

DESVÍOS DE CALIDAD Y FALTA DE EFICACIA: CONSIDERACIONES PRÁCTICAS PARA EL ENVÍO DE MUESTRAS Y NOTIFICACIONES

Sistema Nacional de Farmacovigilancia

Cuando se realiza una notificación sobre un medicamento del cual se sospecha Falta de Eficacia o Desvío de Calidad, deben tenerse en cuenta varios aspectos cuya omisión puede dificultar y demorar la evaluación de la notificación y el análisis de la muestra eventualmente enviada al Departamento de Farmacovigilancia. Es sumamente importante que la notificación sea clara y completa dado que en base a los datos en ella consignados se realiza una investigación detallada, cuyo objetivo es intentar encontrar una relación entre el evento descrito y el medicamento reportado.

El Departamento de Farmacovigilancia al evaluar cada notificación sigue una serie de pasos, que incluyen:

- Revisar la Base de Datos del Departamento para verificar si hay registros similares sobre ese medicamento, principio activo, lote o laboratorio.
- Verificar si la reacción adversa o evento notificado figura en el prospecto del producto, o en bibliografía relacionada.
- Consultar las especificaciones que debe cumplir el producto según la bibliografía (Farmacopeas, Martindale, Handbook of Injectable Drugs, etc.).

Aspectos relacionados con la notificación:

La calidad de la notificación es fundamental para lograr una evaluación eficiente. Una notificación completa contribuye a que el evaluador del Departamento de Farmacovigilancia entienda fácilmente cuál es el problema notificado y le otorga más elementos para poder realizar el diagnóstico diferencial entre un "Desvío de Calidad" (defecto producido durante la fabricación) y "Fallas y Problemas que afectan la calidad" (provocadas

durante el proceso de distribución, almacenamiento, dispensación). Los datos que aporta la notificación, y la información que el evaluador obtiene al realizar la investigación permiten elegir qué análisis se necesitan efectuar sobre una muestra para evidenciar el supuesto desvío. Todas las notificaciones de Desvíos de Calidad o Falta de Eficacia sin muestra igualmente son evaluadas y registradas en el Departamento de Farmacovigilancia y sirven como antecedentes del producto.

En todas las notificaciones deben completarse al menos siguientes datos:

- Nombre comercial
- Nombre genérico
- Iniciales, peso y edad del paciente
- Número de lote
- Fecha de vencimiento
- Indicación de uso
- Dosis, frecuencia y vía de administración
- Descripción exhaustiva del evento
- Teléfono o dirección de correo electrónico para contactar al notificador en caso de necesitar información adicional.

SOSPECHA DE FALTA DE EFECTIVIDAD: ante la falla terapéutica es fundamental descartar las causas que puedan haberla provocado, antes de sospechar de la calidad del medicamento administrado. Un tratamiento puede no ser efectivo debido a múltiples factores tales como variaciones interindividuales; errores (en la prescripción, preparación, administración, almacenamiento, dosis, posología), interacciones medicamentosas, incompatibilidades, falta de adherencia, resistencia, tolerancia, etc.

En las notificaciones de **Falta de Efectividad** es importante consignar la Indicación de uso del medicamento, es decir, cuál es el síntoma o patología que se pretendía aliviar utilizándolo. Ejemplo: para Propranolol, la Indicación de uso puede ser "hipertensión arterial", "profilaxis de migraña", o "arritmia". También es necesario mencionar si la Falta de Efectividad ocurrió con uno o varios lotes, en uno o varios pacientes y se debe registrar la medicación concomitante que utiliza cada uno de ellos, las condiciones médicas relevantes, la edad, el peso, la dosis utilizada, etc. Si la Falta de

Efectividad se observa cuando el paciente cambia de una marca comercial a otra, también debe ser registrado en la notificación.

En las notificaciones de **Desvío de Calidad** se debe realizar una descripción exhaustiva del evento. Ejemplo: “una suspensión oral extemporánea luego de ser preparada cambia de color a marrón oscuro”. Es importante en este caso mencionar: a cuántas horas luego de preparada la suspensión se observa el cambio de color, a qué temperatura se conservó antes y después de ser preparada, cómo se preparó (solvente utilizado, cumplimiento de las instrucciones del prospecto), en cuántos frascos se observó el cambio de color, etc.

En el caso de que se trate de la aparición de precipitados o coloración extraña en ampollas, es conveniente que, además de enviar la muestra, se mencione qué cantidad de unidades del producto presentan ese defecto. Ejemplo: de una caja de 100 ampollas aparecen 3 ó 4 unidades con alteraciones; de una caja de 25 unidades, todas tienen partículas visibles.

Aspectos relacionados con la Muestra:

En los casos en que sea necesario, si el notificador tiene disponible una muestra del medicamento notificado, ésta puede enviarse al Departamento de Farmacovigilancia en forma personal o por correo. A continuación se detallan los aspectos que deben contemplarse al adjuntar una muestra a una notificación:

- **Cantidad:** según el evento reportado, la forma farmacéutica, el principio activo y las características particulares de cada medicamento, deberá enviarse muestra suficiente para realizar ensayos que permitan diferenciar entre un “Desvío de Calidad” y “Fallas y Problemas que afectan la calidad”. A modo orientativo, se adjunta una tabla que indica la cantidad de muestra necesaria según la forma farmacéutica y el tipo de análisis a realizar.

Tabla: Cantidad de muestra según forma farmacéutica y tipo de análisis

CANTIDAD DE MUESTRAS (UNIDADES)								
FORMA FARMACÉUTICA	MICROBIOLÓGICO			BIOL.		QCO.	GALÉNICO	FCO.
	ESTER	CHIG	VAL	ENDOT	VAL			
Inyectables ampollas	20	---	5	2	3	10	6/20 part.	
Comprimidos Cápsulas						30	20	
Cremas, pomadas		3 pomos	3 pom			3 pomos	3 pomos	2 pomos
Jarabes, susp., sol.		3 fcos	3 fcos			3 fcos	3 fcos	
Parches, implantes	20	3 envases				30	20	8
Talcos, polvos		3 envases				3 envases	3** fac dis	1
Aerosoles						4	10 unif dosis*	2
Parenterales Gran volumen	10			2		2	3/10	

Fuente: Boletín ANMAT para profesionales (Pág. 32, N°2, Año 2004)

- **Transporte:** es indispensable que la muestra se encuentre en las condiciones de almacenamiento indicadas en el prospecto (temperatura, humedad, luz) durante todo su período de vida útil. Al transportar una muestra estas condiciones deben respetarse. Aquellos medicamentos que deben conservarse entre 2 y 8° C pueden enviarse sin inconvenientes por correo, ya que algunas empresas brindan este servicio cobrando un determinado arancel. Si la muestra remitida no se envía en las condiciones que el producto requiere no será procesada. Los prospectos están disponibles en la página web de la ANMAT, en el Vademecum Farmacológico.

- **Acondicionamiento:** para asegurar que la muestra se mantenga intacta es importante que el medicamento se envíe en sus envases primario y

secundario originales. De no contarse con este último, deberá acondicionarse de forma tal de que se respeten las condiciones que se especifican en el prospecto, evitando además que se produzcan golpes, roturas y aplastamientos. Las ampollas y frascos de vidrio necesitan especial cuidado en este aspecto, por lo que se recomienda colocarlos en cajas en las que no quede espacio libre entre una unidad y otra, utilizando cartón, algodón o cualquier material que minimice la fricción entre ellas. Los blisters deben colocarse dentro de una caja de tamaño similar al del envase secundario, y no deben ser abrochados a la hoja de la notificación ya que de este modo se destruyen la capa de aluminio y la capa de plástico que protegen a los comprimidos o cápsulas. Los frascos deben estar cerrados, sin haber sido abiertos.

- **Período de vida útil:** La fecha de vencimiento de un medicamento se expresa indicando mes y año. Se considera el último día del mes que figura en el envase. Por ejemplo, si un medicamento vence en 05/18, significa que puede utilizarse hasta el día 31 de Mayo del año 2018. Las muestras no podrán ser analizadas si están vencidas, por lo que debe corroborarse que se mantengan vigentes al llegar al Departamento de Farmacovigilancia y al ser evaluadas y analizadas.

- **Reacciones adversas:** al notificar una reacción adversa debe tenerse en cuenta si figura en el prospecto o bibliografía relacionada con ese medicamento (principio activo, excipientes, forma de administración, etc). En caso de ser así, no tendría utilidad enviar una muestra a Farmacovigilancia, debido a que no se trataría de un Desvío de Calidad, sino que la reacción sería esperable para ese medicamento. En estos casos la muestra no será analizada pero la notificación se registrará en la Base de Datos. Si aún así se sospecha de la calidad del producto, debe justificarse ampliando la información en la notificación realizada. Ejemplo: la reacción adversa ocurrió en varios pacientes, con el mismo lote, en el mismo período.

- **Modo de uso:** en los casos en que se sospecha Desvío de Calidad debe constatar que el producto haya sido preparado o reconstituido

adecuadamente, tal cual como lo indica el prospecto de su propio fabricante. Es importante registrar si se utilizaron los solventes de reconstitución y dilución adecuados, qué volúmenes de reconstitución y dilución se usaron, y cuál fue el tiempo y la velocidad infusión.

Ejemplo: un prospecto de Cefalotina detalla en Recomendaciones de Uso: "Cada gramo de Cefalotina se diluirá con no menos de 5 ml de agua bidestilada estéril Inyectable. Si el contenido del frasco no se disuelve por completo, puede agregarse una cantidad adicional de Agua Bi-destilada (0,2 a 0,5 ml) y agitar vigorosamente, hasta lograr la disolución total".

Si se va a enviar una notificación con muestra de un lote de dicho producto porque presenta "precipitado al reconstituirlo", pero en lugar de utilizar agua bidestilada como indica su prospecto se utilizó solución fisiológica, o se utilizó un volumen menor a 5ml, entonces no se estaría en presencia de un Desvío de Calidad del medicamento, sino que se estaría preparando erróneamente, y no tendría sentido analizar la muestra.

- Medicamentos de los cuales no se debe enviar muestra:

No enviar: leches, leches maternizadas, alimentos, suplementos dietarios, magistrales, detergentes, reactivos de diagnóstico, productos médicos, biomateriales, domisanitarios, cosméticos, alcoholes medicinales 70°, medicamentos de los cuales se sospecha que sean ilegítimos (falsificados, adulterados, robados en etapa de comercialización, ingresados de contrabando, no registrados ante la autoridad sanitaria, muestras médicas/Obsequios médicos en etapa de comercialización, productos vencidos)

En estos casos consultar a responde@anmat.gov.ar (0800-333-1234) para que informe sobre su derivación.

El Departamento de Farmacovigilancia focaliza sus acciones en aquellos desvíos de calidad de medicamentos que puedan producir un riesgo en la salud de los pacientes. Es por esto que se solicita no enviar muestras de medicamentos que presenten las siguientes características:

-Blisters recortados sin fecha de vencimiento ni número de lote.

-Envases abiertos: todo envase cuya manipulación haya modificado las condiciones con las que el producto ha salido de fábrica no podrá ser analizado. Esto incluye colirios, suspensiones y soluciones orales cuya tapa se encuentre abierta; frascos ampolla a los que se les ha retirado la tapa plástica flip off y/o han sido reconstituidos; polvos que han sido reconstituidos, etc. En algunos de estos casos la muestra puede ser útil para observar el aspecto del producto o la presencia de materiales extraños, pero el análisis o evaluación deberá realizarse sobre la muestra de archivo. (Muestra de Archivo: unidades de cada lote de medicamentos elaborados que el laboratorio debe conservar a los fines del control por parte de la Autoridad Sanitaria).

-Problemas con el cierre o precinto de frascos o frascos goteros de jarabes, soluciones, suspensiones y gotas. (Se sugiere realizar el reclamo al laboratorio elaborador).

-Fallas en dispositivos tales como jeringas prellenadas, lapiceras, inhaladores, aerosoles, parches, (Se sugiere realizar el reclamo al laboratorio elaborador).

- Parenterales de gran volumen que presentan contaminación visible debido a microfisuras en el plástico del envase. En presencia de contaminación verificar siempre antes de reportar que el envase esté intacto y que el resto de los envases almacenados en la institución estén intactos y almacenados y estibados según las condiciones que sugiere el fabricante.

-Ampollas sin ningún tipo de identificación o rótulo. En el caso que se encuentre más de una ampolla sin rotulación en una misma caja, adjuntar otra con rótulo para permitir la comparación.

-Productos con reacciones adversas descritas en prospectos o bibliografía. Ejemplo: alergia o anafilaxia relacionadas a medios de contraste y a antibióticos derivados de penicilinas. No obstante, si se sospecha de la calidad, informar el número de pacientes afectados, y/o comunicarse antes del envío con el Dpto. de Farmacovigilancia.

-Productos que no hayan sido reconstituidos, preparados, diluidos o utilizados según el prospecto.

-Medicamentos vencidos o próximos a vencer.

-Blisters con comprimidos faltantes (alvéolos vacíos) o partidos. Se sugiere realizar el reclamo al laboratorio elaborador. Según la experiencia obtenida acerca de problemas relacionados con el llenado de los blisters, éstos no se detectan en las contramuestras conservadas por el laboratorio elaborador y sólo se puede verificar si hubo algún problema o reclamo consultando el Registro de Reclamos realizados por los usuarios. Los laboratorios deben poseer este Registro según indican las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos.

-Medicamentos pertenecientes a Programas, que no poseen número de Certificado emitido por la ANMAT: (Por ejemplo: Programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable, Programa Provincial de Hidatidosis, Programa Nacional de Tuberculosis). Se debe realizar el reclamo directamente al Programa. El responsable del Programa evaluará si es necesario informar al Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT.

Hay casos especiales que se han registrado con:

- Soluciones/suspensiones orales para reconstituir: considerar que la **cantidad de polvo** que contiene el frasco depende de varios factores (diferentes formulaciones entre distintos laboratorios, granulometría, densidad aparente), y no necesariamente está relacionada con la cantidad de principio activo o la facilidad de reconstitución del producto. En estos casos se debe enviar muestra solo si se ha observado Falta de Efectividad en algún paciente, o si se han tenido inconvenientes al reconstituir el medicamento siguiendo las instrucciones del envase o prospecto.

Coincidencia de los datos notificados con los de la muestra enviada:

Antes de enviar una muestra, se debe corroborar que el medicamento que se envía sea el mismo que el que se notifica, por lo que los **datos** de marca comercial, lote y vencimiento notificados **deben ser los mismos** que los que figuran **en cada una de las unidades** que conforman la muestra. Algunas instituciones no tienen disponibles unidades del lote notificado en el momento de enviar la muestra, y adjuntan a la notificación un lote diferente. Es importante aclarar en la notificación si se envía un lote diferente al notificado, y se debe especificar el motivo. La falta de este tipo de aclaración produce demoras ya que el evaluador deberá ponerse en contacto con el notificador para aclarar si esta discordancia se trata de un error en la notificación, o un error en el envío de la muestra, o se sospecha de un desvío sobre el lote notificado y sobre el lote de la muestra.