

# BOLETÍN PARA PROFESIONALES

# ANMAT

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS,  
ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

## PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (PRM): IMPORTANCIA DE LA INFORMACIÓN EN ENVASES, RÓTULOS Y PROSPECTOS

*Por Farm. Viviana Bologna  
Jefa de Servicio de Información de Medicamentos  
Departamento de Farmacovigilancia - ANMAT*

En la definición de farmacovigilancia que ha brindado en 2002 el Centro de Monitoreo de Uppsala, dependiente de la OMS, se ha incorporado el concepto de Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM). Dentro de este ítem, podemos ubicar a los errores producidos durante el uso de los medicamentos, pudiendo asociarse algunos de ellos con la información contenida en sus rótulos, envases y prospectos (Smith, 2003).

La omisión de datos básicos en los rótulos y los prospectos, y sus potenciales consecuencias sobre los pacientes, constituye un problema para la salud pública que puede tener repercusiones, tanto en lo asistencial como en lo económico. En los EE.UU., este tipo de error representa el 33% del total, generando una significativa morbi-mortalidad, además de elevados costos sanitarios (Berman, 2004).

Para lograr seguridad en el uso de los medicamentos, es necesario el esfuerzo de todos aquellos que se encuentran involucrados en dicho proceso, tales como el fabricante, la agencia regulatoria, los profesionales, el personal de la salud y el paciente.

### *Importancia de los envases, prospectos y rótulos/etiquetas*

El embalaje de un medicamento se compone de diferentes elementos (envase primario, envase secundario, rótulos y etiquetas, prospecto, etc.) que cumplen diferentes funciones como las siguientes:

1. Protección: debe asegurar la conservación del medicamento hasta su uso o su fecha de vencimiento. Esto comprende tanto el envase en contacto con el medicamento (envase primario) como el envase secundario (en general, la caja que contiene el envase primario y el envase a granel, en aquellas especialidades medicinales de uso hospitalario).

2. Funcional: debe facilitar el empleo del medicamento, ser seguro y garantizar la eficacia.

3. Identificación e información: consta de una etiqueta o rótulo, y de notas y leyendas con el modo de empleo, precauciones, dosis, fecha de vencimiento, lote, modo de conservación, etc.

4. Prospecto: debe contener todos los datos del medicamento para un uso seguro y adecuado.

Por lo expuesto, el embalaje es considerado como parte del medicamento, y por lo tanto es objeto de reglamentación.

La etiqueta o rótulo, así como también el prospecto y sus distintos envases, deben contener todos los datos necesarios para permitir identificar al producto, y para que éste pueda ser utilizado en forma correcta y segura (Smith, 2003).

El uso de los medicamentos puede brindar grandes beneficios, pero también ocasionar riesgos. En muchos casos estos riesgos no provienen de la acción del principio activo o de sus excipientes, sino de la información contenida en los envases primarios y/o secundarios, y en los prospectos. Éstos se enmarcan en los llamados Problemas Relacionados con el Medicamento (PRM), que se definen como "aquellos problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmaco-

terapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados" (2º Consenso de Granada, 2002).

Desde hace varios años, en algunas de las notificaciones que recibe el Departamento de Farmacovigilancia, se manifiestan los posibles riesgos a los que puede exponerse al paciente cuando los medicamentos no cuentan con la información necesaria y correcta para su uso. Una información poco clara o ausente puede llevar a confusiones en la dosis, suspensiones de tratamiento, administración incorrecta y muchos otros inconvenientes y errores, que pueden convertir la administración de un fármaco en un riesgo para la salud.

Las consecuencias clínicas de estas omisiones son más importantes en el medio hospitalario que en el ambulatorio. Debido a la gran complejidad que los procedimientos terapéuticos tienen en los hospitales, más del 90% de las notificaciones recibidas por el SNFVG provienen de dichos establecimientos.

Las notificaciones recibidas fueron clasificadas según el tipo de omisión o error en:

Relativas a:

- la concentración del principio activo;
- la dosis;
- el nombre genérico;
- la vía de administración;
- el lote y/o fecha de vencimiento;
- las bandas de color (Disp. N° 2819/04);
- la legibilidad del número de lote y la fecha de vencimiento.

Durante el período 2005-2008, el Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG) recibió 145 notificaciones referidas a problemas en rótulos y prospectos. Las formas farmacéuticas más notificadas fueron los inyectables y los comprimidos y, en menor proporción, los jarabes y gotas (Gráfico 1).

Por otra parte, en lo referente a la ausencia o error en los datos que generaron riesgos al momento del uso de los medicamentos, las notificaciones revelaron que los mayores problemas se presentaron respecto a la concentración del principio activo (Gráfico 2).

GRÁFICO 1

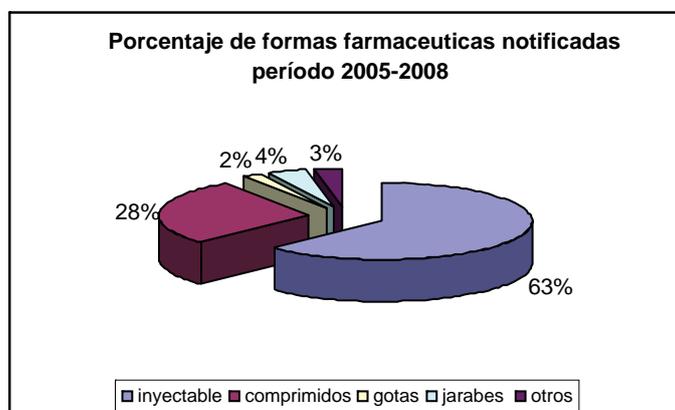
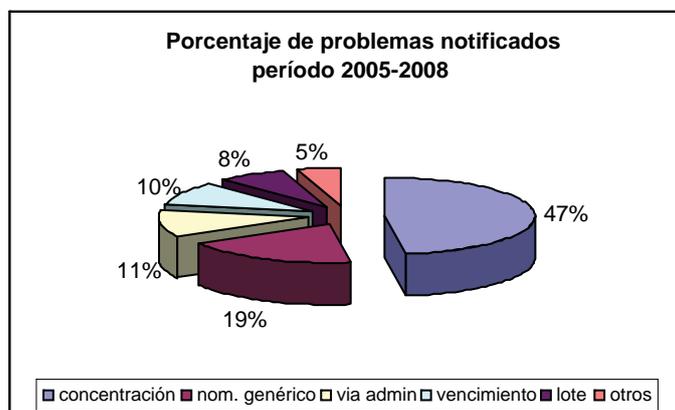


GRÁFICO 2



La mayoría de las notificaciones proviene de efectores periféricos, y están relacionadas tanto con productos de laboratorios nacionales como de internacionales.

A fin de remediar este problema, las medidas que se tomen deben estar basadas en:

- Disminuir la posibilidad de que ocurran errores, normatizando los rótulos y los prospectos.
- Cuando se detectan los errores, hacerlos visibles mediante las notificaciones.
- Reducir las consecuencias de los errores, realizando cambios como el agregado de leyendas de advertencia, bandas de color, logos, etc.

El Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT ha tomado intervención para que dichas omisiones fueran subsanadas, disponiendo la modificación de rótulos y prospectos de algunos productos. Si bien se trató y resolvió cada notificación por separado, fue necesario encarar una acción más general y proactiva; para ello, el Departamento de Farmacovigilancia propuso una serie de medidas para reducir los potenciales riesgos en rótulos y prospectos.

Este plan de acción fue realizado en base a la observación de que las notificaciones revelaban, en los rótulos, prospectos o envases de los medicamentos, el incumplimiento de alguna de

las siguientes normativas en vigencia: Farmacopea Nacional Argentina 7ª Ed., ley 25.649 (prescripción de medicamentos por su nombre genérico), Decreto 150/92, Disp. 1206/02, Disp. 2819/04 o Disp. 1149/06, entre otras.

El primer paso fue normatizar los colores de los rótulos de las ampollas de electrolitos de pequeño volumen (cloruro de potasio y cloruro de sodio, gluconato de calcio, sulfato de magnesio, solución de glucosa hipertónica etc.). La segunda etapa será la de ampliar la lista de los medicamentos utilizados en anestesia y en las áreas de urgencias o quirúrgicas. En la tercera etapa se continuará con otros grupos terapéuticos considerados de alto riesgo por el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP): se trata de aquellos que tienen un riesgo muy elevado de causar daños graves, e incluso mortales, cuando se produce un error en el curso de su utilización, como por ej. las insulinas SC e IV, antiarrítmicos, anticoagulantes, heparinas, etc. (ISMP, 2007).

En este contexto, es necesario asumir que ninguna práctica, por sí sola, va a garantizar la utilización segura de los medicamentos, sino que es necesaria la cooperación conjunta, en todas las etapas, desde el productor hasta el paciente, pasando por la agencia regulatoria, la compañía de transporte, y los profesionales y agentes de la salud.

### Glosario

- Evento adverso en salud: injuria o complicación no intencional derivada del cuidado de la salud y del paciente.
- Error de medicación: cualquier evento prevenible y evitable que puede causar el uso inapropiado de la medicación o dañar al paciente, bajo el control del mismo o de un profesional de la salud. Dichos eventos pueden estar relacionados con la práctica profesional, etiquetado, embalaje y nomenclatura, monitoreo y uso (Smith, 2003).
- Artículos de embalaje o acondicionamiento: elementos destinados a contener el producto, a asegurarle una protección física y proveer información necesaria para su uso. Participan también en su conservación, en su identificación y en su buena utilización. Los artículos de embalaje se denominan primario (si está en contacto con el producto semiabierto) o secundario o estuche (si envuelve al envase primario).

- Embalaje acondicionamiento: conjunto de operaciones que, a partir de un producto semiabierto y con artículos de embalaje, conducen al producto terminado.
- Producto semiabierto o a granel: producto obtenido a la salida de diferentes etapas de preparación de la forma farmacéutica que preceden al acondicionamiento en el envase primario.
- Envase primario: material de acondicionamiento que está en contacto con el producto (Disp. Nº 3555/96).
- Estuche: material de acondicionamiento externo donde se colocan unidades del producto en su envase primario (Disp. Nº 3555/96).
- Etiqueta, rótulo o marbete (Text on package): identificación impresa, litografiada, pintada, grabada a fuego, a presión o autoadhesiva aplicada directamente sobre recipientes, contenedores, envoltorios o cualquier protector del envase externo o

interno, no pudiendo ser removida o alterada fácilmente durante el uso del producto y durante el transporte o almacenamiento del mismo (Disp. Nº 3555/96). Su función es brindar información sobre sus características al usuario. En la etiqueta deben constar todos los elementos que permitan identificar el producto (número de lote, fabricante) así como la concentración de la forma farmacéutica, la vía y modo

de administración, las precauciones de empleo y la fecha de vencimiento, entre otros.

• Prospecto (insert/leaflet/label): información impresa que se adjunta al medicamento en forma separada y que brinda detalles sobre el uso del mismo y otras informaciones requeridas (Disp. Nº 3555/69).

### *Bibliografía*

- Cohen MR, Smetzer JL, Tuohy NR. (2007) High-alert medications: safeguarding against error. American Pharmaceutical Association.
- 2º Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (2002) *Ars Pharmaceutica* 2002, 43:3-4;179-187.
- ISMP 2007 ISMP's list of high-alert medications. Disponible en [www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf](http://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf)
- Smith, J – NHS (2004) Building a Safety NHS for patients – Improving Medication Safety. Department of Health, UK [www.doh.gov.uk/buildsafennhs/medicationsafety](http://www.doh.gov.uk/buildsafennhs/medicationsafety)
- WHO-UMC The Importance of Pharmacovigilance, WHO 2002 [www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)
- Berman, A (2004) Reducing Medication Errors Through Naming, Labelling and Packaging *Journal of Medical Systems*, Vol. 28 nº 1, February 2004.

## **TALIDOMIDA Y LENALIDOMIDA: MEDICAMENTOS BAJO PROGRAMAS ESPECIALES DE FARMACOVIGILANCIA**

*Por Farm. Claudia Santucci*

La talidomida y la lenalidomida son fármacos de estructura química similar, cuyos mecanismos de acción se basan en sus propiedades inmunomoduladoras. Se utilizan en el mieloma múltiple, combinadas con glucocorticoides y otros medicamentos.

En los pacientes mayores de 65 años, o en aquellos que no pueden recibir altas dosis de quimioterapia, la talidomida se encuentra aprobada como primera opción de tratamiento del mieloma múltiple. En tanto, la lenalidomida está autorizada en caso de que el paciente ya haya recibido al menos un tratamiento previo.

Por otra parte, la talidomida se encuentra indicada para el tratamiento del eritema nodoso leproso (ENL), aunque también se utiliza, bajo exclusiva responsabilidad del médico, en tumores malignos, lupus, síndrome de Behcet y enfermedad de Crohn. Todos estos últimos son usos fuera de prospecto.

Durante muchos años, sin embargo, la talidomida fue recordada por un episodio ingra-

to. Se recetó por primera vez a finales de la década de 1950 para tratar la ansiedad, el insomnio y, en las mujeres embarazadas, las náuseas matutinas. Pero debió retirarse del mercado pocos años después, cuando los médicos descubrieron que provocaba terribles malformaciones fetales que afectaron a unos 10.000 niños en todo el mundo.

Teniendo en cuenta este antecedente, y a fin de evitar la aparición de efectos teratogénicos, la ANMAT creó distintos programas de distribución de ambas drogas. En 1996, se estableció un sistema de acceso controlado, que ha sido actualizado en el año 2006. Actualmente, existe un Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Talidomida (PFIT), creado por la Disp. ANMAT Nº 7720/06, para el tratamiento de enfermedades distintas del ENL. En tanto, los pacientes con ENL reciben talidomida a través del Programa Nacional de Control de Lepra, que depende del Ministerio de Salud de la Nación.

Con respecto a la lenalidomida, se

comercializa en la Argentina desde septiembre de 2008. Previamente, el laboratorio titular del certificado presentó un Plan de Minimización de Riesgo (PMR), similar al programa establecido por la sede central de la empresa. Resulta necesario aclarar que los PMRs son un nuevo concepto en el manejo del riesgo farmacéutico para promover el uso seguro de los medicamentos. Estos planes incluyen distintas actividades de farmacovigilancia para detectar y evaluar efectos adversos, y acciones para disminuir el riesgo de aparición de los mismos. La experiencia acumulada con la talidomida ha servido de ejemplo para el diseño del PMR, que incluye un Programa de Prevención de Embarazo (PPE) para los pacientes con lenalidomida.

El objetivo del Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Talidomida y del PPE de lenalidomida es prevenir los embarazos en las personas que reciben tratamiento con estas drogas, para disminuir al mínimo la aparición de efectos teratogénicos. Según establecen los planes, los médicos explican a sus pacientes los posibles

efectos adversos y, antes de iniciar la terapia, los pacientes deben firmar un consentimiento informado mediante el cual se comprometen a utilizar métodos anticonceptivos eficaces. Los medicamentos sólo pueden adquirirse a través de estos planes, con lo cual se controla su distribución. Los laboratorios farmacéuticos envían al Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG), en forma mensual, información sobre los pacientes que adquirieron el medicamento, los cuales quedan registrados en una base de datos.

Desde fines de 2008, existen tres laboratorios que comercializan talidomida. En ese año, los pacientes que recibieron talidomida para el tratamiento de enfermedades diferentes al ENL fueron 3101. De estos pacientes, 1586 eran varones y 1515 mujeres (de estas últimas, 233 se encontraban en edad fértil).

En los cuadros Nº 1, Nº 2 y Nº 3 pueden observarse los datos correspondientes a los años 2007 y 2008. La principal indicación de talidomida fue el mieloma múltiple, seguido por las aftas.

### Cuadro Nº 1

*Información general de los pacientes que recibieron talidomida durante el 2007 y el 2008*

	<i>2007 (cant. pacientes)</i>	<i>2007 (porcentaje)</i>	<i>2008 (cant. pacientes)</i>	<i>2008 (porcentaje)</i>
<i>Mujeres</i>	<i>1454</i>	<i>49.9%</i>	<i>1515</i>	<i>48,8%</i>
<i>Hombres</i>	<i>1457</i>	<i>50.1%</i>	<i>1586</i>	<i>51,2%</i>
<i>Total pacientes</i>	<i>2911</i>	<i>100%</i>	<i>3101</i>	<i>100%</i>

### Cuadro Nº 2:

*Cantidad de mujeres en edad fértil*

	<i>2007 (cant. pacientes)</i>	<i>2007 (porcentaje)</i>	<i>2008 (cant. pacientes)</i>	<i>2008 (porcentaje)</i>
<i>Mujeres</i>	<i>1454</i>	<i>100%</i>	<i>1515</i>	<i>100%</i>
<i>Mujeres en edad fértil</i>	<i>178</i>	<i>12.2%</i>	<i>233</i>	<i>15.3%</i>

**Cuadro Nº 3***Patologías en las que la talidomida fue prescrita durante el 2007 y 2008*

Patología	2007 (cant. pacientes)	2007 (porcentaje)	2008 (cant. pacientes)	2008 (porcentaje)
Aftas	370	12,71%	357	11,51%
Enfermedad de Crohn	2	0,07%	0	0,00%
Enfermedad Injerto vs. Huésped	8	0,71%	3	0,09%
Estomatitis	8	0,27%	11	0,35%
Lupus	58	1,99%	58	1,87%
Mielodisplasia	158	5,43%	135	4,35%
Mielofibrosis	97	3,33%	88	2,83%
Mieloma Múltiple	1722	59,15%	1988	64,10%
Otra patología Oncológica	227	7,80%	267	8,64%
Prurito	75	2,58%	75	2,41%
Sarcomas	8	0,27%	5	0,16%
Síndrome de Behcet	36	1,24%	34	1,09%
Otras	107	3,67%	34	1,09%
Desconocidas	35	1,20%	46	1,48%
Total general	2911	100,00%	3101	100,00%

Durante los últimos cuatro meses de 2008, un total de 54 pacientes recibieron lenalidomida. De éstos, hubo 18 mujeres (33,3%), ninguna en edad fértil, y 36 hombres (66,7%). Se prescribió en 45 casos de mieloma múltiple (83,3%), en 5 mielodisplasias, en 3 plasmocitomas y en un caso de mieloma múltiple con plasmocitoma.

Entre el 2006 y 2008 se reportaron 18 notificaciones de reacciones adversas asociadas a talidomida: somnolencia, mareo, constipación, disestesias en miembros inferiores, visión borrosa, edema angioneurótico, entre otras.

No se han recibido reportes de reacciones adversas por lenalidomida.

Desde 1993 hasta 2008, el SNFVG no recibió ningún reporte de malformación congénita por el uso de talidomida y lenalidomida.

La aplicación de estos programas permite controlar el uso de medicamentos de eficacia demostrada, en los que se debe evitar la aparición de efectos graves indeseables.

## CLOZAPINA. SU INCLUSIÓN EN FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA

*Por Dr. Maximiliano Berghan*

Clozapina es un antipsicótico atípico, utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia resistente a otras medicaciones, a la esquizofrenia relacionada con la enfermedad de Parkinson, y para pacientes esquizofrénicos con ideación suicida. Uno de sus efectos adversos más importantes y serios es la leucopenia, que puede provocar agranulocitosis, con el consiguiente riesgo de infecciones.

Para prevenir dicha complicación, se cuenta con un programa de Farmacovigilancia Intensiva, que se realiza en conjunto con los cinco laboratorios productores de la droga: Novartis (Lapenax), Ivax (Sequax), Fabra (Clozapina Fabra), RosPaw (Clozapina RosPaw) y Lemax (Clozapina Lemax).

El programa incluye, entre otros aspectos, un seguimiento hematológico estricto a todos los pacientes en tratamiento, quienes son controlados mediante hemograma. En las primeras 18 semanas, el seguimiento hematológico es semanal, y luego mensual hasta un mes después de su finalización. El manejo de las neutropenias se encuentra incluido en la Disposición ANMAT Nº 935/2000, e implica desde el seguimiento más estricto hasta la suspensión del fármaco y la aplicación de factores estimulantes de colonias en pacientes con agranulocitosis.

Durante el año 2008, aproximadamente 6500 pacientes se encontraron incluidos en el Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina. Se recibieron 132 notificaciones de leucopenias, de las cuales 57 correspondieron a reportes iniciales (registrándose un descenso del

13% con respecto al 2007) y 75 a notificaciones de seguimiento. De las notificaciones iniciales, 26 fueron leves (45% del total), 15 moderadas (26%), 4 severas (7%) y 12 agranulocitosis (21% con respecto al total y 0,18% con respecto al total de pacientes tratados).

Si bien se registró un leve descenso en el total de las notificaciones con respecto al 2007, se observa un incremento del 140% en las correspondientes a agranulocitosis. De cualquier manera, cabe destacar que el porcentaje de pacientes con agranulocitosis, con respecto al total de pacientes tratados, se encuentra en niveles internacionales (0,2 – 0,3%).

Con respecto a los laboratorios notificadores, IVAX (Sequax), fue el que más notificaciones presentó: 23 (40%), seguido de Novartis (Lapenax) con 16 (28%). En tanto, Fabra presentó 10 notificaciones y RosPaw 8 (18% y 14% respectivamente) mientras que Lemax no ha presentado ninguna. Esto se encuentra en porcentajes similares respecto al año 2007.

Estas estadísticas demuestran el buen funcionamiento del sistema, con porcentajes similares e incluso inferiores a lo observado internacionalmente.

Para la correcta implementación de este sistema, es vital que cada profesional de la salud que quiera indicar Clozapina incluya a sus pacientes en dicho programa, y que los profesionales farmacéuticos que dispendan la droga soliciten la receta con la información requerida por la Disposición Nº 935/2000.



0800-333-1234

4340-0800 int 1159 y 1170

## ANMAT Responde

responde@anmat.gov.ar

---

CONSULTAS SOBRE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS, PRODUCTOS MÉDICOS,  
COSMÉTICOS Y DOMISANITARIOS



---

ANMAT - Av. de Mayo 869 (1084) Capital Federal

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

Vigilancia Alimentaria  
0800-222-6110  
tvelich@anmat.gov.ar

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

Farmacovigilancia  
(011) 4340-0800 internos 1164/66  
snfvg@anmat.gov.ar

**CONSULTAS SOBRE FARMACIAS Y DROGUERÍAS:**

Ministerio de Salud de la Nación  
Dirección de Fiscalización Sanitaria  
(011) 4379-9000