

Vol. IX (nº 3) -FEBRERO DE 2001-

INDICE

Artículo original

* Farmacovigilancia, una herramienta para la toma de decisiones

* Sistema Nacional de Farmacovigilancia

Ficha farmacológica

Omeprazol

Ficha de farmacovigilancia

Ficha: notificación de fallas y/o defectos en productos y equipos médicos

MINISTRO DE SALUD
Dr. HÉCTOR LOMBARDO

SECRETARIO DE POLÍTICAS Y
REGULACIÓN SANITARIA
DR. HÉCTOR MOGUILVSKY

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

Dirección Nacional

Comisión Interventora en la ANMAT

Dr. Zenón Roberto Lugones
Dr. Norberto Palavicini
Dr. Claudio Rubén Amenedo

Sub Dirección

Prof. Tit. Dra. Estela R. Giménez

Dto. de Relaciones Institucionales y Comunicación Social
Prof. Adj. Dr. Roberto Lede

Servicio de Comunicación Social
Dr. Pablo U. Copertari

Diagramación y textos
Lic. Martín de Biase
Juan José Fontana
Iván Marcos

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723
Copyright 1995 ANMAT
Printed in Argentina

ANMAT RESPONDE



**COSULTAS ACERCA DE
LA LEGALIDAD DE LOS
MEDICAMENTOS**



**ANMAT
RESPONDE**

**RESPUESTA
AL USUARIO
ADQUIRENTE**



0800-333-1234



4342-4578



E-MAIL

responde@anmat.gov.ar

ANMAT

AV.DE MAYO 869, CAP. FED.

**CONSULTAS O DENUNCIAS SOBRE ALIMENTOS,
SUPLEMENTOS DIETARIOS O ALIMENTOS ESPECIALES:**

Vigilancia Alimentaria:

Tel. 4340-0800 ó 4340-0900 interno 3526 ó 3537
e-mail: tvelich@anmat.gov.ar

**CONSULTA SOBRE FALTA DE EFICACIA, FALLAS DE CALIDAD
Y EFECTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS:**

Farmacovigilancia

Tel. ídem internos 1164/66
e-mail: snfvg@anmat.gov.ar

CONSULTAS SOBRE FARMACIAS Y DROGUERÍAS:

Dirección de Fiscalización Sanitaria
Tel. 4379-9000

Farmacovigilancia, una herramienta para la toma de decisiones

Dra. Mabel Foppiano

Farm. Viviana G. Bologna

Farm. María Beatriz Cardoso

Departamento de Farmacovigilancia - ANMAT

La Farmacovigilancia es la herramienta utilizada por los países de alta vigilancia sanitaria, para el control de los medicamentos en su fase de comercialización.

En nuestro país, hace siete años que, luego de muchas vicisitudes, se implantó este sistema por una Resolución Ministerial. Durante todo este tiempo, nos hemos empeñado en que creciera y se incorporara a la práctica profesional Argentina.

No fue ni es fácil lograrlo, pues ha costado mucho vencer el celo profesional y lograr que se entregaran los diagnósticos, que siempre fueron privados, a una entidad gubernamental. También ha sido difícil superar el miedo al manejo posterior de esa información.

Es frecuente escuchar las quejas acerca de las falencias del Estado en materia de salud pública, y sobre todo en un tema tan complejo como el de los medicamentos. Por ello, es necesario recordar que la autoridad sanitaria necesita, para legislar, la observación y notificación de las reacciones adversas, de las fallas de calidad y de las sospechas de falta de eficacia. Así, podrán obtenerse medicamentos cada vez más útiles, más seguros y mejor controlados, que es el objetivo de las autoridades, de la industria farmacéutica y de los profesionales de la salud.

Farmacovigilancia y salud pública

En las últimas décadas, a las actividades de la salud pública se ha incorporado la farmacovigilancia, cuyo objetivo es identificar, evaluar y prevenir los riesgos del uso de medicamentos comercializados. Estas acciones se llevan a cabo con la finalidad de obtener información para la toma de decisiones en materia de fiscalización y de control por parte de las autoridades sanitarias. En nuestro país, esta misión es cumplida por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

La observación permanente de las consecuencias del medicamento, durante su uso masivo, permite alcanzar una utilización racional, identificar rápidamente las reacciones adversas no conocidas y/o graves, y observar si se mantiene la relación beneficio/riesgo. Permite además el análisis sobre su uso adecuado y la obtención de información para emitir recomendaciones, advertencias, riesgos e incluso, de ser necesario, sus-

pendar su comercialización (ver disposiciones más adelante).

El concepto de farmacovigilancia es relativamente nuevo. A principios de la década del 60, en Alemania, aparecieron varios casos de recién nacidos con malformaciones en los miembros (focomielia). Como esta malformación era infrecuente, se investigó su causa y se descubrió que las madres de los niños afectados habían consumido talidomida durante el primer trimestre del embarazo. Dicho medicamento se empleaba para controlar los vómitos, tan frecuentes en las embarazadas, y había sido aprobado y comercializado de acuerdo con los controles de la época.

Anteriormente, en la década del '30 habían ocurrido, en los EE.UU., una serie de muertes ocasionadas por la utilización de sulfanilamida, un quimioterápico en jarabe cuyo solvente era dietilenglicol. Como consecuencia de esta situación, el gobierno de ese país tomó una firme postura con respecto a la aprobación de medicamentos, aumentando las medidas de control.

A pesar de que este hecho fue conocido en el mundo, muchas naciones no cambiaron su legislación hasta que se produjeron los lamentables casos relacionados con la administración de talidomida. Recién en ese momento, los gobiernos de diversos países iniciaron un control más estricto para la aprobación, comercialización, prescripción y suministro de los medicamentos, mientras que aquellos que ya tenían algún sistema de fiscalización y control lo ampliaron.

En ambos casos, lo que permitió tomar una medida gubernamental fue la *publicación y difusión* de los efectos adversos de estos medicamentos. Y, precisamente, en ello se basa la farmacovigilancia: es decir, en la evaluación del uso y de los efectos adversos de los fármacos una vez comercializados (con o sin receta médica), a través de la identificación y cuantificación de sus riesgos, con el fin de obtener información y generar acciones para el cuidado de la salud pública.

En un principio la farmacovigilancia no existía, pero a partir de los problemas ocasionados por la talidomida los países comenzaron a preocuparse por los efectos que los medicamentos producían luego de su comercialización. Así, en los E.E.U.U surgió el primer sistema nacional de farmacovigilancia, y luego en el Reino Unido (en 1964) y en Suecia (en 1965).

Posteriormente se sumaron otras naciones hasta que, en 1968, la Organización Mundial de la Salud (OMS) tomó la iniciativa de crear un Centro Internacional de Reportes de Efectos Adversos, que actualmente tiene su base en Uppsala (Suecia).

Desde entonces, en la Argentina hubo varios intentos para organizar un sistema de este tipo con alcance nacional. Ello se hizo efectivo con la Resolución Ministerial que, en septiembre de 1993, creó el *Sistema Nacional de Farmacovigilancia* en el marco de la ANMAT. La ANMAT tiene competencia federal en lo referente a control y fiscalización de sanidad y calidad de todo producto que pueda afectar la salud humana. Ello comprende: medicamentos, alimentos, productos de uso doméstico y de higiene y tocador, material descartable y tecnología usada en medicina.

En este contexto, el Sistema Nacional de Farmacovigilancia fue desarrollado en el Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT, el cual recibe, de parte de profesionales de la salud (médicos, farmacéuticos, odontólogos, etc.), notificaciones espontáneas de los efectos adversos producidos por los medicamentos que utilizan sus pacientes. De esa manera, se colabora en la formación de una base de datos al efecto, que permite determinar si es necesario advertir o corregir alguna característica de los fármacos.

Detección de fallas de calidad de medicamentos comercializados por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia

La industria farmacéutica ha presentado a través del tiempo un desarrollo continuo, con la incorporación de nuevos conocimientos y tecnologías. En base a ello, puede considerarse como una de las actividades industriales altamente normatizadas y reglamentadas. Constituye un verdadero desafío, entonces, que los controles de la autoridad sanitaria de un país evolucionen acompasadamente con el crecimiento y la complejidad de esta actividad.

En este contexto, consideramos que el desarrollo de una actividad de detección de fallas de calidad de medicamentos comercializados, dentro de un Sistema Nacional de Farmacovigilancia, se erige en una importante herramienta de control estatal.

Por ese motivo, países como los Estados Unidos de Norteamérica han creado programas como el Medwatch (de la Food and Drug Administration -FDA-), el cual incorpora el registro de fármacos con problemas (contaminación, estabilidad, rotulado, etc). También el Reino Unido ha creado una Oficina de Medicamentos Defectuosos («Medicines Control Agency»); publicando periódicamente los «recall» de la comercialización de especialidades medicinales por estas causas.

En la Argentina, esta tarea se ha desarrollado a partir de la creación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, sumándose esta misión dentro de sus objetivos. Así, en primer lugar se reciben las notificaciones de distintas fallas de calidad de los productos comercializados, para luego realizar un profundo estudio y, si se verifican esos reportes, la Dirección Nacional de la ANMAT puede disponer el retiro del mercado del lote involucrado.

La comunicación es aportada por hospitales, sanatorios, profesionales del equipo de salud y consumidores, a quienes se informa sobre las actuaciones originadas por sus reportes. Se establece así un feed-back entre el Sistema Nacional de Farmacovigilancia y el notificador.

El total de notificaciones registradas en el período 1998-2000 se encuentra en el cuadro A (pie de página)

Como resultado de las actuaciones iniciadas por el Servicio de Seguridad y Eficacia de Medicamentos, a partir de las notificaciones de especialidades medicinales con defectos se realizaron:
se encuentra en el cuadro B (página siguiente)

Cuadro A

Total de notificaciones registradas en el período 1998-2000

| Año | N° NOTIF. CON MUESTRA | N° NOTIF. SIN MUESTRA | TOTAL |
|-------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------|
| 1998 | 84 | 51 | 135 |
| 1999 | 54 | 31 | 85 |
| 2000 | 151 | 52 | 203 |

Cuadro B

Resultado de las actuaciones iniciadas por el Servicio de Seguridad y Eficacia de Medicamentos, a partir de las notificaciones de especialidades medicinales con defectos se realizaron:

| Año | N° notif. con muestra | N° de Disposiciones de Recall Generadas | Otras acciones de control |
|------|-----------------------|---|---------------------------|
| 1998 | 84 | 4 | 5 |
| 1999 | 54 | 2 | 5 |
| 2000 | 151 | 6 | 6 |

PRODUCTOS QUE NO CUMPLIERON LAS ESPECIFICACIONES

Servicio de Seguridad y Eficacia de Medicamentos. Dpto. de Farmacovigilancia.

ANMAT.

Enero 1998 –Diciembre 2000

| DROGA | PROBLEMA NOTIFICADO | RESULTADO ANÁLISIS |
|--|--|--|
| GLUCONATO DE CALCIO Ampollas | PRECIPITADO BLANCO | NC aspecto. Presencia precipitado tipo químico |
| BISMUTO HIDRÓXIDO suspensión | ASPECTO NO HABITUAL NO RESUSPENDE BIEN | NC resuspendibilidad Disposición N° 3297/98 |
| AMIODARONA Ampollas | TURBIEDAD | Partículas no disuelven Disposición N° 3759/98 |
| POLIVITAMÍNICO Grageas | SUP. CUARTEADA NO HOMOGÉNEA | NC Aspecto |
| CLORHEXIDINA Solución | CAMBIO DE pH. SE DIVIDE EN DOS FASES | NC aspecto ni pH |
| CIPROFLOXACINA Frasco ampolla | PROBLEMA CON TAPÓN | NC control de funcionalidad |
| VIT. B1,B6,B12/ Otras vitaminas. Grageas | RÓTULO DEFICIENTE | NC en rótulo la cantidad de cianocobalamina |
| HALOPERIDOL Ampollas | RÓTULO INCOMPLETO | Falta lote y fecha vto. |
| RANITIDINA | SUP. CUARTEADA | ILEGÍTIMO Disposición N° 1904/99 |

| | | |
|--|--|--|
| SULF. DE HIERRO/VIT.C ACIDO FÓLICO Comprimidos recubiertos | SUP. CUARTEADA | NC características generales (lab. previamente clausurado). Disp.N°2435/99. |
| CEFUROXIMA Frasco ampollas | ENVASE CON MENOR VOLUMEN | NC envase |
| DOCETAXEL Frasco ampollas | ASPECTO ANORMAL FALTA DE EFICACIA | NC límite aceptabilidad principio activo Disposición N°3984/99 |
| GLUCONATO DE CALCIO Ampollas | PRECIPITADO BLANCO | NC rótulo (sin n° lote ni fecha de vto). Sin habilitación nacional |
| TIOPENTAL Frasco ampollas (laboratorio sin habilit. nacional) | PRECIPITADO BLANCO | NC aspecto del reconstitui- do (líq. turbio amarillento con alto n° de partículas blancas en suspensión) |
| ESPIRONOLACTONA Comprimidos | FALTA DE RESPUESTA TERAPÉUTICA | NC disolución |
| VIT./MINER/AA Comprimidos | DIFERENCIA DE ASPECTO Y COLOR DE 2 LOTES | NC caracteres grales. No hace controles adecuados. Disp. N° 1061/00 |
| AMINOFILINA Ampollas | CONTIENE OBJETO EXTRAÑO METÁLICO | Objeto extraño metálico Disp.N° 282/2000 |
| ATENOLOL Comprimidos | FALTA DE RESPUESTA TERAPÉUTICA | NC con la composición de declarada. Presenta compo- nente no declarado (que no pudo ser identificado). Disp. N° 1666/2000. |
| INSULINA NPH PORCINA 40 UI | CETOACIDOSIS DIABÉTICA GRAVE CON DESHIDRACIÓN SEVERA | Contenía insulina cte. bovina 80UI ILEGÍTIMO Disposición N° 4019/2000 |

| | | |
|--|------------------------|---|
| RANITIDINA Comprimidos 150 mg. | FALTA DE EFICACIA | NC cantidad del principio activo. Disp.N° 3788/00 |
| EXTRACTOS ALERGÉNICOS Solución | CAMBIO DE COLORACIÓN | NC Disp. N° 4013/00 |
| SOLUCIÓN FISIOLÓGICA Solución (dos marcas) | pH y cc. CLORURO SODIO | NC Disp. N° 6401/00 |

NC: No cumplió

Sistema Nacional de Farmacovigilancia

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia es un mecanismo oficial que basa su labor en la notificación espontánea y voluntaria de sospechas de reacciones adversas y fallas de calidad de los medicamentos, por parte de los profesionales de la salud, en la ficha de notificaciones de color amarillo (ver más adelante). Fue creado el 21 de septiembre de 1993, mediante la resolución N° 706/93 del Ministerio de Salud y Acción Social.

La resolución establece:

- La farmacovigilancia es una herramienta indispensable para el control y fiscalización de las especialidades medicinales, ya que permite la detección temprana de los efectos adversos, inesperados o no de los medicamentos, en la etapa de uso extendido de los mismos.

- La farmacovigilancia permite la implementación de alertas sanitarios y de medidas administrativas de regulación y control.

- La farmacovigilancia contribuye al desarrollo de prescripciones y dispensaciones más racionales, a través de la difusión de los efectos adversos motivados por principios activos y por excipientes.

- Resulta de interés sanitario para el país contar con vigilancia aplicada a dispositivos de uso médico y otros sanitarios utilizados en pacientes para preservar o reponer la salud.

- La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica ha organizado una red nacional de farmacovigilancia que incorpora a efectores periféricos con reconocida idoneidad en la temática.

La resolución ministerial concluye señalando que «la farmacovigilancia es una herramienta indispensable para el control y fiscalización de las especialidades medicinales, ya que permite la detección temprana de los efectos adversos, inesperados o no, de los medicamentos en la etapa de uso extendido de los mismos, así como también facilita la percepción de fallas de respuesta terapéutica por deficiencias de calidad. Permite la implementación de alertas sanitarias y medidas administrativas de regulación y control». (Res. 706/93).

Términos utilizados en farmacovigilancia

Evento adverso: a diferencia de un efecto adverso, un evento adverso no presupone causalidad (relación causa–efecto).

Un evento adverso requiere de un minucioso y exhaustivo análisis, que posibilite obtener información que permita adjudicar causalidad (relación causal entre el medicamento administrado y el evento observado) y con ella determinar la imputabilidad del evento adverso asociado a un medicamento. Estos criterios de imputabilidad determinarán si el evento adverso es un efecto adverso.

Efecto adverso: reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis habitualmente utilizadas en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica (OMS).

Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción. Nótese además que la definición no incluye la sobredosis, tema relacionado con la toxicología clínica.

Criterios de imputabilidad

Por definición, la imputabilidad es la apreciación clínica de la existencia de una relación causal entre la aparición de un cierto evento en un paciente dado y la administración de una droga a dicho paciente, si la relación es exclusiva o compartida directa o indirectamente.

Asignación de causalidad

Causalidad: es la relación causa–efecto asociada a un evento, luego de la administración de un medicamento. Se puede clasificar por su intensidad en:

Leve: signos y síntomas fácilmente tolerados.

Moderado: interfieren con las actividades habituales.

Graves: todo evento que determine la internación, anomalías congénitas, cáncer, daño permanente o muerte del paciente.

Características de las notificaciones

Las notificaciones de efectos adversos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia se caracterizan por ser voluntarias, espontáneas y confidenciales. Se efectúan en una ficha de color amarillo, al igual que otros impresos de notificación de efectos adversos internacionales, para indicar atención, cuidado o precaución (del mismo modo que la luz amarilla del semáforo). También se notifican allí las sospechas de fallas en la cali-

dad asociadas a los medicamentos comercializados en la Argentina.

La notificación consta de los siguientes puntos:

1. Datos del paciente: peso, edad, sexo.

2. Descripción del evento adverso y datos complementarios.

3. Datos del medicamento sospechoso: nombre genérico, dosis, comienzo y fin de la terapia, indicación de uso, fecha de vencimiento, número de lote, etc.

4. Datos del profesional que notifica..

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia contempla un tipo de *notificación obligatoria*, que se aplica a aquellos medicamentos en vigilancia intensiva. En esta categoría se incluyen medicamentos útiles para el tratamiento de ciertas enfermedades pero que, por sus características, pueden producir efectos indeseables graves. Ello hace necesaria su inclusión en farmacovigilancia intensiva, que establece un especial control médico de los pacientes tratados con dichas drogas (ej.: clozapina).

Informe anual del Departamento de Farmacovigilancia (año 2000)

Número de *notificaciones* recibidas en el Departamento de Farmacovigilancia durante el año 2000:

- Durante el primer trimestre: 313.
 - Durante el segundo trimestre: 384.
 - Durante el tercer trimestre: 397.
 - Durante el cuarto trimestre: 360.
- Total: 1454.

Notificaciones de efectos adversos: 86 %.

Notificaciones de fallas de calidad: 14 %.

Número de *consultas* recibidas en el Departamento de Farmacovigilancia durante el año 2000

- Durante el primer trimestre: 71.
- Durante el segundo trimestre: 110.
- Durante el tercer trimestre: 54.
- Durante el cuarto trimestre: 65.

Total recibidas en 2000: 300.

Promedio de consultas: 25 por mes.

Seminarios dictados por el Departamento de Farmacovigilancia

Durante el año 2000 se dictaron 27 seminarios de farmacovigilancia en las provincias de Salta, Misiones, Santa Fe, y en instituciones universitarias, hospitales,

y reuniones científicas. Asimismo, se dictó un seminario en la ciudad de Salvador (Bahía, Brasil), en el marco del Congreso Farmacéutico.

- Seminarios dictados durante el año: 27.
- Número de asistentes: 1.118.

Algunos de estos seminarios son dictados todos los años por invitación de diversas instituciones, como las facultades de Medicina y de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, el Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, la Universidad Austral, el Hospital Italiano de la ciudad de Rosario (Santa Fe) y el Hospital de Pediatría Dr. Juan Garrahan.

Cursos dictados por el Departamento de Farmacovigilancia en el año 2000

· *Curso de Actualización en Farmacovigilancia y Regulación de Medicamentos e Insumos Médicos.* Auspiciado por la OPS/OMS. Asistentes: 60.

· *Curso de Farmacovigilancia y Toxicología – UBA.* Asistentes: 30.

Pasantías de entrenamiento en Farmacovigilancia año 2000

- Pasantes: 5.
- Profesión: farmacéuticos.

Los pasantes desarrollan tareas en el Departamento de Farmacovigilancia, y al concluir su entrenamiento presentan un trabajo final sobre el tema. Dos de ellos pertenecían al Ministerio de Salud de la Provincia de Mendoza, otros dos a hospitales de la ciudad de Buenos Aires, y uno a la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad de Rosario (Santa Fe).

Durante el año 2000, se incorporaron al Sistema Nacional de Farmacovigilancia los siguientes efectores periféricos:

- Ministerio de Salud Pública de la provincia del Chaco. Responsable: Dra. Mabel Gruszcky.
- Universidad de Córdoba. Facultad de Medicina. Cátedra de Farmacología. Responsable: Dr. Alesso.

Total de efectores periféricos en la actualidad: 35.

A partir de la Disposición n° 3870/99, los laboratorios

elaboradores de medicamentos deberán designar un profesional con funciones de enlace con la ANMAT, a través del Departamento de Farmacovigilancia.

Total de laboratorios que nombraron representante: 73.

Actividades generales del Departamento de Farmacovigilancia

- Evaluación y registro de las notificaciones de efectos adversos y fallas en la calidad de los medicamentos comercializados en Argentina.
- Mantenimiento y modernización de la base de datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.
- Envío de notificaciones al Centro Colaborador de Monitoreo de Drogas de la OMS.
- Vigilancia intensiva: monitoreo de reacciones adversas de Clozapina.
- Farmacovigilancia en la industria farmacéutica.
- Reuniones de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia.
- Intervención como miembros de comisiones transitorias y permanentes de la ANMAT y del Ministerio de Salud de la Nación.

Publicaciones del Departamento de Farmacovigilancia en el año 2000

- «Alertas y Medidas Regulatorias». Boletín para Profesionales ANMAT. Vol.VIII (n°1), febrero de 2000.
- «Programa de monitoreo para pacientes tratados con clozapina». Boletín para Profesionales ANMAT. Vol.VIII (n°2), abril de 2000.
- «Informe de actividades desarrolladas durante el período 1999». Boletín para Profesionales ANMAT. Vol.VIII (n°2), págs. 17-32, abril de 2000.
- «Recopilación de cartas a los médicos». Boletín para Profesionales ANMAT. Vol.VIII (n°2), págs. 17-32, abril de 2000.
- «Bases para la ampliación de la participación de la industria farmacéutica en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia». Boletín para Profesionales ANMAT. Vol.VIII (n°3), págs. 33-38, junio de 2000.
- «Detección de fallas de calidad en los productos comercializados». Boletín para Profesionales ANMAT. Vol.VIII (n°4), págs. 49-64, agosto de 2000.

Todas las publicaciones del Boletín para Profesionales de la ANMAT contienen un artículo sobre farmacovigilancia. Todos los años, uno de los números del Boletín está dedicado al Departamento de Farmacovigilancia.

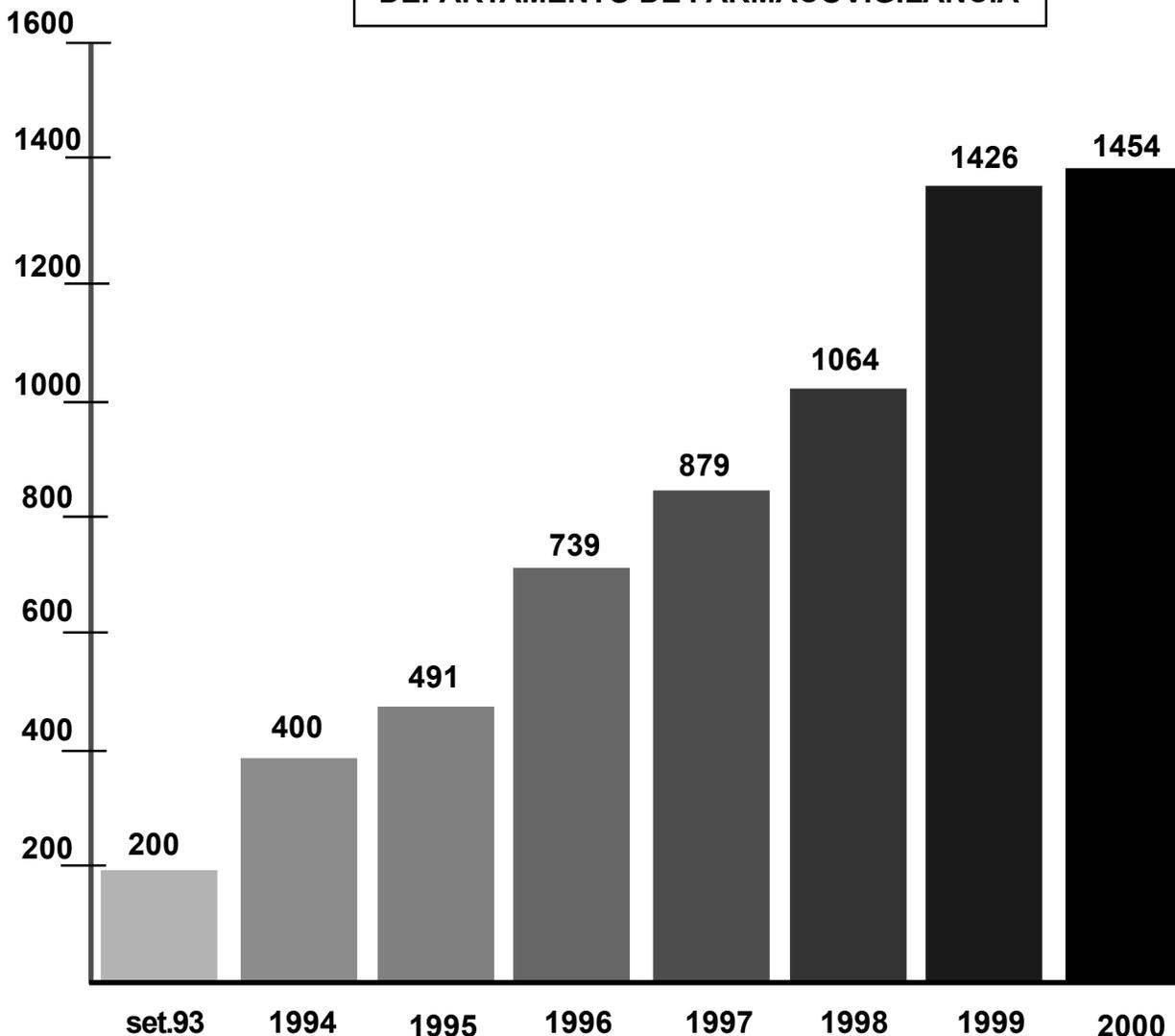
Alertas y medidas regulatorias realizadas en el año 2000

- Embrel*: (etanercept): tratamiento moderado a severo artritis reumatoidea. Dear Doctor: advertencia por infecciones severas. Comercialización programada con utilización en determinados centros especializados, para un mejor monitoreo de la droga y de sus efectos adversos.
- Troglitazone*, comprimidos recubiertos de 200, 300 y 400 mg. **Cancélase el certificado (Disp. 2344/00).**
- Se prohibió la comercialización de una partida incorrectamente rotulada de insulina NPH U 40 P, de origen porcino (Disp. 4019/00).*
- Pramipexole*: antiparkinsoniano de segunda elec-

ción. Dear Doctor: acceso repentino de sueño. Modificación del prospecto.

- Orlistat*: ensayo clínico controlado para determinar la probable interacción entre la droga y los antihipertensivos.
- Celecoxib*: antiinflamatorio para la artrosis reumatoidea. Comunicado de Prensa.
- Cisapride*: **Modificación del prospecto (Disp. 2525/00).** Limitar su empleo al reflujo gastroesofágico que no responde a otras terapias. Condición de venta: bajo receta archivada
- Bases para la ampliación de la participación de la Industria Farmacéutica en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia (Disp. 2438/00).*

**NUMERO DE NOTIFICACIONES RECIBIDAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA**



OMEPRAZOL

Categoría

Inhibidor de la bomba H⁺/ K⁺ATPasa. Agente antiulceroso.

Indicaciones aceptadas

Reflujo gastroesofágico: Omeprazol está indicado para el tratamiento de los síntomas asociados al reflujo gastroesofágico. También es utilizado en el tratamiento de la esofagitis erosiva diagnosticada por endoscopia. Promueve la cicatrización de las úlceras de estómago, duodeno y esófago.

Hipersecreción gástrica: utilizado en regímenes terapéuticos prolongados.

Síndrome de Zollinger-Ellison: utilizado en regímenes terapéuticos prolongados.

Mastocitosis sistémica: utilizado en regímenes terapéuticos prolongados.

Adenoma endócrino múltiple: utilizado en regímenes terapéuticos prolongados.

Úlcera péptica: Omeprazol es empleado en el tratamiento a corto plazo de la úlcera duodenal activa y de la úlcera gástrica benigna. Produce alivio de los síntomas y cicatrización de las lesiones.

También está indicado para el tratamiento de la úlcera péptica inducida por drogas antiinflamatorias no esteroideas, así como para el tratamiento de úlcera gástrica o duodenal asociada a infección por H. pylori. En este caso, se administra conjuntamente con claritromicina (y amoxicilina o metronidazol).

Características fisicoquímicas

-Peso Molecular: 345.42

-pKa =4

FIG.1: modificaciones ocasionadas por el ácido en la estructura del Omeprazol, convirtiéndolo en sus formas activas.

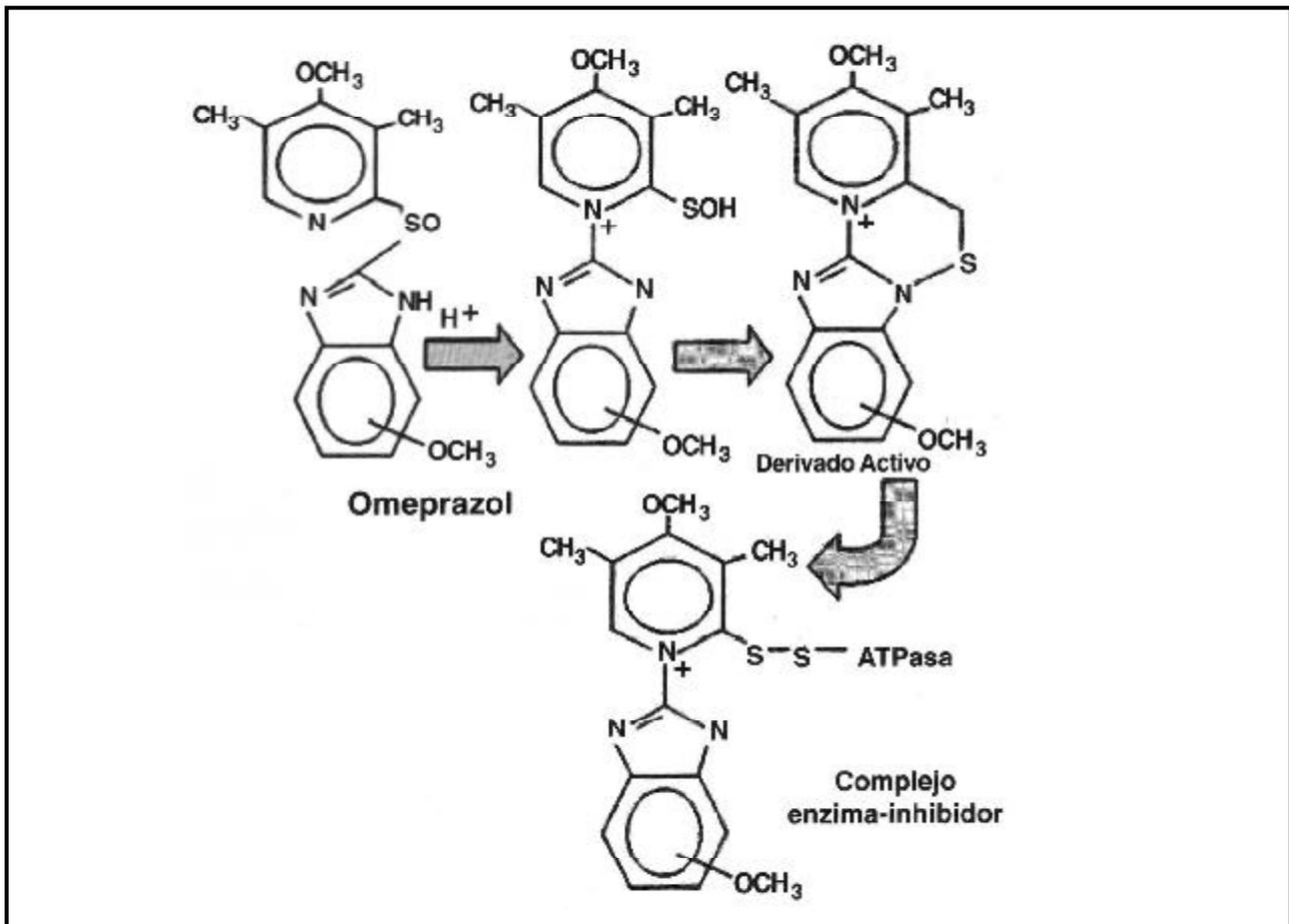
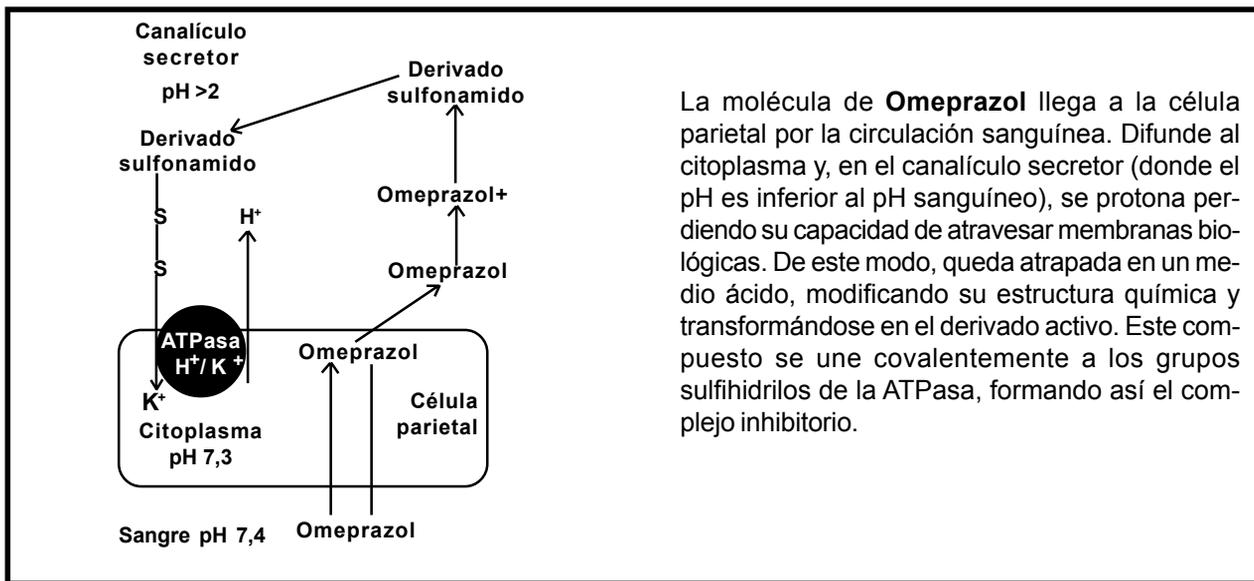


FIG.2: mecanismo de acción del Omeprazol sobre la secreción de ácido por la célula parietal.



La molécula de **Omeprazol** llega a la célula parietal por la circulación sanguínea. Difunde al citoplasma y, en el canalículo secretor (donde el pH es inferior al pH sanguíneo), se protona perdiendo su capacidad de atravesar membranas biológicas. De este modo, queda atrapada en un medio ácido, modificando su estructura química y transformándose en el derivado activo. Este compuesto se une covalentemente a los grupos sulfhidrilos de la ATPasa, formando así el complejo inhibitorio.

-Mecanismo de acción

A pH fisiológico, la molécula de Omeprazol es liposoluble. En un medio ácido, como el existente en los canalículos secretores de las células parietales, se protona quedando atrapada. La molécula protonada se convierte en un compuesto activo (derivado sulfenamida) que se une irreversiblemente al dominio extracelular de la bomba H⁺/K⁺ATPasa, situada en la membrana de la célula parietal, inhibiendo el transporte final de iones hidrógeno hacia el lumen gástrico

Farmacocinética

Absorción: por vía oral se absorbe con rapidez.

Distribución: se distribuye en los tejidos, particularmente en las células gástricas parietales.

Unión a proteínas plasmáticas: muy alta. Aproximadamente el 95% circula unido a la albúmina y a la alfa-1- glicoproteína ácida.

Biotransformación: Omeprazol se depura de la circulación por metabolismo hepático, originando dos metabolitos (sulfona e hidroxioimeprazol).

Vida media: de 30 minutos a una hora.

Comienzo de acción: dentro de la primera hora.

Eliminación: renal 72-80 %
fecal 18-23 %

Precauciones

Carcinogénesis y mutagenicidad: estudios en ratas, a las que se les ha administrado dosis de 4 a 352 veces superiores a las utilizadas en humanos, han demostrado la aparición de tumores carcinoides gástricos e hiperplasia de células enterocromafines.

Dichos cambios celulares se observaron tras un tiempo prolongado de administración de dosis elevadas de Omeprazol, pues esta droga inhibe la secreción ácida de las células parietales, con lo que aumenta el valor del pH gástrico. Ello estimula la liberación de gastrina (feed-back), la cual tiene un efecto trófico sobre la mucosa gástrica.

Embarazo y reproducción: categoría C (según FDA). Los estudios de reproducción en ratas, con dosis 345 veces mayores a las utilizadas en humanos, no demostraron potenciales efectos teratogénicos, y no se cuenta con estudios apropiados en humanos.

Niños: no se han realizado estudios apropiados en pacientes pediátricos.

Ancianos: en pacientes geriátricos, no hay información disponible en cuanto a los efectos observados con relación a la edad.

Farmacogenética: estudios farmacocinéticos en personas asiáticas han mostrado una mayor área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo, comparada con sujetos caucásicos. Por eso, el ajuste de

la dosis debe ser considerado en pacientes asiáticos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones y/o problemas relacionados se seleccionaron según sus potenciales significancias clínicas.

.. Omeprazol puede incrementar el pH gastrointestinal, por lo que la biodisponibilidad de aquellas drogas cuya absorción es pH dependiente puede verse afectada. Tal es el caso de las siguientes drogas, en las que se observa una reducción de su absorción:

- Ésteres de Ampicilina.
- Sales de Hierro.
- Ketoconazol.

.. Dado que Omeprazol interactúa con el citocromo P-450, puede tener importancia la inhibición del metabolismo hepático de las drogas que utilizan esta vía para su eliminación. Tal es el caso de:

- Anticoagulantes, cumarinas o derivados.
- Diazepam.
- Fenitoína.

.. Depresores de la médula ósea: el uso concurrente con Omeprazol puede incrementar el riesgo de leucopenia y/o trombocitopenia. En el caso de una terapia concurrente, debe observarse cuidadosamente la aparición de efectos tóxicos en el paciente.

Consideraciones médicas / Contraindicaciones

La relación riesgo / beneficio debe ser considerada en pacientes que padezcan los siguientes trastornos:

-Enfermedad hepática crónica concurrente o historia de enfermedad hepática (la reducción de la dosis debe ser considerada en pacientes con enfermedad hepática crónica, dado el incremento de la vida media de la droga).

-Sensibilidad a la droga.

Efectos Adversos

Trastornos que requieren de atención médica:

-De incidencia rara: alteraciones hematológicas como anemia (cansancio y debilidad), eosinopenia, leucocitosis, neutropenia (úlceras, llagas en la boca), pancitopenia o trombocitopenia (sangrado y hematomas), hematuria, proteinuria, infecciones del tracto urinario.

Trastornos que requieren de atención médica solamente en caso de persistencia:

-De mayor incidencia: dolor abdominal, cólico.
-De menor incidencia: astenia, alteraciones del SNC (mareos, cefalalgia, somnolencia), cansancio inusual, dolor torácico, erupciones cutáneas, alteraciones gastrointestinales como diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos.

Sobredosis

Manifestaciones clínicas

- Visión borrosa.
- Confusión.
- Diaforesis.
- Somnolencia.
- Sequedad bucal.
- Rubor.
- Náuseas.
- Dolor de cabeza.
- Taquicardia.

Tratamiento: dado que no hay un antídoto específico para el Omeprazol, el tratamiento es sintomático. Además, como el Omeprazol tiene una alta unión a proteínas plasmáticas, no puede ser eliminado por diálisis.

En casos de sobredosis, contactarse con:

Cátedra de Toxicología del Hospital de Niños. Te: 4962-2247/6666.

Cátedra de Toxicología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Te: 4964-8200, int 8284.