

Vol. XIII (nº 3): 33-48 –MAYO 2005-

INDICE:

1. Informe anual del Departamento de Farmacovigilancia
Período enero-diciembre de 2004

2. Alerta a profesionales y consumidores:
VACUNAS ANTIGRIPALES

3. Disposición 2124/2005
Modificación de la Disposición nº 5330/97, por la que se aprobó el Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica.

1. EVALUACIÓN Y PROCESAMIENTO DE NOTIFICACIONES RECIBIDAS

Durante el año 2004, el Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT recibió un total de 2300 notificaciones, lo que refleja un incremento importante con respecto al año anterior. De hecho, la tasa de notificación (nº de notificaciones por millón de habitantes) fue de 60, aumentando en un 13,51% con respecto al año 2003.

Del total de los reportes recibidos, 1930 correspondieron a reacciones adversas de medicamentos y 370 a desvíos de calidad. De estos últimos, 273 fueron remitidos, junto con las muestras correspondientes, al INAME para su análisis (ver cuadro N° 1).

Es decir que, durante el año 2004, se recibieron 370 notificaciones con sospecha de desvío de calidad: 273 con las muestras incluidas y 97 sin muestra. De las notificaciones con muestra, los análisis realizados determinaron lo siguiente:

- El 86% CUMPLIÓ CON LAS ESPECIFICACIONES, según las Farmacopeas vigentes, al realizarse los análisis en función de los problemas denunciados por el usuario.
- El 11% NO CUMPLIÓ CON LAS ESPECIFICACIONES de acuerdo a lo codificado. Ello implicó que se generaran:
 - Cinco disposiciones mediante las cuales se prohibió la comercialización y uso de los siguientes productos: NORFLOXACINA AHIMSA, MUCOLITIC INFANTIL BMS, FENITENK BIOTENK, LARJANCAÍNA LARJAN y RESPIRET KLONAL (ver apartado 3.1, "Disposiciones y modificaciones de prospectos").
 - Dos "recall" voluntarios de productos:
 - a- Un producto con alteración en la coloración de sus cápsulas. En este caso, el laboratorio cambió el origen de las cápsulas y colorante utilizado.
 - b- Un producto que no cumplió con el ensayo de disolución de comprimidos de norfloxacin, efectuado sobre muestras comercializadas. En este caso, el laboratorio productor realizará un estudio de estabilidad de las muestras en el mercado.

- Cuatro elevaciones a la Dirección de ANMAT con recall, prohibición de comercialización y uso:

- a- Lidocaína con epinefrina 2% inyectable, con menor contenido de epinefrina que el autorizado.
- b- Ciclofosfamida inyectable: en ocho lotes se observó un cambio en la coloración del liofilizado.
- c- Teofilina jarabe, por no cumplir el control higiénico.
- d- Haloperidol gotas, por tener mayor contenido de principio activo que el autorizado.

- Seis modificaciones en rótulos de especialidades medicinales. En estos casos, los laboratorios responsables realizaron los cambios ordenados.

- Un cambio en procedimiento de producción de una especialidad medicinal con aspirina/ vitamina C (presentación en sobres individuales). En este caso, se habían detectado algunas unidades con las características organolépticas alteradas. El Laboratorio productor solucionó el problema observado, efectuando una revisión de la máquina ensobrador (lo que permitió mejorar el control de hermeticidad) y capacitando al personal involucrado con respecto a los cambios realizados.

A la fecha de la publicación del presente informe, un 3% de las muestras continúa en proceso de análisis.

Cuadro N° 1: Notificaciones enviadas al Departamento de Farmacovigilancia durante el año 2004

Notificaciones de reacciones adversas	Notificaciones de desvíos de la calidad		Total
	Con muestra	Sin muestra	
1930	273	97	2300

1.1 Formas farmacéuticas de las muestras con sospecha de falla de calidad:

- Inyectables: 49%.
- Orales sólidas (comprimidos, cápsulas): 38%.
- Orales líquidas (jarabes, suspensiones etc.): 6%.
- Tópicas: 1%.
- Otras: 6 %.

1.2 Grupos farmacológicos involucrados en las notificaciones de fallas de calidad

- Anestésicos locales (bupivacaína, lidocaína); relajantes musculares y anestésicos inhalatorios: 13%.
- Antibióticos: 11 %.
- Anticonvulsivantes: 7%.
- Antiinflamatorios no esteroides: 7%.
- Corticoides: 2%.
- Drogas antirretrovirales: 2%.
- Drogas cardiovasculares y diuréticos: 9%.
- Drogas para el sistema nervioso central (ansiolíticos, sedantes etc.): 13%.
- Drogas para el sistema respiratorio: 4%.
- Hipoglucemiantes orales e insulina: 3%.
- Hormonas (ocitocina): 3%.
- Oncológicos: 3%.
- Otros (vitaminas, minerales, soluciones de gran volumen, antiulcerosos, heparina, etc.): 23 %.

2. CONSULTAS

Las consultas realizadas al Departamento de Farmacovigilancia ingresaron por las diferentes vías de comunicación disponibles para los usuarios del sistema (profesionales de la salud o consumidores).

2.1 Total de consultas recibidas en el año: 218.

- 72% por vía telefónica.
- 15% por correo electrónico.
- 13% personalmente.

2.2. Distribución de las consultas recibidas, según el tipo de consultante

- Médicos: 40%.

- Farmacéuticos: 53%.
- Pacientes: 7%.

3. ACCIONES GENERADAS POR EL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA**3.1 Disposiciones y modificaciones de prospectos****3.1.1 Disposiciones generadas**

- Disp. N° 5997/04 (Rofecoxib). Se suspendió preventivamente la elaboración, comercialización, distribución y dispensación de las especialidades medicinales que contengan el principio activo Rofecoxib como monodroga o asociado.
- Disp. N° 7908/04. Se dispuso la modificación de los prospectos de los medicamentos inhibidores de la recaptación de la serotonina (IRS).
- Disp. N° 7917/04. Fue retirado del mercado el lote 03100718, con vto. 10/2006, del producto Yectafer Hierro 5%, 10 ampollas por 2 ml.
- Disp. N° 3107/04. Se prohibió la comercialización y uso del producto Norfloxacin Ahimsa, 400 mg. comprimidos.
- Disp. N° 6618/04. Se prohibió la comercialización y uso del producto Mucolitic Infantil BMS jarabe.
- Disp. N° 5649/04. Se prohibió la comercialización y uso del lote ilegítimo FA 087, con vto. 02/05, del producto Fenitenk Biotenk.
- Disposición N° 6929/2004. Se prohibió la comercialización y uso del producto rotulado Pound a Patch, Weight Loss System, 30 Day Supply.
- Disposición N° 1823/05. Se prohibió la comercialización y uso de determinados lotes del producto Larjancaina 2% con epinefrina (lidocaína con epinefrina), inyectable, de laboratorios Veinfar-Larjan.
- Disposición N° 1857/05. Se prohíbe la comercialización y uso de determinados lotes del producto Respirat Klonal (salbutamol) 0,5g, solución para nebulizar.

3.1.2 Modificaciones de prospectos

- Además, se gestionaron cambios en los prospectos como incorporación de dosificación, corrección en rótulos y prospectos con referencia a concentración y vía de

administración que pueden inducir a error, etc.

- También se realizaron modificaciones de prospectos en base a la Disp. Nº 3855/98 (tramite rápido), que implementa un mecanismo para incorporar en ellos la información proveniente de estudios post comercialización.
- Se han propuesto modificaciones de prospectos o rótulos de dipirona y digoxina, ácido valproico, bromhexina, colistina, gluconato de calcio, risperidona, paracetamol y paracetamol en asociación, ibuprofeno, droperidol.

3.2 Actividades de promoción y difusión

3.2.1 En Congresos y Jornadas:

- ✓ **Primeras Jornadas de Farmacia Hospitalaria del Norte Argentino** - Jujuy, Mayo de 2004 - Farmacovigilancia y Calidad de Medicamentos.
- ✓ **IV Congreso Argentino de Endocrinología, Ginecología y Salud Reproductiva.** Mesa de discusión sobre Farmacovigilancia.
- ✓ **Jornadas Multidisciplinarias de Emergentología del Hospital Piñero** Noviembre de 2004 - Farmacovigilancia en la práctica clínica.
- ✓ **Reunión de GAPURMED** - Provincia de San Luis - 21 de Octubre de 2004- Taller sobre Farmacovigilancia.
- ✓ **Congreso Argentino de Cardiología** - Noviembre de 2004 - Conferencia sobre el Sistema Nacional de Farmacovigilancia.
- ✓ **Fundación Favaloro** - Octubre de 2004 - Conferencia sobre el Sistema Nacional de Farmacovigilancia.
- ✓ **Jornadas de Gerenciamiento Médico del Hospital Italiano de Buenos Aires** - Octubre de 2004 - Farmacovigilancia y Calidad de medicamentos.
- ✓ **Jornada sobre Política y Uso Racional de Medicamentos** - Escuela de Farmacia de la Universidad Maimónides -Noviembre de 2004- Farmacovigilancia.

3.2.2 Seminarios:

- ✓ **Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires.**

Farmacovigilancia y Calidad de Medicamentos.

- ✓ **Curso de Regulación y Fiscalización de Medicamentos en la Argentina.** ISALUD - Seminario sobre farmacovigilancia.
- ✓ **Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez** - Seminario sobre farmacovigilancia.
- ✓ **VIII Curso de actualización para profesionales de la salud: "Niñez y adolescencia, un presente impostergable"** - Consejo Nacional de Niñez, Adolescencia y Familia, Departamento de Salud Integral. Farmacovigilancia y Calidad de medicamentos.
- ✓ **Curso Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología** - Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de la Capital Federal - Octubre de 2004 - Farmacovigilancia y Calidad de medicamentos.
- ✓ **ASAFYBLE** - 27 de Octubre de 2004 - Seminario de Farmacovigilancia.
- ✓ **Sociedad Argentina de Cardiología**, sede Córdoba - 11 de Noviembre de 2004 - Seminario sobre farmacovigilancia.
- ✓ **Curso de Especialistas en Farmacología** - Facultad de Medicina de la UBA - 30 de Noviembre de 2004 - Seminario sobre farmacovigilancia.
- ✓ **Programa de Errores en Medicina** - Academia Nacional de Medicina - Seminario sobre farmacovigilancia.
- ✓ **Curso de Biodisponibilidad** - Ministerio de Salud de la Nación - 28 de Noviembre de 2004 - Seminario sobre farmacovigilancia.
- ✓ **Programa Nacional de Vacunación** - Ministerio de Salud de la Nación - 16 de Diciembre de 2004 - Seminario sobre farmacovigilancia en vacunas.

3.2.3 Participación en eventos realizados en la Argentina

3.2.3.1. Reunión Ordinaria de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia

El 1º de julio de 2004 se realizó la Reunión Anual Ordinaria de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia, con la presencia de los profesionales que la componen o sus representantes. Durante su transcurso, se invitó a incorporarse a la comisión, cuando ésta se renueve, a las cámaras que agrupan

a elaboradores de medicamentos genéricos y de Medicamentos de Venta Libre (CAPGEN y CAPEMVeL), a la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA) y a nuevos representantes de los efectores periféricos del sistema.

El temario desarrollado durante la reunión fue el siguiente:

- Renovación de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia.
- Consideración de ampliación de los miembros de la comisión.
- Definición de las actividades para el segundo cuatrimestre de 2004.

Además, se planteó la necesidad de crear un grupo de trabajo para estudiar determinados productos que, si bien cumplen con las especificaciones de la Farmacopea Argentina, han sido analizados por haber sido objeto de notificaciones de falta de eficacia. Dicho grupo está coordinado por el Director del INAME-ANMAT, Dr. Carlos Chiale, e integrado por farmacólogos de las universidades de Buenos Aires, Córdoba, Corrientes y La Plata. Por la ANMAT participan además los Dres. Héctor De Leone, Ricardo Bolaños, María Beatriz Cardoso, Marta Spinetto e Inés Bignone. Este grupo de trabajo, llamado Grupo Operativo de Farmacovigilancia, se reunió el 25 de agosto de 2004 y definió que las primeras drogas a ser estudiadas son midazolam, ocitocina, pancuronio, propofol y tiopental.

3.2.3.2. Primeras Jornadas de Articulación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia y la Industria Farmacéutica

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia ha realizado, desde su puesta en funcionamiento, distintos encuentros con la industria farmacéutica. En ellos se han acordado pautas de trabajo mancomunado y se ha afianzado la comunicación entre ambos sectores, a fin de contribuir a asegurar la calidad de los medicamentos.

En ese marco, el 23 de noviembre de 2004 tuvieron lugar en la ANMAT las Primeras Jornadas de Articulación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia y la Industria Farmacéutica, con el objetivo de:

- Estimular la notificación, al Sistema Nacional de

Farmacovigilancia, de los efectos adversos de los productos registrados por la industria farmacéutica.

- Actualizar las Bases para la ampliación de la participación de la industria farmacéutica en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Durante la jornada se desarrollaron los siguientes temas:

a) La ANMAT y la industria farmacéutica: normativas para la farmacovigilancia. Se analizaron propuestas para la modificación de la Disp. ANMAT N° 2438/00 ("Bases para la ampliación de la participación de la Industria Farmacéutica en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia"). Además, se trataron cuestiones relativas a la Disp. ANMAT N° 3870/99, que establece que todos los laboratorios que comercializan medicamentos en la Argentina deben presentar un profesional de contacto ante la ANMAT para su vinculación con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

b) La industria farmacéutica en números. Cumplimiento de la Disp. N° 3870/99 y notificaciones al Sistema.

Existen en Argentina aproximadamente 291 laboratorios de especialidades medicinales, de los cuales el 79% es de origen nacional y el 21% de origen extranjero.

Hasta el momento, sólo han cumplido con lo preceptuado por la Disp. N° 3870/99 el 25% de los laboratorios. De todos estos, el 22% son nacionales y el 78% extranjeros.

Por otra parte, se comunicó que, del total de notificaciones de efectos adversos y desvíos de la calidad que recibe el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, el 13,9% corresponde a notificaciones provenientes de la industria farmacéutica.

c) Algunas consideraciones para la presentación de efectos adversos al Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la Argentina.

d) Presentación de actividades en farmacovigilancia de laboratorios nacionales e internacionales.

El programa incluyó también un taller cuyo tema fue: "Responsabilidad del profesional de contacto de la industria ante Farmacovigilancia-ANMAT."

3.2.3.3. Sexta Reunión Anual de Representantes de Efectores Periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia

El 17 de noviembre de 2004 se realizó la Sexta Reunión de Representantes de los Efectores Periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, en la cual cada uno de los expositores reseñó las experiencias locales.

De todo ello, se concluyó que los lineamientos para trabajar en lo sucesivo deben basarse en las siguientes acciones:

- 1) Solicitar a las autoridades sanitarias que brinden los recursos necesarios para mejorar las respuestas del Sistema.
- 2) Mejorar la información relativa al Sistema que aparece en la página web de la ANMAT.
- 3) Instrumentar un foro de efectores.
- 4) Continuar con las reuniones anuales de efectores.
- 5) Modificar la forma de emitir el informe de los efectos adversos, agregando el efector periférico que lo comunicó.
- 6) Pedir al INAME-ANMAT respuestas más concretas y específicas.
- 7) Fomentar la comunicación y el fortalecimiento del Sistema.
- 8) Preparar, desde el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, propuestas sobre la problemática de la publicidad abusiva de medicamentos.

3.2.3.4. Curso de Vacunación Segura de la OPS/OMS

Este curso, que viene desarrollando anualmente la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en distintos países latinoamericanos para la difusión de la vacunación segura, eficaz y de calidad, a través del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), se efectuó en Buenos Aires entre el 30 de noviembre y el 4 de diciembre de 2004.

Asistieron al curso 45 profesionales de la Argentina y de Latinoamérica, entre quienes se destacaban representantes de la ANMAT, miembros de la Dirección de Evaluación de Medicamentos y Afines, del INAME-ANMAT y del Departamento de Farmacovigilancia.

El Curso estuvo dictado por el equipo de trabajo de Vacunación Segura de la Unidad de Inmunizaciones de la OPS/OMS, integrado por el Asesor Regional de Vacunas e Inmunizaciones, Carlos Castillo-

Solórzano, la Asesora de Vacunas e Inmunizaciones, Lucia Helena de Oliveira y otros asesores.

3.2.4 Participación en eventos realizados en el exterior

3.2.4.1 XXII Reunión MERCOSUR SGT Nº 11 Salud/Comisión de Productos para la Salud

Participaron del taller las delegaciones de la Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay.

En la jornada de trabajo sobre farmacovigilancia, que se realizó el 11 de mayo de 2004, las delegaciones presentaron una actualización del Sistema de Farmacovigilancia vigente en cada uno de los países. Se discutieron los siguientes puntos:

- 1 - Conceptos y definiciones de farmacovigilancia, efectos adversos y desvío de calidad.
- 2 - Codificación: se coincidió en la necesidad de una codificación, tomando como propias las de la OMS: ATC, DCI, Reacciones Adversas.
- 3 - Notificadores: se coincidió en la necesidad de notificación por parte de los profesionales de la salud, de la industria farmacéutica y de los usuarios.
- 4 - Criterios de causalidad: se discutió el significado de los términos severo, grave y serio.
- 5 - Clasificación de riesgo: se convino en que la delegación de Brasil enviara por correo electrónico un documento sobre la clasificación del riesgo, el cual que será evaluado y discutido en el próximo Taller de Farmacovigilancia.
- 6 - Proyecto de Cooperación de Farmacovigilancia y P. Res. Nº 06/02.

Asimismo, se estableció que en el próximo taller se continúe con la evaluación del Proyecto de Cooperación de Farmacovigilancia del MERCOSUR y de la complementación del Proyecto de Resolución Nº 06/02.

3.2.4.2 XXIII Reunión MERCOSUR SGT Nº 12 Salud/ Comisión de Productos para la Salud

En esta reunión, realizada en Brasil, las delegaciones continuaron con la armonización sobre farma-

covigilancia. Se acordó que las delegaciones de cada país deben elaborar propuestas de definición referentes a clasificación de riesgo, fraude, falsificación, alteración y desvío de la calidad.

3.2.4.3 Reunión de Armonización con la Agencia Regulatoria de México

Durante esta reunión, realizada el 9 de diciembre de 2004 en Buenos Aires, se presentaron ponencias de la actividad de las agencias en ambos países y se planificaron futuros encuentros para armonizar definiciones, conceptos, evaluaciones y procedimientos en materia de medicamentos, alimentos y tecnología médica.

3.3 Incorporación de nuevos efectores periféricos

Se incorporaron otros siete efectores periféricos al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, cuyos datos son los siguientes:

- **Universidad Católica de Córdoba - Facultad de Ciencias Químicas**

Profesional de contacto: Farm. Paula María Cooke
Camino a Alta Gracia Km 10 (C.P. 5000) Córdoba
Te: 0351-4938060/61
cqdec@uccor.edu.ar

- **Colegio de Farmacéuticos de Mendoza**

Profesional de contacto: Farm. Gabriela Policelli,
Farm. Miriam Bucheri
Av. Rivadavia 645 - Godoy Cruz - Mendoza
Te: 0261-4223788/4220997
secretaria@cofam.com.ar y dap@cofam.com.ar

- **Colegio de Farmacéuticos y Químicos de la Pcia. de Misiones**

Profesional de contacto: Farm. Roberto Uliana, Farm. Rossana Thomas,
Farm. Natalia Rodriguez
Rivadavia 2304 – Posadas - Misiones
Te: 03752-422429
colfarmi@arnet.com.ar

- **Hospital Nacional de Clínicas - Universidad Nacional de Córdoba**

Profesional de contacto: Dr. Luis Alesso
Santa Rosa 1564 (C.P. 5009) - Córdoba
Te: 0351-4337025/54

- **Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de Capital Federal**

Profesional de contacto: Farm. Graciela Melito y Farm. Claudia Laudisi
Rocamora 4045/47 (C.P. 1184) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Te: 011-4-862-1020/0436/4417
farmacéuticos@cofybcf.org.ar

- **Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari - Facultad de Medicina - UBA**

Profesional de contacto: Dr. Daniel Eduardo Bernasconi
Av. Combatientes de Malvinas 3150 (C.P. 1427) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Te: 4514-8701/04 int. 134 - Fax: 5414-8708
debernasconi@lanari.fmed.uba.ar

- **Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital**

Profesional de contacto: Farm. Viviana Bernabei,
Farm. Marcela
Rousseau, Farm. Graciela Calle
Marcela_rousseau@yahoo.com.ar

Además, se reactivaron los efectores periféricos de la 1ª y 2ª Cátedras de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UBA.

Con estas incorporaciones, los efectores del Sistema Nacional de Farmacovigilancia suman actualmente 47.

4. TRABAJOS DE CAMPO

Durante el año 2004, el Departamento de Farmacovigilancia ha participado de los siguientes trabajos de campo:

- Investigación de notificaciones sobre calidad de inmunoglobulinas endovenosas, y su relación con la aparición de efectos adversos en pacientes internados en un Hospital del GCBA.
- Investigación sobre la aparición de efectos adversos en pacientes con fibrosis quística, supuestamente relacionados con una marca comercial de tobramicina inhalatoria.
- Investigación sobre la falta de eficacia de soluciones para nebulizar de salbutamol, ampliamente utilizadas en pediatría.
- Asesoramiento sobre actividades en farmacovigilancia en el área de la Gerencia del Plan de Salud (Coordinación de Farma-

covigilancia) del Hospital Italiano de Buenos Aires.

5. RELACIONES CON ORGANISMOS INTERNACIONALES

Desde 1994, el Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT es miembro del "The Uppsala Monitoring Centre" de la Organización Mundial de la Salud, colaborando con el envío periódico de reportes de reacciones adversas de drogas comercializadas en la Argentina.

Informes especiales

CASO MIDAZOLAM

El Grupo Operativo de Farmacovigilancia, en agosto de 2004 se decidió estudiar todas las especialidades medicinales actualmente comercializadas que posean el principio activo MIDAZOLAM, en su forma farmacéutica inyectable.

Para ello, el Departamento de Química y Física de INAME realizó, en primer lugar, un estudio analítico de las siete especialidades medicinales que contenían esa droga y se estaban comercializando. De ese modo, se determinó que todos esos productos cumplían las especificaciones vigentes, en cuanto a la identificación y valoración de principio activo (por HPLC, cromatografía líquida de alta performance).

Posteriormente, se decidió efectuar un ensayo comparativo de la actividad farmacológica de esos productos en animales de laboratorio. El ensayo fue realizado por el Departamento de Farmacología del INAME-ANMAT, en ratones machos CF1. El método utilizado mide la actividad inductora del sueño (pérdida del reflejo de enderezamiento) y la actividad miorrelajante (alteración en la coordinación motora, Test de Rota-rod). Luego, la actividad de cada una de las muestras analizadas con ambas metodologías fueron comparadas con la muestra de DORMICUM ROCHE, ya que los estudios en animales tomados como referencia fueron realizados con la droga que elabora esa firma.

Con respecto a la actividad miorrelajante, al efectuar el análisis estadístico se arribó a la conclusión de que las diferencias encontradas entre los productos y el de referencia no fueron significativas (método estadístico de Mann-Whitney rank sum test). Acerca de la inducción del sueño, tampoco se evidenciaron diferencias significativas entre el producto de

referencia y las muestras, excepto con una de ellas. Se concluyó que la metodología seleccionada resulta útil para evaluar la actividad farmacológica de muestras con reportes de presunta falta de eficacia.

YECTAFER - Falsificación e intoxicación

En diciembre de 2004, se recibieron notificaciones de un hospital de Río Negro sobre posibles eventos adversos en nueve pacientes, todas ellas mujeres de entre 19 y 39 años con anemia y algún cuadro ginecológico-obstétrico (puerperio, legrado, desprendimiento de placenta, embarazo). Luego de la administración intramuscular de Yectafer (Hierro sorbitex 5% - laboratorio Astra-Zeneca) presentaron náuseas, vómitos, epigastralgia, astenia, hipotonía muscular, dificultad en el habla, parestesias, calambres, temblor y/o hipotensión.

En la mayoría de estas pacientes, los síntomas y signos habían cedido a las cinco horas. Sin embargo, una de ellas, de 22 años, evolucionó negativamente luego de recibir su séptima dosis de Yectafer, y fue derivada a un centro de mayor complejidad con diagnóstico presuntivo de hepatitis fulminante posiblemente tóxica. Se analizó la posibilidad de someterla a un trasplante hepático, pero a los siete días falleció.

El estudio de las muestras del lote de Yectafer que se analizaron en el laboratorio y por la ANMAT confirmaron que se trataba de una falsificación: la muestra contenía el triple de la cantidad de hierro que el producto original.

Por otra parte, se notificaron otros casos relacionados con eventos adversos de dicho producto (tres en la Provincia de Buenos Aires, uno en Río Negro y otro en Entre Ríos). Sin embargo, en ninguno de estos casos se confirmó que se tratara de muestras ilegítimas o falsificadas.

Descripción de notificaciones de efectos adversos por Yectafer recibidas en el Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT durante el año 2004

SEXO	EDAD	DESCRIPCION DE REACCION ADVERSA
Masculino SE	50	El paciente fue internado por cirugía de reemplazo de cadera y recibió cuatro ampollas de Yectafer sin complicaciones. Una vez externado, al recibir una aplicación de Yectafer intramuscular en su domicilio comenzó con náuseas, prurito, edema de manos y fiebre.
Femenino EM	39	Luego de la aplicación de Yectafer intramuscular presentó náuseas, vómitos, hipotensión y dolor abdominal (lote N° 03100718). H. Zatti. Río Negro.
Femenino MS	33	Con posterioridad a la administración del producto presentó vómitos, epigastralgia, fenómeno vagal, sudoración e hipotensión. H. Zatti. Río Negro.
Femenino	—	Luego de que se le administrara una inyección intramuscular de Yectafer (una ampolla correspondiente al lote N° 03100718) presentó una reacción severa, con vómitos e hipotensión arterial.
Femenino VD	22	A continuación de la última de las seis aplicaciones prescritas de Yectafer intramuscular (lote N° 03100718), la paciente experimentó vómitos, hipotensión, hiperglucemia, astenia y dolor abdominal. Se le diagnosticó insuficiencia hepática severa, por lo que fue trasladada a un hospital para un posible trasplante hepático, pero finalmente falleció. Los resultados de las pruebas demostraron que las muestras del Yectafer del hospital de Viedma eran falsificadas. H. Zatti Río Negro
Femenino MOW	57	Después de aplicarse la primera inyección de Yectafer (de un total de 10), la paciente comenzó con dolores en la zona hepática.
Femenino AA	38	Luego de la primera inyección, la paciente experimentó pápula en el lugar de la aplicación. Durante la segunda inyección no presentó dificultades, pero luego de la tercera aplicación desarrolló otra pápula y además experimentó fiebre, dolor de cintura, dificultad para respirar y pérdida del gusto y del olfato. Por estos síntomas, la paciente recibió un antialérgico oral y aún no recuperó totalmente el olfato.
Femenino JR	18	En agosto de 2004, la paciente recibió cinco inyecciones de Yectafer. A los 15 días presentó un absceso encapsulado estéril en la zona de aplicación y adyacencias, que fue drenado. Sin embargo, 20 días después repitió el mismo cuadro y recibió igual tratamiento. El evento volvió a repetirse en diciembre de 2004.
Femenino AA	43	Luego de aplicarse la segunda inyección de Yectafer, la paciente presentó sarpullido en todo el cuerpo, con picazón y ardor.
Femenino	47	Con la segunda aplicación de Yectafer presentó náuseas, vómitos, prurito y taquicardia. Luego de la tercera aplicación, presentó taquicardia y náuseas.
Femenino LA	—	Tras la aplicación de una ampolla del Lote N° 03100718 de Yectafer, la paciente presentó, rápidamente, un fuerte dolor estomacal, mareos, náuseas, vómitos y desvanecimiento. Posteriormente, durante su internación, experimentó alteraciones hepáticas. La partida ha sido analizada, confirmándose que es falsificada.
Femenino NG	32	Luego de la aplicación de la primera dosis de Yectafer intramuscular (lote N° 03100718), la paciente concurrió a una guardia hospitalaria con amenaza de parto prematuro. A los dos días, presentó sepsis puerperal asociada a disfunción hepática y renal.

SEXO	EDAD	DESCRIPCION DE REACCION ADVERSA
Femenino AG	36	La paciente, embarazada de 25 semanas, presentó mareos y molestias durante 10 días.
Femenino EC	60	La paciente, que recibía una ampolla intramuscular de Yectafer cada 48 horas, presentó náuseas, vómitos, diarrea y malestar general con disfunción hepática.
Femenino GR	—	A los 5 minutos de aplicarse una ampolla de Yectafer (lote N° 03100718), la paciente experimentó sensación de ahogo, sudoración fría, desvanecimiento, vómitos y mareo. De acuerdo a estudios clínicos, se le diagnosticó hepatitis.
Femenino CD	20	A los 15 minutos de aplicarse una inyección de Yectafer (Lote N° 03100718), la paciente experimentó vómitos y fibromialgia.
Femenino MI	88	Hepatitis. Reporte incompleto (lote N° 03100718).
Femenino MV	—	Al aplicar la segunda serie de Yectafer, la paciente presentó vómitos, epigastralgia, disnea, calambres y sensación de calor. Hospital Zatti. Río Negro.
Femenino VV	19	Al inyectarse la segunda dosis de Yectafer IM, la paciente experimentó vómitos, náuseas, sudoración y parestesias durante 40 minutos. Hospital Zatti. Río Negro.
Femenino NT	19	Luego de la aplicación de Yectafer IM, la paciente presentó lipotimia, vómitos, astenia, dificultad en el habla, epigastralgia. Hospital Zatti. Río Negro.
Femenino NA	28	Luego de la aplicación de Yectafer IM, la paciente experimentó vómitos, epigastralgia, astenia y dificultad en el habla. Anemia puerperal. Hospital Zatti. Río Negro.
Femenino LG	—	Luego de la aplicación de Yectafer, la paciente presentó astenia, cefalea, vómitos y reflejo vagal post-transfusional. Hospital Zatti. Río Negro.
Femenino AR	25	Luego de la aplicación de Yectafer, la paciente experimentó náuseas, decaimiento y astenia. H. Zatti. Río Negro.

IBUPROFENO INYECTABLE

En septiembre de 2004 se recibió, por parte de un laboratorio, una notificación sobre un posible evento adverso provocado por un calmante que contenía el principio activo ibuprofeno. La droga había sido inyectada por vía endovenosa a una paciente, quien luego de esa administración fue internada como consecuencia de un dolor intenso en la mano, debiendo ser amputado su miembro superior derecho con diagnóstico de vasculitis necrotizante. Los indicios recolectados demostrarían que se ha tratado de un caso de mala praxis al suministrar la inyección intraarterial.

Sin embargo, ya habían ocurrido anteriormente algunos casos. En el año 2002 se había recibido una notificación con respecto a un niño de 2 años, quien también recibió una inyección endovenosa de

ibuprofeno en un hospital y luego presentó necrosis de las falanges distales del miembro superior derecho, que debió ser amputado a la altura del tercio proximal.

A lo largo de estos años se han recibido varias notificaciones de pacientes quienes, luego de que habérselos suministrado ibuprofeno por vía intramuscular, padecieron lesiones necróticas y/o escaras en el sitio de la inyección.

En un estudio realizado por el Departamento de Farmacología de INAME sobre el daño muscular producido por distintas especialidades medicinales inyectables, se observó que el ibuprofeno (solo o asociado) en la mayoría de los casos superó el 50%, y en alguno de los casos el 70% de la lesión máxima posible (100% Gmax), con lenta disminución del daño post-inyección.

Hasta la fecha, no se han recibido notificaciones de efectos adversos por administración de ibuprofeno por vía endovenosa lenta (venoclisis). En la bibliografía internacional, el uso endovenoso es indicado en prematuros para el cierre del ductus arterioso, sin aparición de efectos adversos relacionados con vasculitis necrotizante. El Departamento de Farmacovigilancia se encuentra estudiando el caso, a fin de elevar a la Dirección de la ANMAT los cambios y advertencias en los productos que contengan ibuprofeno inyectable, solo o asociado.

Convocatoria

El Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT, en su carácter de efector central del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la Argentina, invita a todos los profesionales de la salud a comunicar las sospechas de reacciones adversas y la existencia de posibles errores en los rótulos y prospectos de las especialidades medicinales que prescriban, dispensen y/o administren. De este modo, todos contribuiremos a identificar problemas en el uso de medicamentos, a promover su uso racional y a aumentar el conocimiento sobre su seguridad.

¿Dónde y cómo notificar?

Departamento de Farmacovigilancia – ANMAT

Por correo postal: Av. de Mayo 869 piso 11º (C.P. 1084), Ciudad de Buenos Aires

Por correo electrónico: snfvg@anmat.gov.ar

Por internet: www.anmat.gov.ar

Por Fax: 4-340-0866

Dra. Inés M. I. Bignone

Jefa Interina del Departamento de Farmacovigilancia

Farm. Viviana G. Bologna

Jefa del Servicio de Información de Medicamentos
Departamento de Farmacovigilancia

Farm. María Beatriz Cardoso

Jefa del Servicio de Seguridad y Eficacia de Medicamentos
Departamento de Farmacovigilancia

Dra. Silvia Bentancourt

Departamento de Farmacovigilancia

ALERTA A PROFESIONALES Y CONSUMIDORES: VACUNAS ANTIGRIPALES

Buenos Aires, 6 de mayo 2005

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) advierte sobre vacunas antigripales que fueron robadas y podrían estar siendo distribuidas y comercializadas de forma ilegal.

Sucede que el Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires detectó un faltante en sus cámaras de frío de 635 unidades y de otras 4265 de sus hospitales públicos. En total, había adquirido 50 mil unidades mediante licitación pública para distribuir en el sistema público de salud.

Por eso, se debe advertir que las vacunas antigripales marca Nilgrip (lote 090601701), e Influvac (lote G02) -cuyos códigos de barra están anulados- y Fluarix (AFLUA 103AA) -sin los códigos anulados- pueden provenir de un ilícito. En consecuencia, no se puede garantizar el cumplimiento de la cadena de frío, ni la seguridad, ni la potencia de las mismas.

A los profesionales, se les señala, además, que estas vacunas robadas están siendo ofrecidas a las farmacias a un precio de \$27.50, sin factura y con los troqueles adulterados.

Una información detallada a fin de diferenciar la procedencia de las mencionadas vacunas, se lista a continuación:

PRODUCTO	LOTE	LABORATORIO	OBSERVACIONES	RECOMENDACIONES
INFLUVAC	G02	MONTEVERDE	Las unidades provistas al Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires tienen el código de barra anulado.	Se sugiere evitar la adquisición de unidades con troquel de código de barras anulado o inexistente o unidades en pouch sin estuche secundario (caja de cartón)
NILGRIP	090601701	INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO	Las unidades provistas al Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires corresponden a presentación hospitalaria de 10 jeringas prellenadas por caja. Además, las cajas tienen el código de barra anulado.	Se sugiere evitar la adquisición de jeringas envasadas en pouch sin estuche secundario (caja de cartón)
FLUARIX	AFLUA103 AA	GLAXO-SMITHKLINE ARGENTINA	La unidades provistas al Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires NO tienen el código de barra anulado. El Gobierno de la Ciudad comenzó a anular el código de barra en algunas unidades.	Se sugiere evitar la adquisición de unidades de este lote

Para mayor información consultar a ANMAT RESPONDE. Tel.: 0800-333-1234

Modificación de la Disposición N° 5330/97, por la que se aprobó el Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica

Bs. As., 11/4/2005

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000413-04-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que por Disposición ANMAT 5330/97 se aprobó el Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica.

Que las presentes actuaciones se originan en la necesidad de adecuar los reportes de seguridad de los estudios clínicos aprobados en el marco de la Disposición A.N.M.A.T N° 5330/97.

Que esta necesidad obedece a la adecuación de la forma, contenido y tiempos de reporte de acuerdo a lo establecido a nivel internacional en consonancia con el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (C.I.O.M.S.) y la Conferencia Internacional de Armonización (I.C.H).

Que la nueva forma de reporte permite establecer un seguimiento más adecuado de la toxicidad de las drogas que se utilizan en estudios clínicos.

Que, asimismo, la nueva forma de reporte permitirá realizar la pesquisa e interrelación de datos que deriven en un análisis exhaustivo de la seguridad de las drogas autorizadas en los estudios aprobados por esta Administración Nacional.

Que a fojas 2 a 4 obra el informe técnico favorable de la Coordinación de Evaluación de Medicamentos.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y del Decreto N° 197/02.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

Artículo 1° — Modifícase el punto 9, parte A -De los Investigadores-, Capítulo IV, Título II de la Disposición A.N.M.A.T N° 5330/97, sustituyéndolo por el texto que se detalla en el Anexo I de la presente Disposición.

Art. 2° — Incorpórase como punto 7, parte B -Del Patrocinante-, Capítulo IV, Título II de la Disposición A.N.M.A.T N° 5330/97, el texto que obra en el Anexo II de la presente Disposición.

Art. 3° — Modifícanse las definiciones “Reacción

adversa medicamentosa”; “Reacción adversa medicamentosa seria” e incorpórase la definición “Reacción adversa medicamentosa inesperada” al Glosario de la Disposición A.N.M.A.T N° 5330/97, de acuerdo con los contenidos en el Anexo III de la presente Disposición.

Art. 4° — Suprímase el punto 3.9.5, Capítulo VIII “De la Información Clínica” de la Disposición ANMAT N° 5330/97.

Art. 5° — Modifícase el punto 3.9.4, Capítulo VIII “De la Información Clínica” de la Disposición A.N.M.A.T N° 5330/97 por los contenidos en el Anexo IV.

Art. 6° — Regístrese; comuníquese a quien corresponda, a CILFA, CAEMe, COOPERALA y CAPEMVeI, Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese. — Manuel R. Limeres.

ANEXO I

Modificación de la Disposición ANMAT 5330/97 con relación a los reportes de seguridad.

1. Del Investigador

1.1. El Investigador debe reportar los Eventos Adversos Serios (EAS) en forma inmediata al patrocinador, excepto aquellos eventos que el protocolo identifica como que no necesitan reporte inmediato.

1.2. Los reportes inmediatos deben ser seguidos de reportes detallados.

1.3. Los reportes inmediatos y de seguimiento deberán identificar al(los) sujeto(s) por medio de un código único.

1.4. El investigador deberá reportar los eventos adversos serios e inesperados al(los) Comité(s) de Docencia e Investigación y de Etica de acuerdo a los requerimientos, en tiempo y forma, establecidos por los mismos.

ANEXO II

Modificación de la Disposición 5330/97 en relación a los reportes de seguridad

2. Del Patrocinante

2.1. El patrocinante debe asegurar que todas las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM), a su vez serias e inesperadas reportadas por los investigadores del estudio, sean enviadas al A.N.M.A.T en un plazo de 15 días hábiles a partir de la toma de conocimiento del patrocinante. Los reportes deben ser seguidos con reportes detallados.

2.2. El patrocinante debe asegurar que las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM), que sean a su vez serias e inesperadas, reportadas por los investigadores, que amenazan la vida o sean fatales sean reportadas a la brevedad posible, en un plazo no mayor a 7 días hábiles a partir de la toma de conocimiento

del Patrocinante, seguido de un informe completo dentro de los 7 días hábiles adicionales. Este reporte deberá contener una evaluación de la importancia e implicancia de los hallazgos, incluyendo la experiencia previa relevante con el (los) mismo(s) productos medicinal(es) o producto(s) medicinal(es) similar(es).

2.3. El patrocinante debe comunicar inmediatamente al (los) investigador (es), al (los) Comité de Etica y Docencia e Investigación que aprobaron el estudio y a la A.N.M.A.T de todas las Reacciones Adversas Medicamentosas que sean a la vez serias e inesperadas ocurridas en otros centros de investigación.

2.4. El patrocinante debe informar al (los) investigador(es), al(los) Comité de Etica y Docencia e Investigación que aprobaron el estudio y a la A.N.M.A.T de toda otra información relevante con respecto al producto de investigación, en un plazo no mayor a 15 días hábiles a partir de la recepción inicial de la información por parte del patrocinante.

2.5. Las Reacciones Adversas Medicamentosas serias que se hayan descrito en el Manual del Investigador o en el prospecto de la droga (esperadas) deben comunicarse si por su magnitud exceden lo que se haya descrito en el Manual del Investigador y/o en el prospecto de la droga.

2.6. Cuando las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas ocurran en un ensayo clínico doble ciego, se deberá develar el código de tratamiento de ese paciente concreto a efectos de notificación. Siempre que sea posible, se mantendrá el carácter ciego para el Investigador y para las personas encargadas del análisis e interpretación de los resultados así como de la elaboración de las conclusiones del estudio.

2.7. La sospechas de reacciones adversas atribuibles a placebo no estarán sujetas a este sistema de notificación individualizada.

2.8. En los reportes que se presenten a esta Administración deberá constar:

1.8.1 Tipo de Reporte

1.8.1.1 Inicial

1.8.1.2 Seguimiento

1.8.1.3 Final

1.8.2 Número de Disposición que autorizó.

1.8.3 Título del Protocolo

1.8.4 Nombre de la droga en estudio (código, DCI y/o nombre comercial).

1.8.5 Nombre del patrocinador.

1.8.6 Nombre y dirección del fabricante.

1.8.7 Nombre del centro de investigación

1.8.8 Nombre del investigador principal.

1.8.9 Código del paciente.

1.8.10 Descripción del evento

1.8.11 Antecedentes relevantes del paciente.

1.8.12 Drogas que toma el paciente, especificando dosis y vía de administración.

1.8.13 Condición actual del paciente.

1.8.14 Si el evento se detuvo al suspender el tratamiento.

1.8.15 Si el evento reapareció con la reintroducción del tratamiento.

1.8.16 Fechas en las cuales se administró el tratamiento.

1.8.17 Fecha en que el investigador completa el formulario de reporte.

1.8.18 Fecha de recepción del patrocinador.

1.8.19 Análisis de causalidad.

ANEXO III

Modificación de la Disposición ANMAT 5330/97 con relación a los reportes de seguridad.

Reacción Adversa Medicamentosa:

En la investigación clínica, antes de la aprobación de un producto medicinal o de sus nuevos usos, particularmente cuando la(s) dosis terapéuticas no pueden establecerse, deberán considerarse reacciones adversas medicamentosas, todas las respuestas nocivas a un producto medicinal. La frase "respuestas a un producto medicinal" significa que una relación causal entre un producto medicinal y un evento adverso es al menos una posibilidad razonable, esto es, que la relación no puede ser descartada. Con respecto a los productos medicinales en el mercado, una respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencional y que ocurra a dosis normalmente utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para la modificación de estados fisiológicos.

Reacción Adversa Medicamentosa Inesperada:

Una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no es consistente con la información aplicable del producto (por ejemplo, el Manual del Investigador para un producto de investigación no aprobado, o el prospecto para un producto medicinal aprobado).

Reacción Adversa Medicamentosa Seria:

Cuando una reacción Adversa Medicamentosa resulta a cualquier dosis en fallecimiento, amenaza la vida, requiere hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente, da como resultado incapacidad, invalidez persistente o significativa o anomalía congénita o defecto de nacimiento.

ANEXO IV

Modificación de la Disposición ANMAT 5330/97 con relación a los reportes de seguridad.

Punto 3.9.4: Información sobre la notificación de reacciones adversas medicamentosas en la forma y tiempos estipulados en la presente norma.