ya que puede producir hematomas y sangrado de las heridas quirúrgicas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Ketorolac. Embarazo, parto y lactancia. Menores de 65 años de edad. Insuficiencia hepática severa y/o insuficiencia renal moderada o severa. Úlcera gastroduodenal en evolución o con antecedentes de úlcera o de hemorragia digestiva. Pacientes con hemorragias gastrointestinales o cerebrovasculares sospechadas o confirmadas; en aquellos con diátesis hemorrágicas y con hipovolemia o deshidratación aguda. Asma. Pacientes con antecedentes de alergia a otros antiinflamatorios no esteroides, y en particular en aquellos a quienes la aspirina u otros inhibidores de la síntesis de prostaglandina induzcan reacciones de tipo alérgico; como así también en aquellos que

presenten síndrome completo o parcial de pólipos nasales, angioedema y broncoespasmo.

Interacciones: No administrar conjuntamente con otros antiinflamatorios no esteroides. Terapia anticoagulante (heparina-anticoagulantes orales). Pentoxifilina. Sales de litio. Probenecid. Metotrexato.

Advertencia: EL MEDICO DEBE EVALUAR CUIDADOSAMENTE LOS RIESGOS POTENCIALES Y LOS BENEFICIOS DEL USO DE KETOROLAC ORAL A LARGO PLAZO (MAS DE 5 DIAS). LOS PACIENTES DEBEN SER INSTRUIDOS CON RESPECTO A LA APARICION DE SIGNOS RELACIONADOS CON EFECTOS ADVERSOS GASTROINTESTINALES SERIOS, Y DEBEN SER CONTROLADOS MAS CELOSAMENTE QUE SI USARAN OTROS AINE.

Análisis cronológico de los antecedentes del Ketorolac

PAIS/ORGANIZACIÓN/ COMUNIDAD	MEDIDA ADOPTADA	FECHA
España	Cambio de prospecto. Mantener la labor de Farmacovigilancia	Marzo de 1993
Canadá	Recomendación de los médicos sobre los efectos adversos del Ketorolac	Mayo de 1993
Alemania	Intención de revocar la autorización para la comercialización del Ketorolac para uso parenteral	Junio de 1993
Alemania	El Laboratorio Syntex decide retirar de la comercialización el Ketorolac en Alemania	Junio de 1993
Organización Mundial de la Salud (OMS)	La OMS produce el alerta n° 34 sobre lo sucedido en Alemania con el Ketorolac	Junio de 1993
Inglaterra	Cambio de prospecto	Junio de 1993
Argentina	Cambio de prospecto Mantener labor de Farmacovigilancia	Julio de 1993
Comunidad Económica Europea (CEE)	Cambio de prospecto	Diciembre de 1993