

Departamento de Farmacovigilancia

Informe Anual

2016

**Departamento de Farmacovigilancia
Administración Nacional de Medicamentos
Alimentos y Tecnología Médica**



Tabla de Contenido

Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)	3
Distribución de las Notificaciones por Tipo de Paciente	3
Distribución Geográfica de Ocurrencia de la Reacción	4
Distribución de las Notificaciones según Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) más reportado	6
Distribución de las Notificaciones según Clasificación Sistema Órgano Clase (SOC) más reportados	7
Distribución de las Notificaciones por Tipo de Notificador	8
Distribución de las Notificaciones según Causalidad y Seriedad	9
Distribución de RAM Condicionales	10
Distribución de RAM Definidas	10
Distribución de RAM Posibles	11
Distribución de las RAM Probables	11
RAM Serias	11
Notificaciones de	13
Efectores Periféricos y Referentes Federales	13
Distribución de las Notificaciones por Tipo de Paciente	13
Distribución geográfica de ocurrencia de la reacción y por Efector Periférico / Referente Federal	14
Distribución de las notificaciones según ingrediente farmacéuticamente activo (IFA) más reportado	15
Distribución de las notificaciones según clasificación Sistema Órgano Clase (SOC) más reportados	16
Distribución de las Notificaciones según Causalidad y Seriedad	17
RAM Serias	17
Notificaciones de la Industria Farmacéutica	18
Distribución de las Notificaciones por TARC	18
Distribución de las Notificaciones por Tipo de Paciente	19
Notificaciones más frecuentes	20
Distribución de las Notificaciones según Causalidad y Seriedad	20
Eventos Atribuibles a Vacuna e Inmunizaciones (ESAVIs)	21
Desvíos y Problemas relacionados con la Calidad	27
Farmacovigilancia Intensiva	28
Talidomida	28
Lenalidomida	29
Isotretinoína	31
Clozapina	32
Errores de Medicación	34
Inspecciones	39
Informes Periódicos de Planes de Gestión de Riesgos	42
Informes Periódicos de Seguridad (IPAS)	43
Comunicación e información de temas de Farmacovigilancia	46
Informes de Alertas y Novedades	47

Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)

En el año 2016 el Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG) recibió y se analizaron 10.597 notificaciones iniciales ingresadas a través del formulario online para reportes válidos de Reacciones Adversas a Medicamentos¹.

Por la misma vía se recibieron 2356 reportes de seguimiento.

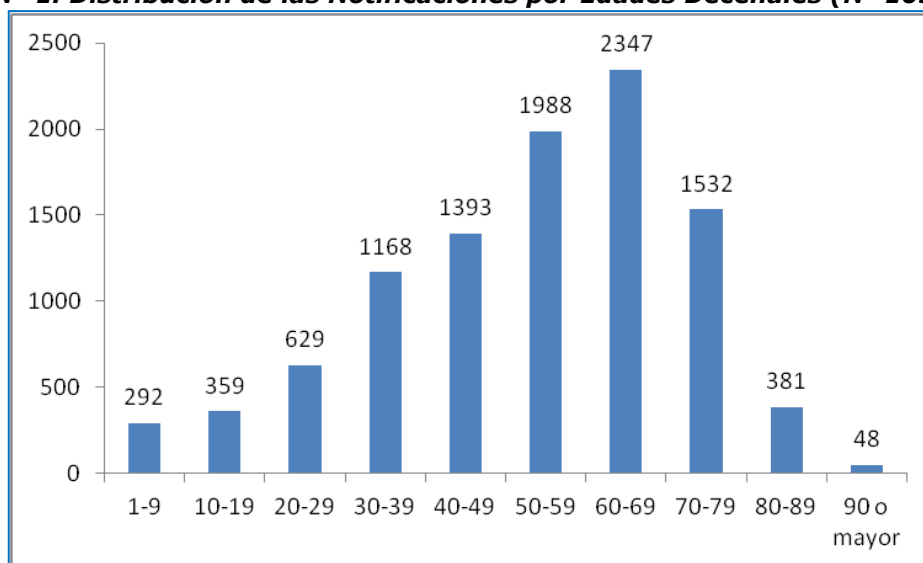
Y por expedientes semestrales casos desestimados y no relacionados 3452 casos².

A los fines del análisis descriptivo se tomará como valor de referencia el de los reportes válidos iniciales (N= 10597).

Distribución de las Notificaciones por Tipo de Paciente

En la distribución por edad y sexo se observa un predominio entre las edades de 50 a 69 años y del sexo femenino según se observa en el Gráfico N° 1.

Gráfico N° 1. Distribución de las Notificaciones por Edades Decenales (N=10597)



Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016.

Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

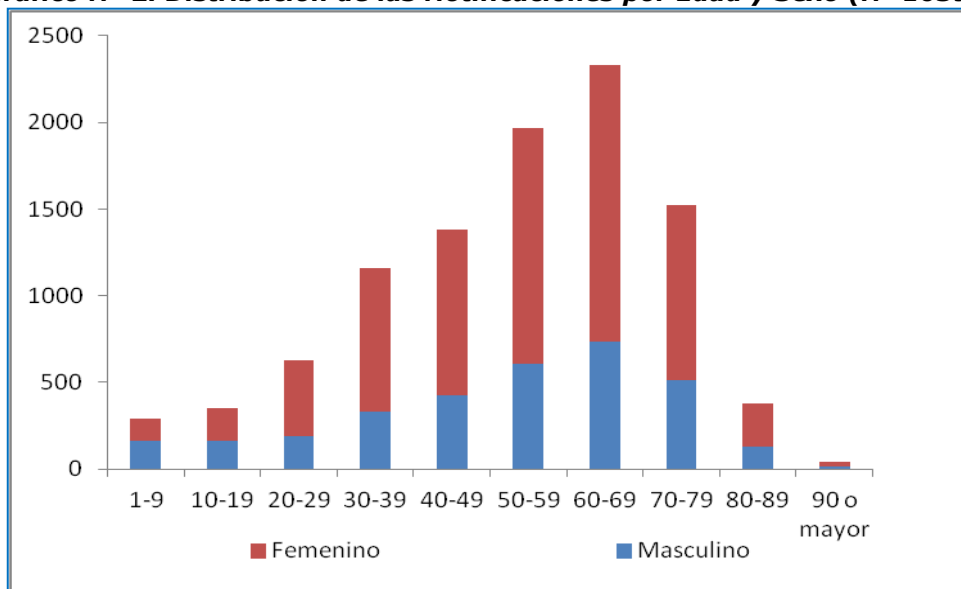
Nota: Es importante aclarar que en la variable edad el valor 0 fue excluido del análisis por significar datos no completados o ausencia de datos.

¹ Se considera un reporte como válido cuando luego del análisis de la notificación se determina una asociación entre el medicamento sospechado y la reacción adversa.

² Se considera reporte desestimado el que no cuenta con la información mínima requerida para su evaluación y reporte no relacionado cuando no se puede determinar la asociación del evento con la droga sospechada.

En el Gráfico N° 2 se observa la frecuencia de las notificaciones iniciales distribuidas por edad y sexo.

Gráfico N° 2. Distribución de las Notificaciones por Edad y Sexo (N=10597)



Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016.
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

Distribución Geográfica de Ocurrencia de la Reacción

El reporte on-line tiene un campo/variable de selección que permite incluir el dato Provincia de ocurrencia del caso.

En la Tabla N° 1 se muestra la frecuencia de notificaciones por Región y Provincias que la comprenden.

Sin embargo, cabe destacar que, el dato de la variable “provincia de ocurrencia” fue desconocido en 5766 casos (54,41%). Cuando el dato estuvo accesible la provincia de Buenos Aires mostró un claro predominio compatible con su densidad poblacional y relación médico/habitante.

Tabla N° 1 Notificaciones según Provincia y Región (N:4831)

Regiones / Provincias	Número de Casos
Cuyo	298
La Rioja	16
Mendoza	133
San Luis	97
San Juan	52
Noreste	156
Chaco	35
Corrientes	19
Entre Ríos	64
Formosa	9
Misiones	29
Noroeste	211
Catamarca	13
Jujuy	17
Salta	31
Santiago del Estero	42
Tucumán	108
Pampeana	4049
Buenos Aires	2316
C. A. B. A.	1142
Córdoba	257
La Pampa	15
Santa Fé	319
Patagonia	117
Chubut	26
Neuquén	35
Río Negro	44
Santa Cruz	6
Tierra del Fuego	6

Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016.
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

Distribución de las Notificaciones según Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) más reportado

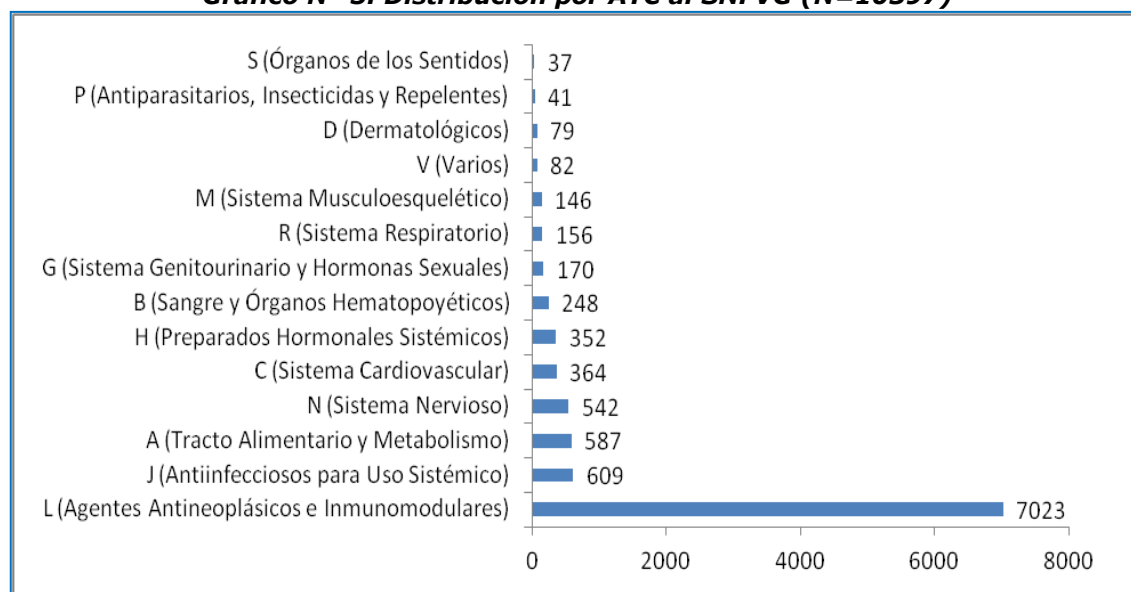
La base de datos de RAM incluye la variable "código ATC"³ para permitir observar la distribución de las RAM en relación con el grupo terapéutico al que pertenece el IFA.

La categoría "L" correspondiente a Agentes Antineoplásicos e Inmunomoduladores de la clasificación Anatómica Terapéutica y Química resultó ser la más representativa.

Los IFAs pertenecientes a la categoría L fueron el 66,3% de los casos recibidos durante el año 2016.

Esta información se muestra en el Gráfico N° 3.

Gráfico N° 3. Distribución por ATC al SNFVG (N=10597)



Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016.
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

De las 10597 notificaciones iniciales recibidas 1369 correspondían a distintos IFAs. Del análisis respecto de la relación causal para las combinaciones medicamento sospechado / RAM se concluyó que 8154 notificaciones fueron

³ Código ATC: código de clasificación Anatómica Terapéutica y Química.

imputadas como Condicionales, Definidas, Posibles y Probables y que estas contemplaron sólo 1287 IFAs.

La Tabla N° 2 muestra la frecuencia de casos por IFA reportado. Nótese que la mayor cantidad de casos corresponden a productos biológicos aparecidos en los últimos años con la obligatoriedad de mantener un Plan de Gestión de Riesgo.

También puede observarse que entre los diez primeros se encuentra la Clozapina, medicamento que está bajo un régimen de Farmacovigilancia Intensiva.

Tabla N° 2. Primeros 10 IFAs en orden de frecuencia (N=8154)

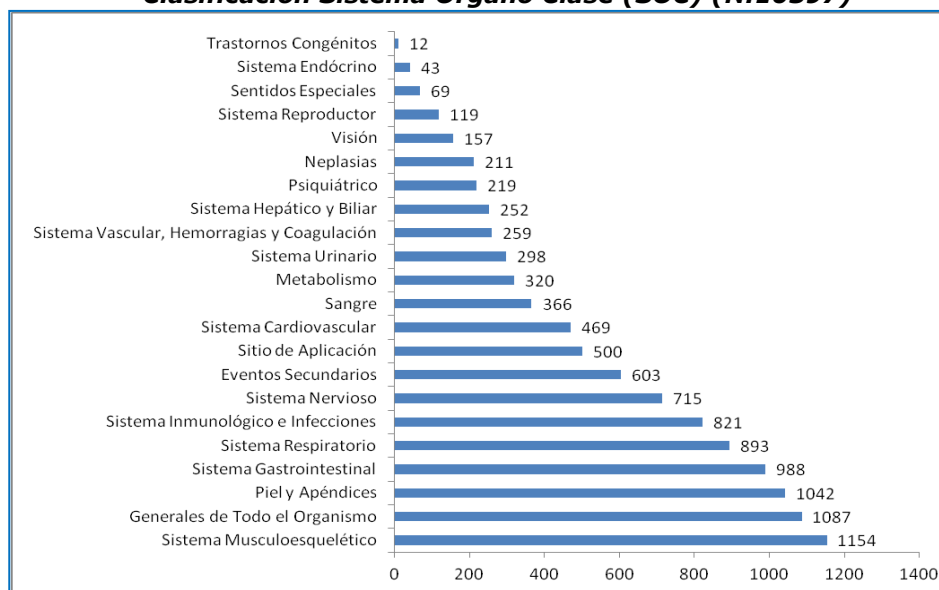
I.F.A.s	Número de Casos
Adalimumab	2495
Interferón beta 1a	484
Etanercept	261
Glatiramer Acetato	243
Cetuximab	177
Abatacept	136
Sunitinib	124
Clozapina	119
Paricalcitol	116
Certolizumab	91

Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016.
Departamento de Farmacovigilancia - DERM - INAME - ANMAT

Distribución de las Notificaciones según Clasificación Sistema Órgano Clase (SOC) más reportados

Otro dato de la notificación incluye el órgano o sistema que fue afectado por la dupla droga/reacción. Como se observa en el Gráfico N°4 los sistemas más afectados incluyen el respiratorio, cardiovascular, piel y músculo-esquelético, además de síntomas o signos generales.

Gráfico N° 4. Distribución de las Notificaciones según Clasificación Sistema Órgano Clase (SOC) (N:10597)



Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016.
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

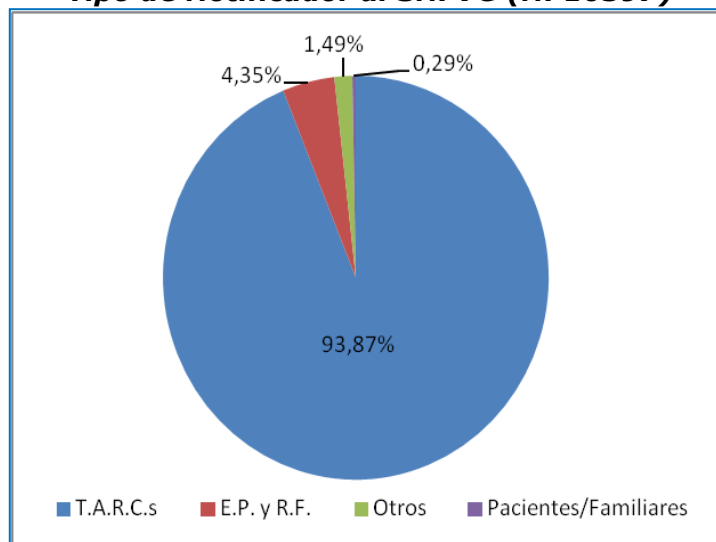
Distribución de las Notificaciones por Tipo de Notificador

Los principales notificadores de RAM al SNFVG fueron los Titulares de Autorización de Registro y Comercialización (TARC). Es decir Laboratorios Farmacéuticos con productos registrados en el mercado local cuya notificación es obligatoria acorde a la Disposición de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (Disposición ANMAT N° 5358/12).

Los TARC reportaron 9947 casos (93,87%) de los recibidos durante el año 2016. En menor medida se recibieron casos provenientes de Efectores Periféricos y Referentes Federales (E.P y R.F.) Entidades de Salud Independientes, Profesionales de la Salud y Usuarios-Pacientes/Familiares de Usuarios-Pacientes.

En el Gráfico N° 5 se muestran las Notificaciones según el Tipo de Notificador. Es importante aclarar que en la categoría “Otros” se consideraron a las Entidades de Salud Independientes y Profesionales de la Salud.

Gráfico N° 5 . Distribución de las Notificaciones por Tipo de Notificador al SNFVG (N: 10597)



Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

Distribución de las Notificaciones según Causalidad y Seriedad

La imputación de las notificaciones evalúa la probabilidad que un tratamiento determinado sea el factor causal de una RAM observada. Dicha evaluación considera la relación temporal, las características clínicas y patológicas de las RAM, características farmacológicas del medicamento, la información existente, tratamientos concomitantes, enfermedades subyacentes, la respuesta a la suspensión o reducción de dosis del medicamento, incremento de dosis, características del paciente, interacciones medicamentosas y la existencia de causas alternativas.

A pesar de existir la instancia de presentación de notificaciones por expediente semestral para los casos desestimados por no contar con la información mínima requerida para ser evaluados adecuadamente y los casos no relacionados con la administración del medicamento se han recibido a través del formulario online (herramienta sólo para casos relacionados) 1041

notificaciones desestimadas y 1402 no relacionadas. De estas últimas 552 fueron serias y 850 no serias.

De los casos con relación causal confirmada 2040 fueron RAM serios y 6114 no serios representando una tasa de 25% de reportes serios.

Tabla N° 3 Notificaciones según Causalidad y Seriedad (N=8154)

Imputación	Números de Casos	Casos Serios	Casos No Serios
Condicionales	1575	859	716
Definidas	155	20	135
Posibles	5699	991	4708
Probables	725	170	555

Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME – ANMAT

Distribución de RAM Condicionales

Dentro de las 1575 (14,86%) notificaciones categorizadas como Condicionales las RAM más frecuentes fueron: Exposición al fármaco durante el embarazo, artritis reumatoidea empeorada, accidente cerebrovascular, neumonía, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Todas ellas incluidas en más de 15 reportes.

Los IFAs más frecuentemente involucrados en estas notificaciones fueron: adalimumab, etanercept, interferón beta 1ª, didanosina, insulina NPH y agalsidasa α. Todos ellos incluidos en más de 30 reportes.

Distribución de RAM Definidas

Las notificaciones imputadas como Definidas fueron 155 (1,46%). Las RAM más frecuentes fueron: dolor en la zona de inyección, erupción cutánea, síndrome de tipo gripal, induración en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección y cefalea. Todas ellas incluidas en 5 o más reportes.

Los IFAs más frecuentemente involucrados en estas notificaciones fueron: interferón β 1a, acetato de glatiramer, adalimumab, certolizumab, dimetilfumarato y degarelix. Todos ellos incluidos en 5 o más reportes.

Distribución de RAM Posibles

Dentro de las 5699 (53,78%) notificaciones categorizadas como Posibles las RAM más frecuentes fueron: influenza, erupción cutánea, artralgia, neumonía, diarrea, pirexia, cefalea, infección de vías urinarias y dolor en la zona de inyección. Todas ellas incluidas en más de 100 reportes.

Los IFAs más frecuentemente involucrados en estas notificaciones fueron: adalimumab, interferón β 1a, acetato de glatiramer, etanercept, cetuximab y abatacept. Todos ellos incluidos en más de 100 reportes.

Distribución de las RAM Probables

Las notificaciones imputadas como Probables fueron 725 (6,84%). Las RAM más frecuentes fueron: erupción cutánea, dolor zona de inyección, vómitos, diarrea y neutropenia. Todas ellas incluidas en más de 15 reportes.

Los IFAs más frecuentemente involucrados en estas notificaciones fueron: adalimumab, interferón β 1a, acetato de glatiramer, certolizumab, clozapina y cetuximab. Todos ellos incluidos en más 15 o más reportes.

RAM Serias

Los cinco IFAs más frecuentemente incluidos en reportes serios en orden decreciente fueron: Adalimumab, Etanercept Sunitinib, Interferón beta 1a y Paricalcitol.

Las RAM serias considerando el **adalimumab** como medicamento sospechado fueron: neumonía (26 casos), exposición al fármaco durante el embarazo (22 casos), intervención quirúrgica (14 casos), artritis reumatoidea empeorada (13 casos), colelitiasis (9 casos), empeoramiento de la enfermedad de Crohn (9 casos) y fractura de miembro inferior (9 casos).

Las RAM serias considerando el **etanercept** como medicamento sospechado fueron: neumonía (19 casos), accidente cerebrovascular (9 casos), incapacidad para caminar (8 casos), catarata (7 casos), intervención quirúrgica (7 casos), artritis reumatoidea empeorada (6 casos), cáncer de mama (5 casos) y fractura de miembro superior (5 casos).

Las RAM serias considerando el **sunitinib** como medicamento sospechado fueron: hipertensión arterial (6 casos), neoplasia maligna agravada (6 casos), anemia (3 casos), enfermedad agravada (3 casos), fractura de cadera (3 casos), neumonía (3 casos), paro cardíaco (3 casos) y pirexia (3 casos).

Las RAM serias considerando el **Interferón β 1a** como medicamento sospechado fueron: exposición al fármaco durante el embarazo (19 casos), recaída de la esclerosis múltiple (11 casos), empeoramiento de la esclerosis múltiple (9 casos), aborto (3 casos), accidente cerebrovascular (3 casos), convulsiones (3 casos) y neumonía (3 casos).

Las RAM serias considerando el **paracalcitol** como medicamento sospechado fueron: paro cardiorrespiratorio (12 casos), fractura de cadera (3 casos), infarto de miocardio (3 casos) e insuficiencia cardíaca (3 casos).

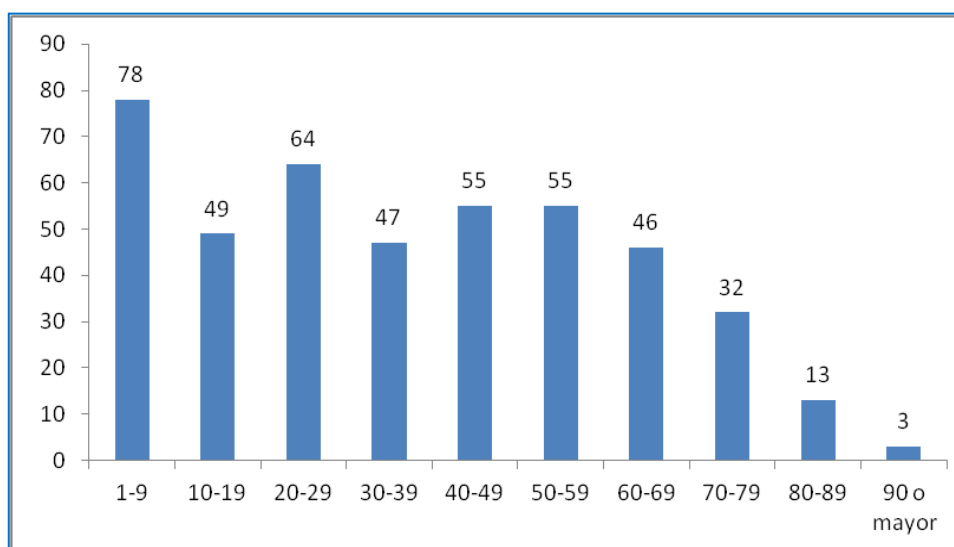
Notificaciones de Efectores Periféricos y Referentes Federales

Durante el año 2016 se analizaron 461 notificaciones (435%) de eventos adversos de medicamentos recibidas por el SNFVG provenientes de Efectores Periféricos y Referentes Federales.

Distribución de las Notificaciones por Tipo de Paciente

En la distribución por edad se observa un predominio entre las edades 1-29 años y del sexo femenino.

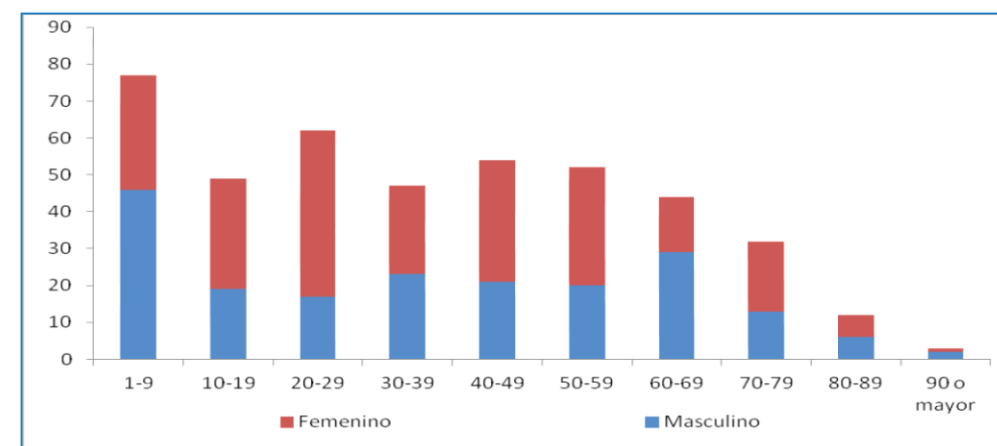
Gráfico N° 6. Distribución de las notificaciones por edades decenales provenientes de Efectores Periféricos y Referentes Federales (N= 461)



Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

Nota: es importante aclarar que en la variable edad el valor 0 fue excluido del análisis por significar tanto cero como datos no completados.

Gráfico N° 7. Distribución de las notificaciones por edad y sexo provenientes de Efectores Periféricos y Federales (N=461)



Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

Distribución geográfica de ocurrencia de la reacción y por Efector Periférico / Referente Federal

Tabla N° 4. Notificaciones según Provincia y Efector Periférico / Referentes Federales (N=461)

Provincias / Efectores	Notificaciones Recibidas
Buenos Aires	73
COLFAR Buenos Aires	14
Hospital Austral	22
Hospital Lucero	37
C.A.B.A	152
2da Cát. Farmacología UBA	1
AAFH	2
Hospital Alvear	1
Hospital Británico	7
Hospital de Clínicas CABA	7
Hospital Garrahan	82
Hospital Italiano CABA	11
Hospital R. Gutierrez	1
Hospital Muñiz	30
Hospital P. Elizalde	5
Hospital Ramos Mejía	2
Hospital Rivadavia	2
Hospital Santojanni	1
Catamarca	1

COLFAR Catamarca	1
Chaco	7
UNCAUS	7
Córdoba	41
Sistema Unificado de FVG	41
Corrientes	2
Cát. Farmacología UNNE	2
La Pampa	1
Hospital L. Molas	1
Mendoza	2
MSAL Mendoza	2
Neuquén	4
Progr. Zonal de FVG	4
San Luis	74
Complejo Sanitario SL	8
USL Unidad de FVG	66
Santa Fé	96
COLFARSE 1ra Circunscr.	1
Progr. Prov. FVG	95
Tucumán	8
UNT Fac. Bioq. y Fcia.	8

Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

Distribución de las notificaciones según ingrediente farmacéuticamente activo (IFA) más reportado

Se registraron 391 IFAs distintos en los reportes provenientes de Efectores Periféricos y Referentes Federales. De estos sólo 371 IFAs contenidos en 440 reportes arrojaron relación causal con la RAM. Es decir los casos fueron imputados como Condicionales Definidos Posibles y Probables.

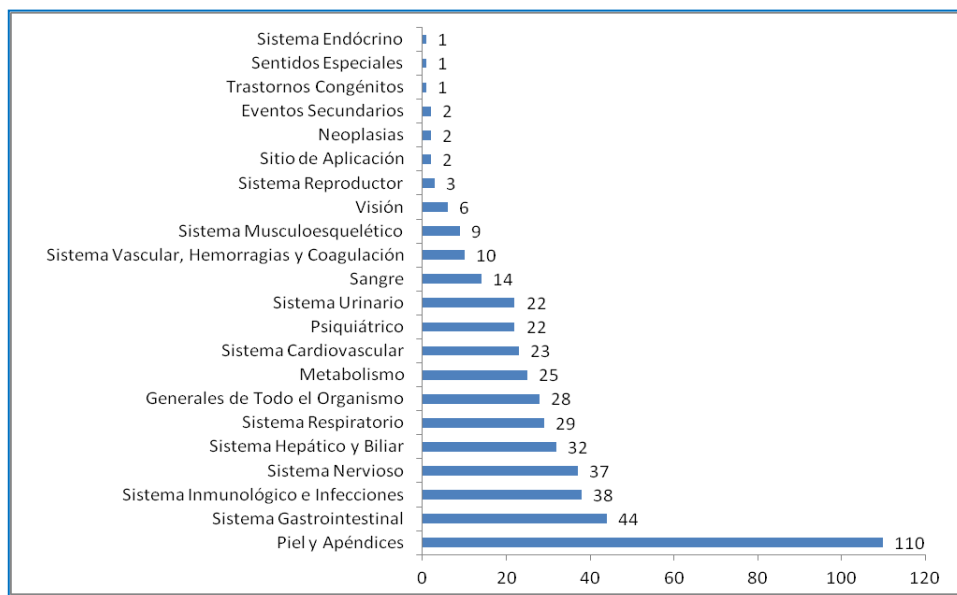
Tabla N° 5. Primeros 10 IFAs en orden de frecuencia de las notificaciones provenientes de Efectores Periféricos y Referentes Federales (N=440)

IFA	Cantidad de Casos
Benznidazol	28
Amoxicilina	17
Vancomicina	12
Enalapril	11
Fenitoína	10
Amoxicilina+Ac. Clavulánico	9
Asparaginasa	7
Emtricitabina+Tenofovir+Efavirenz	7
Diclofenac	7
Trimetoprima+Sulfametoxazol	6

Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

Distribución de las notificaciones según clasificación Sistema Órgano Clase (SOC) más reportados

Gráfico N° 8. Distribución de las Notificaciones según Clasificación Sistema Órgano Clase (SOC) provenientes de Efectores Periféricos y Referentes Federales (N=461)



Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

Distribución de las Notificaciones según Causalidad y Seriedad

Tabla N° 6. Notificaciones según Causalidad y Seriedad de Efectores Periféricos y Referentes Federales (N=461)

Imputación	Números de Casos	Casos Serios	Casos No Serios
Condicional	26	12	14
Definida	29	8	21
Desestimadas	16	N/A	N/A
No Relacionadas	5	---	5
Posible	250	73	177
Probable	135	76	59

Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

Es importante aclarar que en los casos **Desestimados** *no aplica* asignar seriedad dado que son casos que no cuentan con la información mínima para considerarlos válidos.

Las 10 RAM más notificadas por Efectores Periféricos y Referentes Federales son: erupción cutánea, diarrea, urticaria, insuficiencia renal aguda, exantema, cefalea, enzimas hepáticas aumentadas, hipotensión, anafilaxia, disnea, pirexia, síndrome DRESS, taquicardia, hepatitis tóxica, función alterada del hígado, hiperglucemia, náuseas y prurito.

Todas ellas contenidas en más de 5 reportes.

RAM Serias

Los cinco IFAs más frecuentes incluidos en reportes serios en orden decreciente son: vancomina, colistin, metronidazol, vincristina y fenitoína.

Las RAM serias considerando el **vancomicina** como medicamento sospechado fueron: insuficiencia renal (5 casos), anafilaxia (1 caso), insuficiencia renal empeoramiento (1 caso) y neutropenia (1 caso).

Las RAM serias considerando el **colistina** como medicamento sospechado fueron: insuficiencia renal aguda (4 casos) y deterioro renal (1 caso).

Las RAM serias considerando el **metronidazol** como medicamento sospechado fueron: erupción cutánea (3 casos) y "necrosis de vena" (1 caso)⁴.

⁴ Es importante aclarar que "Necrosis de Vena" se incluye en este informe entre comillas porque no fue posible codificar utilizando terminología médica internacionalmente reconocida (MedRA/WHO-ART).

Las RAM serias considerando el **vincristina** como medicamento sospechado fueron: parálisis de cuerdas vocales (2 casos) y neurotoxicidad (2 casos).

Las RAM serias considerando el **fenitoína** como medicamento sospechado fueron: síndrome DRESS (2 casos), hepatitis tóxica (1 caso) y función alterada del hígado (1 caso).

Notificaciones de la Industria Farmacéutica

Durante el año 2016 se recibieron y analizaron 9947 notificaciones (93,87%) iniciales recibidas a través del formulario online de RAM provenientes de la Industria Farmacéutica.

Distribución de las Notificaciones por TARC

Tabla N° 7. Notificaciones según Laboratorio (N=9947)

Cantidad de RAM por TARC
Más de 1.000
ABBVIE
1.000 - 500
Pfizer
Merck
500 - 300
Novartis
Bayer
Bristol Myers Squibb Argentina
Productos Roche
300-100
Gador
Ivax Argentina
AstraZeneca
Merck Química Argentina
Biogen Idec
Genzyme
GlaxoSmithKline
Monte Verde
Eli Lilly
Rommers

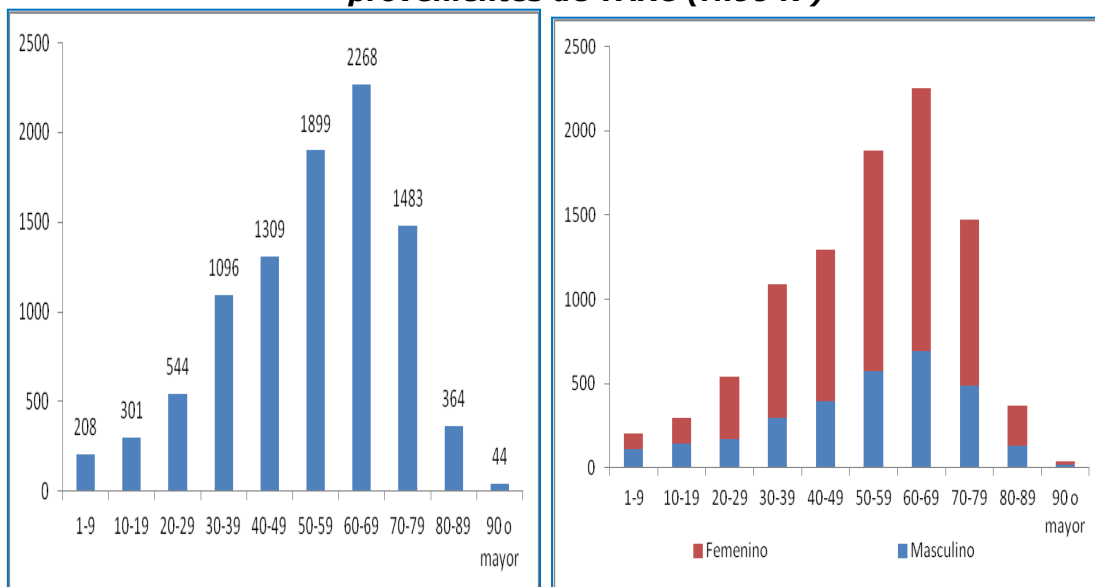
Shire
Laboratorio ELEA
Química Montpellier
100-50
Labratorios Bagó
Janssen Cilag
Laboratorios Dosa
Sanofi Aventis
Baxter
50-20
Boehringer Ingelheim
Laboratorios Andrómaco
Novo Nordisk
Biotoscana Farma
Servier Farma
Investi Farma
Takeda Pharma
Laboratorios Phoenix
Laboratorios Beta

Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

Distribución de las Notificaciones por Tipo de Paciente

Coincidentemente con la estadística general en la distribución por edad se observa un predominio en las edades entre 50 - 69 años y del sexo femenino.

Gráfico N° 9. Distribución de las Notificaciones por Edades Decenales y Sexo provenientes de TARC (N:9947)



Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
 Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT
 Nota: Es importante aclarar que en la variable edad el valor 0 fue excluido
 del análisis por significar tanto cero como datos no completados.

Notificaciones más frecuentes

Se registraron 571 IFAs distintos. De estos sólo 533 IFAs contenidos en 7537 reportes presentaron relación causal con la RAM. Los casos fueron imputados como Condicionales, Definidos, Posibles y Probables.

Los IFAs más reportados así como también los SOCs coinciden con la estadística general.

Distribución de las Notificaciones según Causalidad y Seriedad

Tabla N° 8. Notificaciones según Causalidad y Seriedad Provenientes de TARC (N=9947)

Imputación	Números de Casos	Casos Serios	Casos No Serios
Condicional	1531	853	698
Definida	113	11	102
Desestimadas	1022	N/A	N/A
No Relacionadas	1387	547	840
Posible	5361	889	4472
Probable	533	68	465

Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
 Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

Es importante aclarar que en los casos **Desestimados** *no aplica* asignar seriedad dado que son casos que no cuentan con la información mínima para considerarlos válidos.

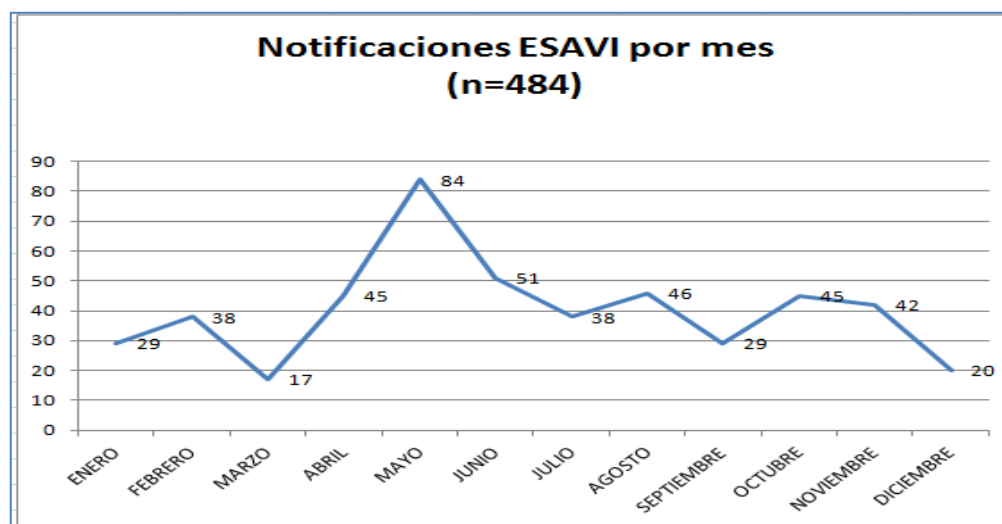
Eventos Atribuibles a Vacuna e Inmunizaciones (ESAVIs)

La vacunación es una de las herramientas más eficaces para el control y la erradicación de enfermedades inmunoprevenibles desarrolladas por el hombre. El ingreso de nuevas vacunas al calendario nacional de vacunación en los últimos años, para configurar uno de los más completos de la región, implica la vigilancia de los eventos relacionados a las mismas.

El objetivo de la vigilancia de vacunas es dar respuesta a la sociedad sobre las dudas relacionadas a las mismas y además permite la detección de eventos poco frecuentes que no son detectados en los estudios de fase III y, así también, obtener señales de nuevos eventos desconocidos hasta el momento.

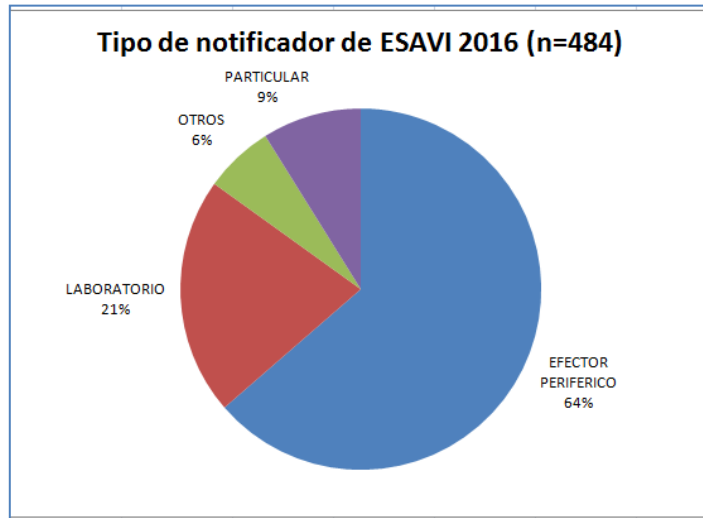
Durante el año 2016 el Sistema Nacional de Farmacovigilancia recibió 484 notificaciones de eventos supuestamente atribuibles a vacunas e inmunizaciones (ESAVI), distribuidos de la siguiente manera:

Gráfico N° 10. Numero de notificaciones de ESAVI por mes (n=484)



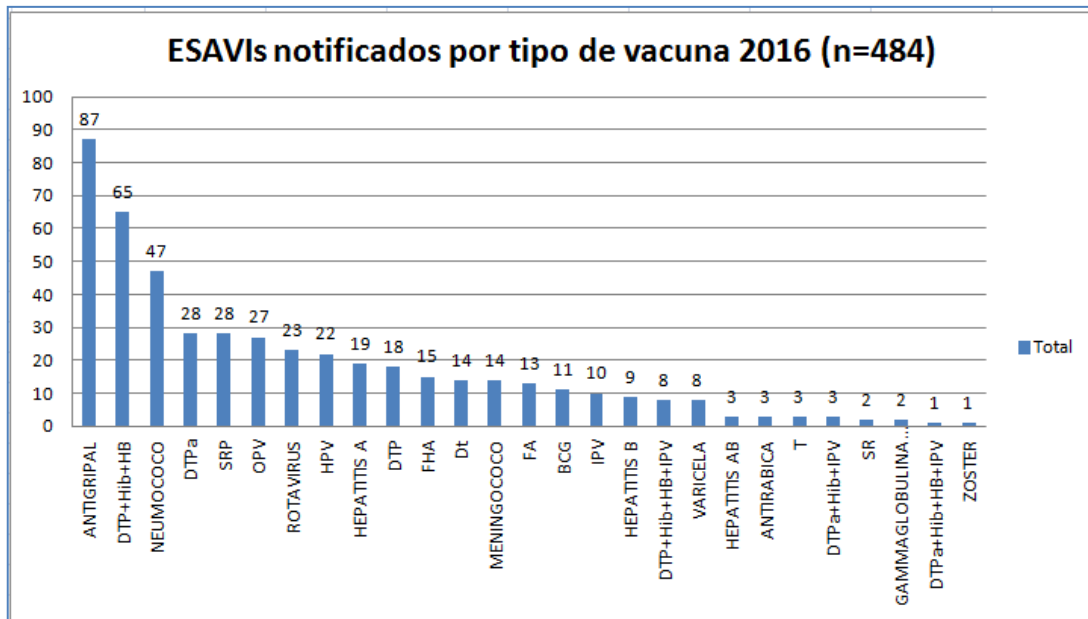
De las 484 notificaciones recibidas durante el año 2016 el 64% (308) correspondió a notificaciones enviadas por efectores periféricos, 21% (103) por laboratorios, 9% (43) por particulares y 6% (30) por otros notificadores.

Gráfico N° 11. Notificadores al SNFV 2016 (n=484)



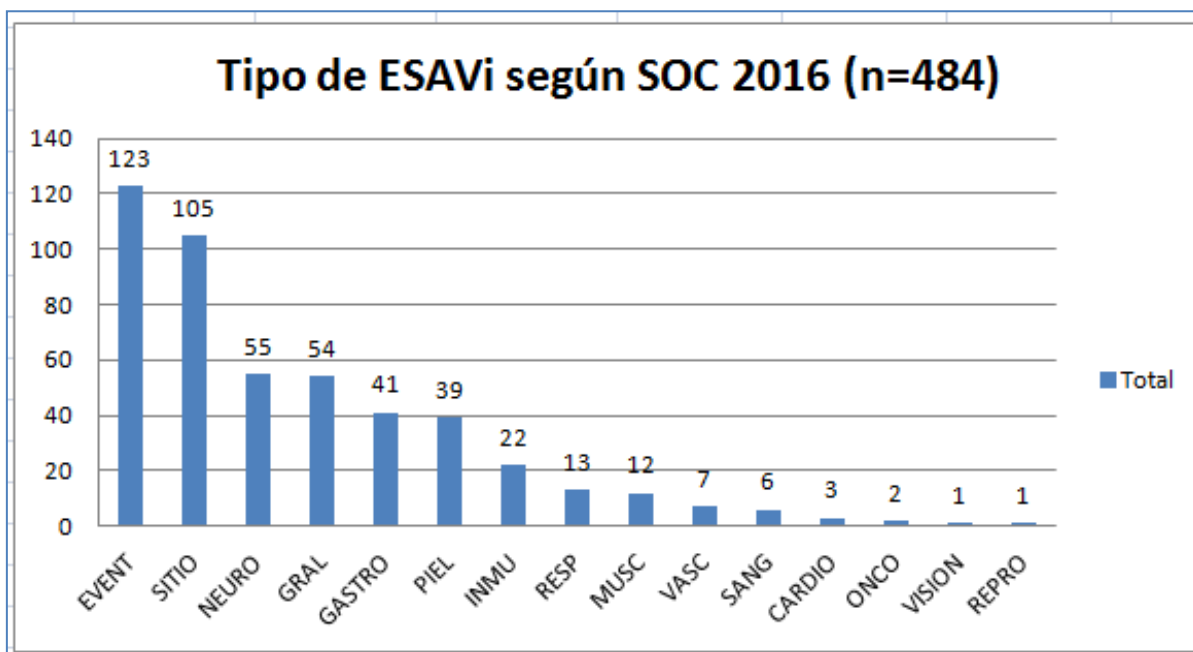
Las principales vacunas reportadas, en los ESAVI fueron:

Gráfico 12. ESAVIs notificados según vacuna (n=484)



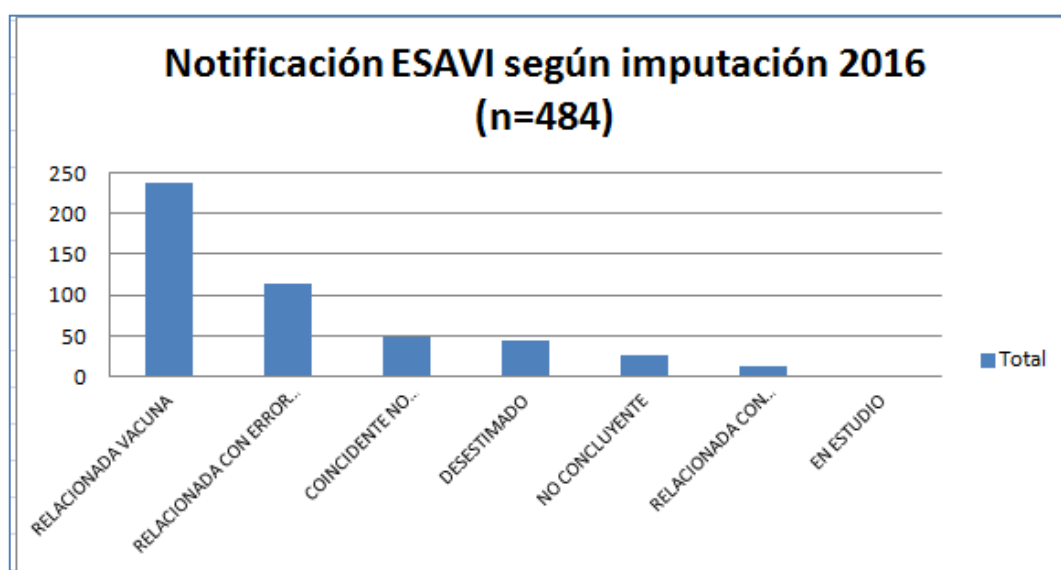
Según la clasificación System Organ Classes (SOC) del Manual de Terminología en Reacciones Adversas de OMS, los 484 eventos se distribuyeron de la siguiente manera:

Gráfico N° 13. Notificaciones según SOC



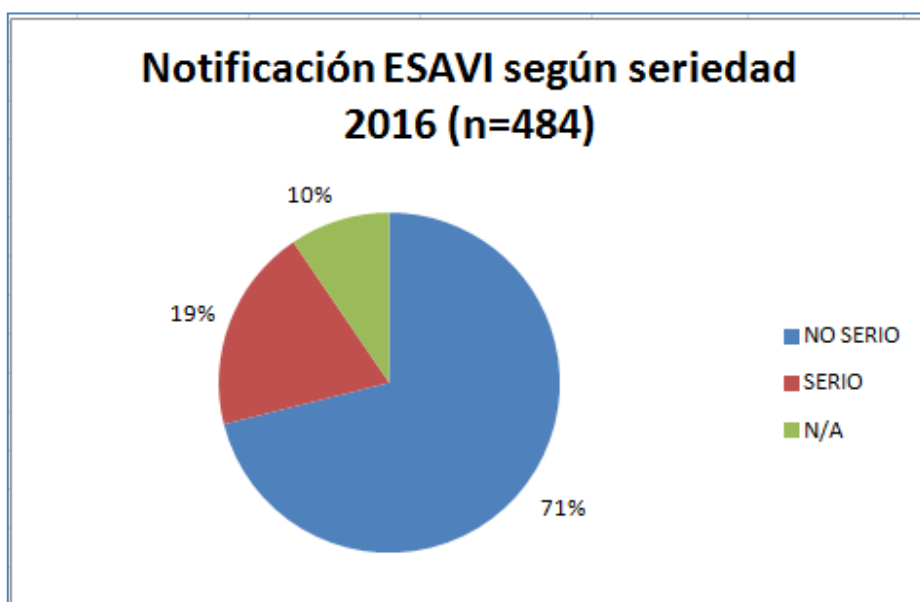
Del total de eventos notificados, las imputaciones de los mismos correspondieron a:

Gráfico 14. Notificaciones de ESAVi según imputación (n =484)



La clasificación de los ESAVI según la seriedad reportada se puede observar en el siguiente gráfico:

Gráfico N° 15. Notificación de ESAVI según seriedad (n=484)



A continuación se realizó un sub análisis de los eventos RELACIONADOS con la vacunación (n=237).

Tabla N° 9. Notificaciones de ESAVIs relacionados serios (n=331)

Imputación	No serio	Serio	NA	Total general
Relacionada vacuna	202	35		237
Relacionada con error inmunización	101	11	1	113
Coincidente no relacionado	19	30		49
Desestimado			45	45
No concluyente	10	17		27
Relacionada con ansiedad	11	1		12
En estudio	1			1
Total general	344	94	46	484

Gráfico N° 16. ESAVI relacionados serios según tipo de vacuna (n=35)

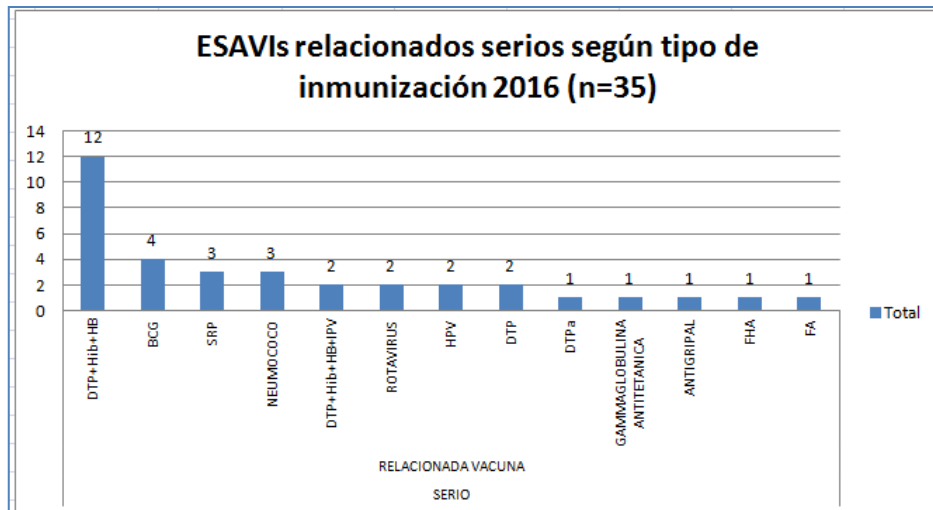
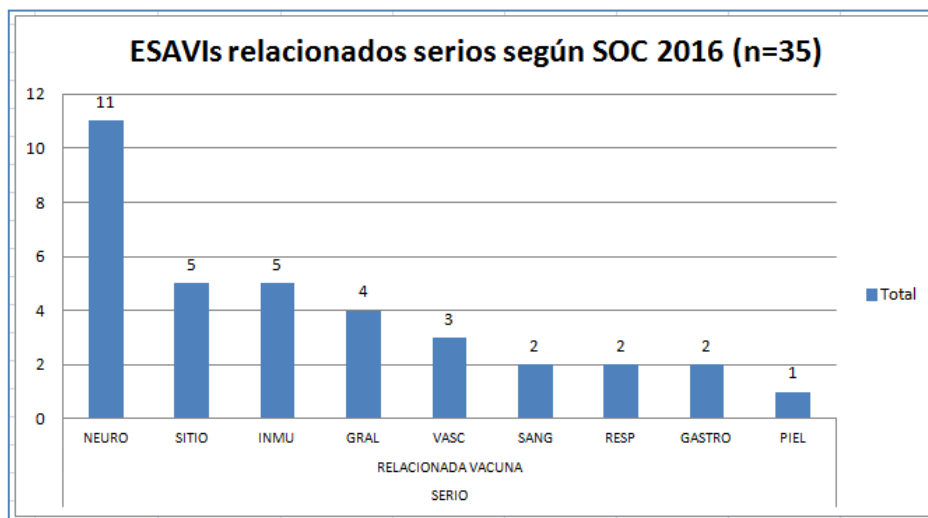


Gráfico N° 17. ESAVI relacionados serios según SOC (n=35)



De los datos obtenidos a partir de los reportes de eventos relacionados con las vacunas se destacan por su relación de temporalidad y seriedad diversos episodios de hipotonía e hiporespuesta y/o convulsiones luego de la vacunación con *pentavalente*, tres episodios de becegeitis en lactantes, secundarios a la administración de la *vacuna BCG*.

También se han detectado "*reacciones anafilácticas*" secundarias a la administración de las vacunas doble viral, neumococo y pentavalente. La anafilaxia es una reacción alérgica potencialmente mortal. Según diversos

estudios es una reacción rara en todos los grupos de edad. A pesar de su rareza, la anafilaxia es una emergencia médica potencialmente mortal ante la cual los vacunadores deben estar preparados para tratar al paciente adecuadamente. En todos los casos reportados la recuperación del paciente fue ad integrum.

Además se evaluaron dos casos de *púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)* luego de la administración de las vacunas triple viral y antigripal respectivamente. La PTI puede ser desencadenada fundamentalmente por infecciones virales y por algunas vacunas, sobre todo la que reúne a los virus del sarampión, paperas y rubeola, llamada triple viral. Se estima que la frecuencia es de 1 caso/20.000-40.000 dosis, siendo una enfermedad auto-limitada y de buen pronóstico.

Para poder cumplir con los objetivos de la vigilancia de vacunas es necesario contar con que nuestros notificadores puedan enviar notificaciones de calidad que nos permitan, según los casos, la toma de conductas en forma clara y oportuna.

Sólo para recordar, para enviar notificaciones de eventos supuestamente atribuibles a vacunaciones e inmunizaciones (ESAVIs), ingresar en el siguiente enlace, en donde podrá descargar el formulario de notificación:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificaciones/FichaESAVI.pdf>

Desvíos y Problemas relacionados con la Calidad

Se evaluaron 808 notificaciones de sospecha de desvíos de la calidad. Luego del análisis de las muestras en los laboratorios del INAME (Caseros) se produjo:

- Retiros del mercado: 6
- Correcciones del mercado: 2
- Recupero del mercado: 1
- Medidas correctivas: 4

Se elaboraron planillas específicas para la notificación de temas de Desvíos de Calidad y Falta de Eficacia para especialidades medicinales conteniendo **midazolam** y **bupivacaína** junto con el correspondiente instructivo para el llenado del formulario.

Se generó un instructivo con consideraciones prácticas para el envío de las **muestras** al SNFVG.

Se realizó un poster sobre midazolam el cual fue enviado al Congreso Asociación de Farmacéuticos Municipales a fin de difundir la información disponible sobre la falta de efectividad de distintos productos comercializados en los últimos años.

Se realizó un informe especial de uso de iodopovidona en cirugía que se distribuyó por correo electrónico a los efectores del Sistema Nacional de Farmacovigilancia

Se estima un aumento del 10% de reportes para el 2017.

Farmacovigilancia Intensiva

Talidomida

Actualmente dos TARC comercializan medicamentos con talidomida bajo la normativa del Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Talidomida para enfermedades diferentes de la lepra. A continuación se muestran datos sobre la utilización de este medicamento durante el año 2016 (*Tabla N° 10, Tabla N° 11, Tabla N° 12, Tabla N° 13*) obtenidos a partir de la implementación de dicho programa. Asimismo se ha recibido una notificación de efecto adverso por talidomida en el año 2016: un paciente presentó neuritis de ambos miembros inferiores a predominio de cara posterior dolor inestabilidad e impotencia funcional moderada y se imputó como “posible no seria”.

Tabla N° 10. : Distribución por género y edad fértil (para el caso de las mujeres) de pacientes con talidomida durante el año 2016 para TARC 1.

	Total de pacientes	Hombres	Mujeres	Mujeres en edad fértil
Enero – Junio	332	49,4%	45,5%	5,1%
Julio – Diciembre	332	50,3%	44,3%	5,4%

Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

Tabla N° 11. Distribución por género y edad fértil (para el caso de las mujeres) de pacientes con talidomida durante el año 2016 para TARC 2.

	Total de pacientes	Hombres	Mujeres	Mujeres en edad fértil
Enero – Diciembre	896	49,7%	39,5%	10,8%

Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

Tabla N° 12. Distribución por patologías de pacientes con talidomida durante el año 2016 para TARC 1.

	Mieloma múltiple	Aftas	Otras indicaciones
Enero – Junio	67,8%	2,1%	30,1%
Julio – Diciembre	63,3%	2,7%	34,0%

Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

Tabla N° 13. Distribución por patologías de pacientes con talidomida durante el año 2016 para TARC 2.

	Mieloma múltiple	Aftas	Otras indicaciones
Enero – Diciembre	50,6%	23,3%	26,1%

Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

Dentro de “otras indicaciones” se encuentran enfermedades oncohematológicas dermatológicas y autoinmunes entre otras.

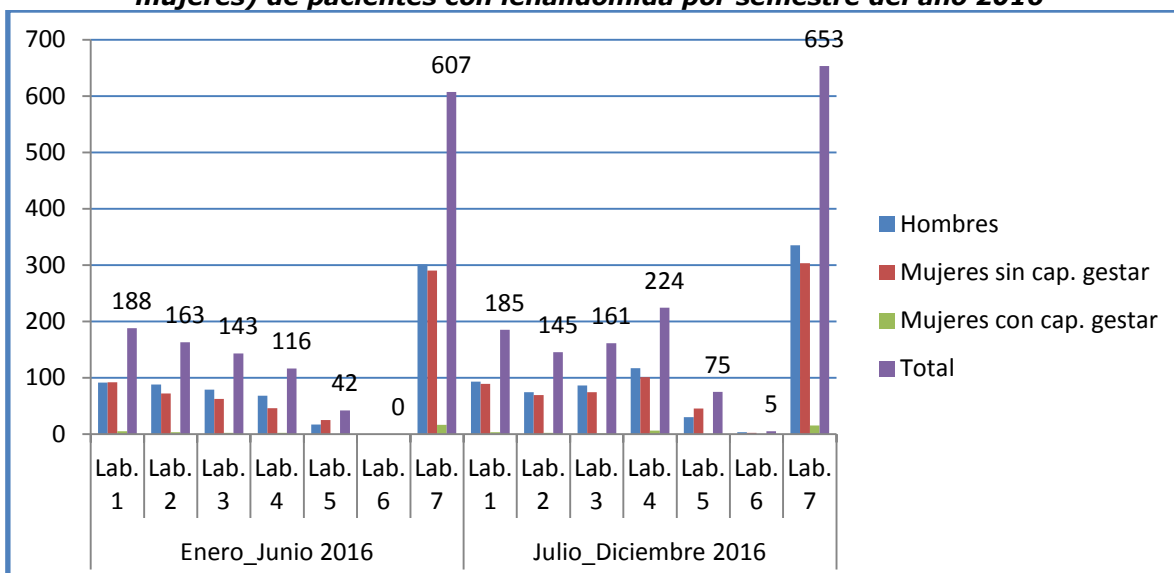
Lenalidomida

Los productos con lenalidomida se encuentran bajo un Plan de Gestión de Riesgos (plan de seguimiento de la seguridad del producto durante la poscomercialización - PGR) con el objetivo de minimizar los riesgos de teratogénesis y mielosupresión.

Durante el año 2016 7 (siete) TARC comercializaron productos con lenalidomida. A partir de la implementación de los PGR se informaron los siguientes datos de utilización de lenalidomida (*Gráfico N° 18 y Gráfico N° 19*). En cuanto a la distribución por género la lenalidomida se administró en prácticamente la misma proporción en hombres y mujeres y sólo en un muy pequeño porcentaje (menos del 3%) en mujeres con capacidad de gestación. Asimismo la indicación fue en la mayoría de los casos para mieloma múltiple.

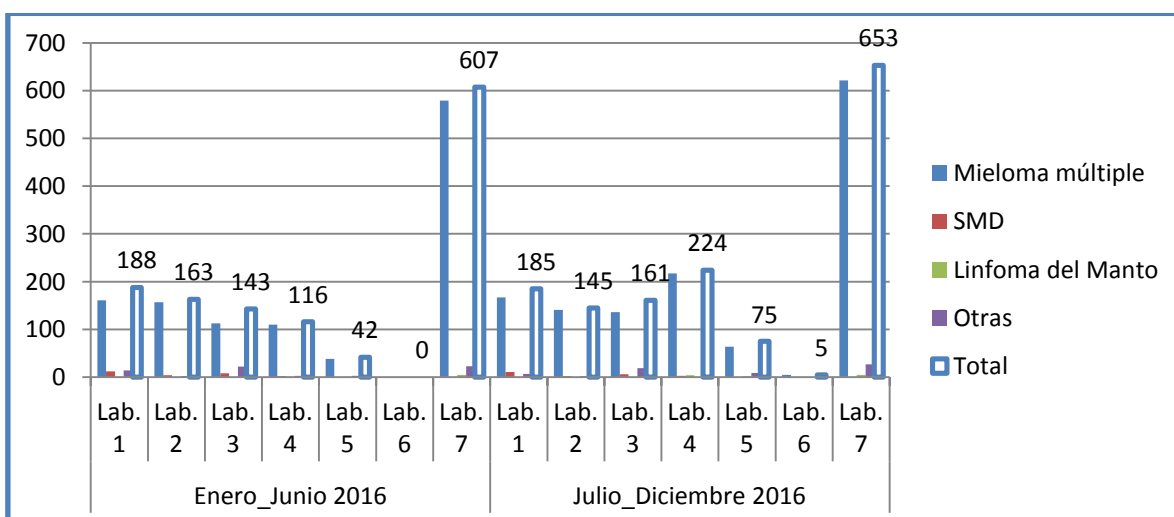
El SNFVG recibió 6 (seis) notificaciones de reacciones adversas en el año 2016 a las que se les asignó una relación de causalidad según se muestra en la Tabla N° 14.

Gráfico N° 18. Distribución por género y capacidad de gestación (para el caso de las mujeres) de pacientes con lenalidomida por semestre del año 2016



Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME – ANMAT

Gráfico N° 19. Distribución por patologías de pacientes con lenalidomida por semestre del año 2016.



Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME – ANMAT

Tabla N° 14. Resumen de las notificaciones de reacciones adversas de lenalidomida recibidas en el año 2016.

Reacción adversa principal	Reacción adversa secundaria	Causalidad	Seria/ No seria
Agranulocitosis	Pirexia, diarrea, conjuntivis, rinitis, dolor de garganta	Posible	Seria
Hematocrito disminuido	----	Condicional	No seria
Diarrea	Prurito	Posible	No seria
Eritema multiforme	----	Posible	Seria
Erupción cutánea	Diarrea	Probable	Seria
Erupción cutánea	Eosinofilia	Posible	No seria

Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

Isotretinoína

La Disposición 6083/09 establece la implementación del Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Isotretinoína para la prevención del riesgo de teratogénesis. Durante el año 2016 3 (tres) TARC comercializaron cápsulas con isotretinoína en nuestro país. El SNFVG recibió ese mismo año 8 (ocho) notificaciones de reacciones adversas por isotretinoína via oral con asignación de causalidad.

Tabla N° 15. Resumen de las notificaciones de reacciones adversas de isotretinoína recibidas en el año 2016.

Reacción adversa principal	Causalidad	Seria/ No seria
Epistaxis	Posible	No seria
Dolor de pecho	Probable	Seria
Hipercolesterolemia	Posible	No seria
Dolor de espalda	Posible	No seria
Eritema	Posible	No seria
Labios secos	Probable	No seria

Dolor de espalda	Posible	No seria
Exposición al fármaco durante el embarazo	Condicional	Seria

Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

Clozapina

Durante el año 2016 3 (tres) laboratorios comercializaron productos con clozapina (Ver *Tabla N° 16*).

Tabla N° 16. Especialidades medicinales comercializadas en Argentina que contienen clozapina como ingrediente farmacéutico activo.

Laboratorio	Nombre de la especialidad medicinal	Certificado n°
Novartis Argentina S.A.	Lapenax	34.562
Laboratorios Fabra S.A.	Clozapina Fabra	43.474
Rospaw S.R.L.	Clozapina Rospaw	48.052

Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME - ANMAT

En cumplimiento del programa de Farmacovigilancia Intensiva se recibieron 119 reportes iniciales de reacciones adversas con el uso de clozapina. Se evaluaron 220 seguimientos durante el mismo año para dicho IFA. Entre los 119 reportes se recibieron 43 notificaciones de reacciones adversas de disminución de recuento leucocitario y neutrófilos y el resto (76 notificaciones) correspondieron a otras reacciones adversas.

En cuanto a los reportes iniciales de reacciones adversas de leucopenia y neutropenia (ver *Tabla N° 17*) la mayoría correspondió a reacciones moderadas (63%).

Se registró 1 caso de agranulocitosis en un reporte inicial y dos (2) casos de agranulocitosis se registraron durante el seguimiento de los pacientes (Ver *Tabla N° 17*)

Tabla N° 17. Tipo de alerta hematológica (de reacciones adversas de leucopenia y neutropenia) en los reportes iniciales

Tipo de alerta	Número de notificaciones iniciales	Porcentaje
Leves	11	26%
Moderadas	27	63%
Severas	3	7%
Agranulocitosis	1*	2%
Desconocida	1**	2%

Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME – ANMAT

*Se registraron 3 casos de agranulocitosis uno (1) en un reporte inicial y dos (2) casos de agranulocitosis se registraron durante el seguimiento de los pacientes.

**Una notificación se comunicó como leucopenia de intensidad desconocida.

Errores de Medicación

Un Error de medicación (EM) se define como "cualquier incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o dé lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los procedimientos o con los sistemas incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización" ⁵

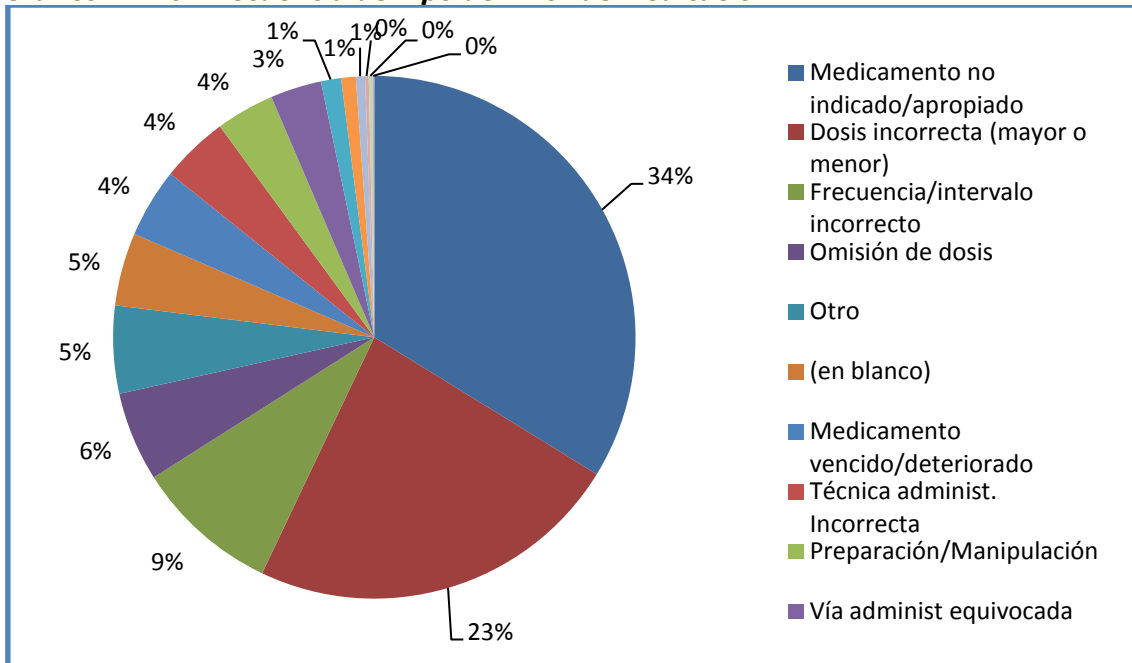
Los reportes de EM se notifican al Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG) a través del **Formulario 5** del Anexo II de la Disposición ANMAT 5358/12 de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. La clasificación utilizada por el SNFVG en concordancia con los lineamientos internacionales referidos a la problemática considera principalmente:

- a) tipo de EM (medicamento no indicado, dosis incorrecta, forma farmacéutica equivocada, error en la administración entre otras),
- b) etapa en la que ocurrió el EM (prescripción, dispensación, administración, etc.),
- c) categoría del EM (en virtud de si se trató de un error potencial sin daño, con daño o mortal) entre otra información a relevar.

El presente informe tiene por finalidad realizar una descripción de los 885 reportes de EM recibidos durante el año 2016 por el SNFVG.

⁵ de acuerdo al National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP).

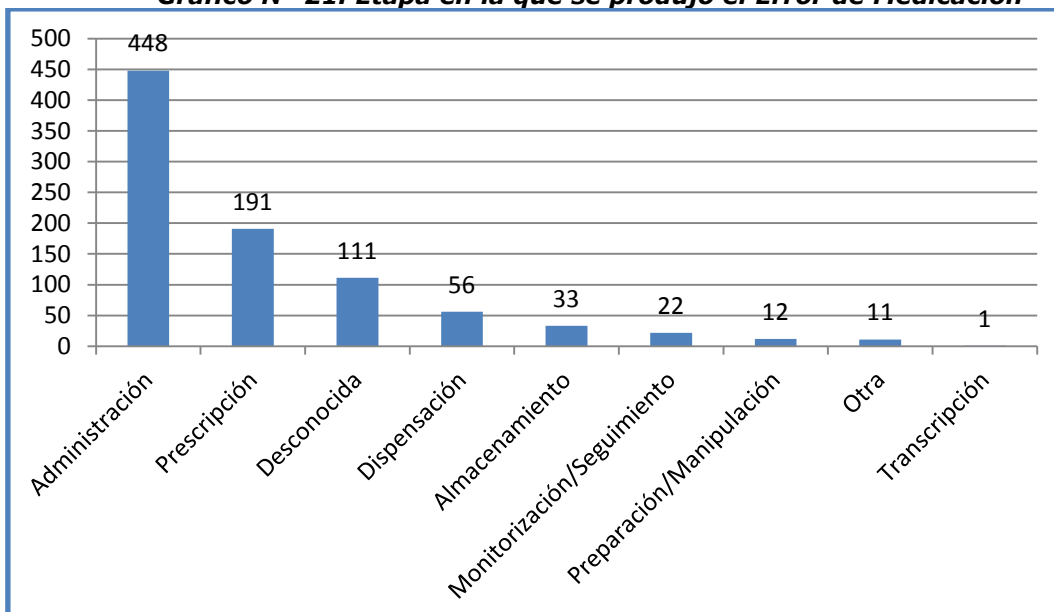
Gráfico N° 20. Frecuencia de Tipo de Error de Medicación



Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME – ANMAT

Según el tipo de error se puede observar que el mayor número de notificaciones corresponde a la categoría de *error de tipo 1* (medicamento no indicado para una determinada finalidad o no apropiado para la misma) seguido por las notificaciones de *errores de tipo 4* correspondientes a la equivocación en la dosis administrada.

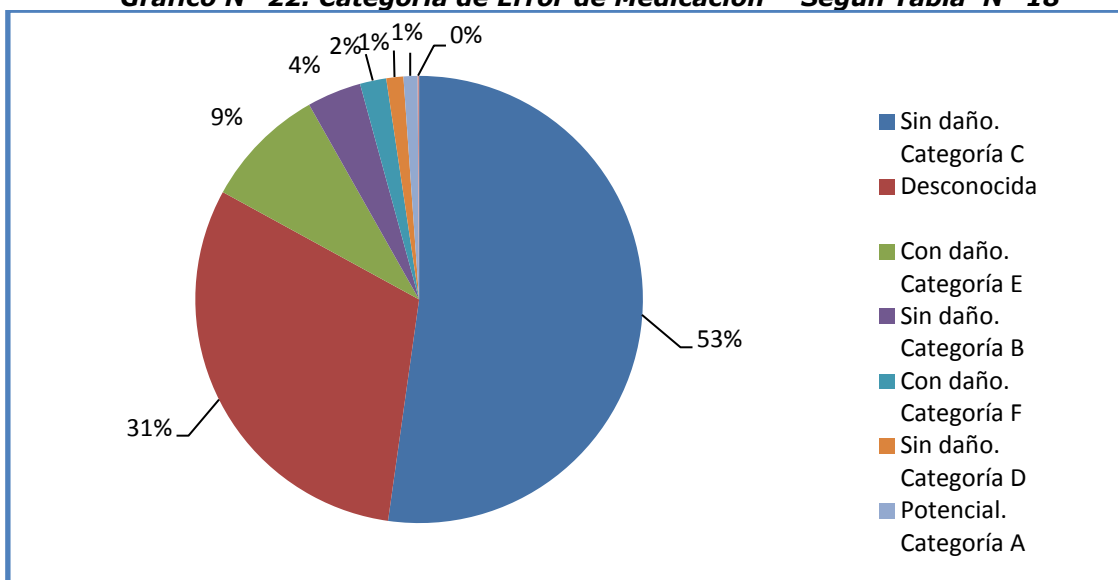
Gráfico N° 21. Etapa en la que se produjo el Error de Medicación



Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME – ANMAT

Se aprecia también que la etapa en la que más ampliamente ocurrieron los errores es la correspondiente a la *etapa 6* (administración) seguida por la *etapa 1* (prescripción) y la *etapa 3* (dispensación).

Gráfico N° 22. Categoría de Error de Medicación - Según Tabla N° 18



Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME – ANMAT

Tabla N° 18. Categorías de Errores de Medicación

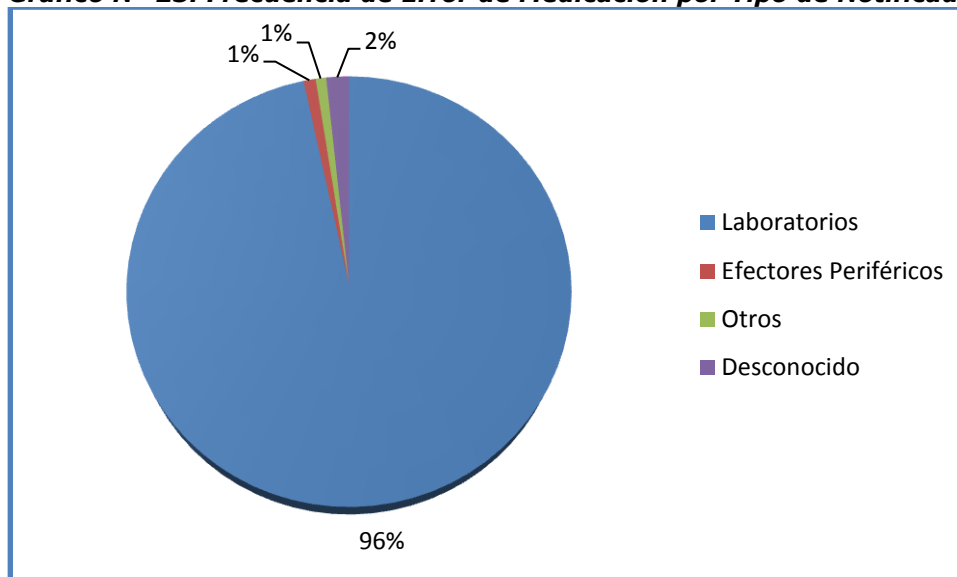
Daño	Categoría	Descripción
Error Potencial	Categoría A	Circunstancias o incidentes con capacidad de causar error
Error sin daño	Categoría B	El error se produjo pero no alcanzó al paciente
	Categoría C	El error alcanzó al paciente pero no le causó daño
	Categoría D	El error alcanzó al paciente y no le causó daño pero requirió monitorización y/o intervención para comprobar que no había sufrido daño
Error con daño	Categoría E	El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y requirió intervención
	Categoría F	El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y requirió o prolongó la hospitalización
	Categoría G	El error contribuyó o causó daño permanente al paciente
	Categoría H	El error comprometió la vida del paciente y se requirió intervención para mantener su vida

Error mortal	Categoría I	El error contribuyó o causó la muerte del paciente
--------------	-------------	--

Fuente: tomado de National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP).

En cuanto a la seriedad del error respecto de la producción de daño la categoría con mayor cantidad de notificaciones corresponde a la C (error que alcanzó al paciente pero no le produjo daño).

Gráfico N° 23. Frecuencia de Error de Medicación por Tipo de Notificador



Fuente: Elaboración propia a partir de la base de RAM 2016 Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME – ANMAT

Drogas más notificadas por Error de Medicación

Los IFAs más reportados fueron:

- Adalimumab
- Clozapina
- Sacubitrilo + valsartan
- Interferon beta 1 a
- Micofenolato mofetil
- Rituximab
- Somatropina
- Valsartan
- Abatacept
- Rivastigmina

Laboratorios que más notifican Errores de Medicación

Los TARC que más notificaron fueron:

- Novartis

- Merck S.A.
- Roche
- Abbvie S.A.
- Bayer
- Glaxo Smithkline
- Bristol Myers Squibb
- Gador
- Eli Lilly
- Elea

Finalmente se observó un perfil de notificaciones de errores de medicación similar al descrito internacionalmente por las distintas agencias regulatorias y organismos internacionales como: OMS, EMA, FDA, NCC MERP (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention), ISMP (Institute for Safe Medication Practices), entre otros.

Como desafíos para una próxima etapa nos proponemos:

- Mejorar la calidad de los reportes.
- Avanzar con la implementación de un formulario en formato electrónico para la notificación de errores de medicación.
- Complementar el tratamiento, análisis y gestión de las notificaciones de errores de medicación con Informes Periódicos de Actualización de Seguridad (IPAS), Planes de Gestión de Riesgo (PGR), Planes de Monitoreo de la Eficacia Efectividad y Seguridad (PMEES), etc.
- Realizar la fiscalización de los reportes a través de Inspecciones de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia a la Industria Farmacéutica.
- Fomentar el envío de reportes por parte de los Efectores Periféricos del SNFVG.

Inspecciones

Durante el año 2016 se continuó con la realización de Inspecciones para la Verificación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia por parte de los TARC. En atención a la reciente implementación de este nuevo Sistema de Inspectorado los inspectores designados del Departamento de Farmacovigilancia continuaron durante este año con las capacitaciones específicas.

Por otra parte se redactaron también procedimientos operativos estandarizados adicionales necesarios para llevar a cabo las inspecciones y se respondieron numerosas consultas de los Titulares de Autorización de Registro y Comercialización de las especialidades medicinales.

Además los inspectores del Departamento han puesto a disposición de los Regulados una Guía para la Industria Farmacéutica sobre Inspecciones de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/inspecciones-buenas-practicas-FVG-guia-industria.pdf>).

Se continúa trabajando sobre otras propuestas normativas en el área.

Durante el año correspondiente al presente informe se realizaron 7 inspecciones de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. De los 7 TARC fiscalizados 4 correspondieron a compañías de origen nacional (Instituto Biológico Argentino S.A.I.C., Laboratorios Beta S.A., Laboratorio Internacional Argentino S.A. y Laboratorio LKM S.A.) y otras 3 a laboratorios de origen extranjero (Abbvie S.A., Bayer S.A. y Productos Roche S.A.Q. e I.). Todas las inspecciones realizadas fueron de rutina y anunciadas.

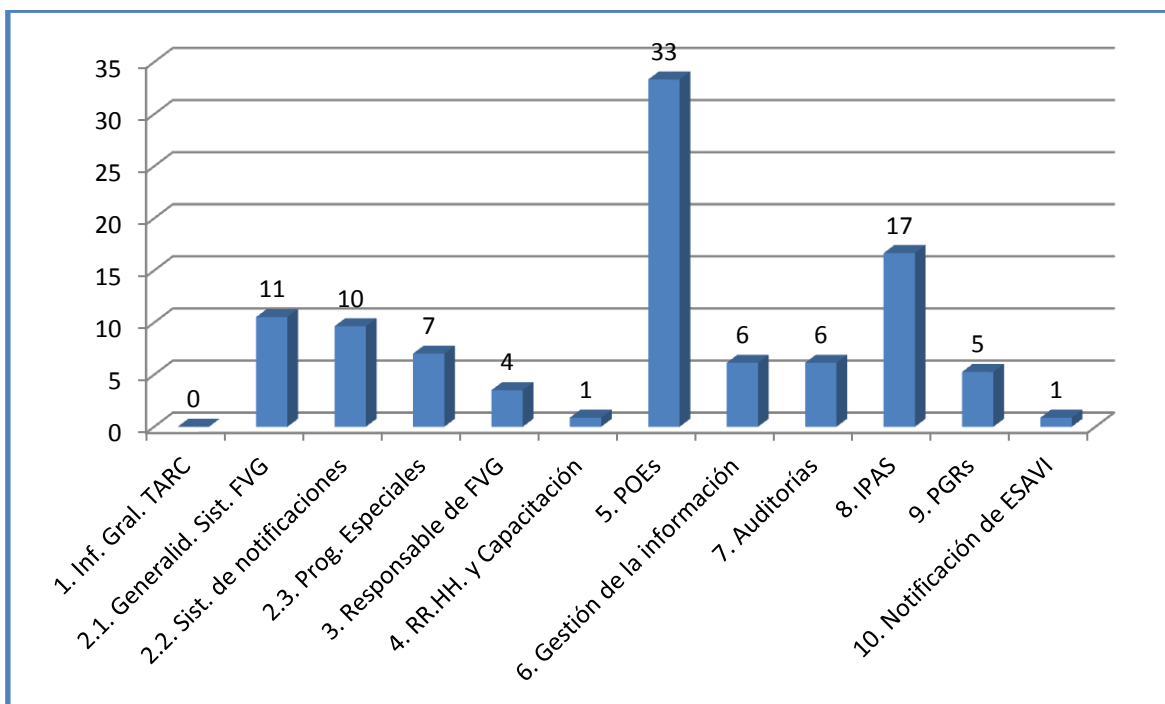
Los Inspectores revisan, entre otros, los siguientes ítems:

1. Información General del TARC.
 - 2.1. Generalidades del Sistema de Farmacovigilancia del TARC.
 - 2.2. Sistema de notificaciones de RAMs y otros eventos.
 - 2.3. Programas Especiales de Farmacovigilancia (por ej.: Farmacovigilancia Intensiva).
3. Responsable de Farmacovigilancia.
4. Recursos humanos y capacitación.

5. Procedimientos Operativos Estandarizados.
6. Gestión de la información.
7. Auditorías.
8. Informes Periódicos de Actualización de Seguridad.
9. Planes de Gestión de Riesgo.
10. Notificación y gestión de ESAVI

La distribución de incumplimientos hallados en la totalidad de Inspecciones realizadas hasta el momento en relación a las diferentes actividades de Farmacovigilancia fiscalizadas se puede apreciar en el *Gráfico N° 24*

Gráfico N° 24. Distribución porcentual de incumplimientos hallados según área fiscalizada dentro del Sistema de Farmacovigilancia del TARC



Fuente: Elaboración propia a partir de la Base de Inspecciones
Departamento de Farmacovigilancia – DERM – INAME – ANMAT

Se observa que la mayor proporción de incumplimientos se refiere a la gestión de los Procedimientos Operativos Estandarizados (POEs) del TARC (ítem 1.4.4.b.1. Disp. 5358/12) en particular respecto de los POEs destinados

a reglamentar la preparación y presentación ante la ANMAT de Informes Periódicos de Actualización de Seguridad y Planes de Gestión de Riesgos.

Otra de las áreas que también evidenció un notable porcentaje de incumplimientos es la referida a la gestión de los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad ya sea por la deficiente presentación de dichos informes (ítem 1.1.h. Disp. 5358/12) o por la ausencia de envío de datos locales (ítem 1.1.i. Disp. 5358/12) entre otros.

Otros aspectos del Sistema de Farmacovigilancia de los TARCes también fueron observados en una proporción considerable: entre ellos se destacan la ausencia del establecimiento de un programa de Auditorías (ítem 1.1.t. Disp. 5358/12) y la ausencia de búsquedas en literatura científica (ítem 1.1.f. Disp. 5358/12).

Se observaron además numerosos incumplimientos referidos a la actividad de notificación de sospechas de reacciones adversas fundamentalmente debido a la ausencia de la información mínima que dichas notificaciones deben contener (ítem 1.1.e. Disp. 5358/12).

Finalmente se recuerda a los TARCes que, a los fines de programar y ejecutar la fiscalización de manera más eficaz, resulta necesario poseer la información técnica administrativa y legal de cada empresa habilitada por esta ANMAT que permita describir el estado actualizado del laboratorio con relación a su funcionamiento y Sistema de Farmacovigilancia utilizado. A tal efecto, se insta a todos los titulares (si es que aún no lo han hecho) a que presenten en el Departamento de Farmacovigilancia, según código de expediente 2013 1176 (Solicitud/Comunicación a FVG), la ficha de relevamiento del Sistema de Farmacovigilancia del TARC, disponible en http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Ficha_relevamiento_laboratorios.pdf. Aquellos que ya la han presentado y han realizado modificaciones significativas en su Sistema de Farmacovigilancia y/o en su listado de productos comercializados deben presentar nuevamente la ficha con los datos actualizados. Se recuerda además que también debe encontrarse designado un Responsable de Farmacovigilancia (RFV). Dicha designación y los datos de contacto, tanto del RFV como los de su suplente, deben haberse comunicado por escrito al Departamento de Farmacovigilancia.

Informes Periódicos de Planes de Gestión de Riesgos

A partir de agosto de 2016 el Departamento de Farmacovigilancia comenzó a recibir Informes de PGR. Desde esa fecha hasta fin de año se recibieron 49 expedientes de Informes de PGR de los cuales se realizaron 32 evaluaciones.

Se solicitaron presentaciones de nuevo PGR con actividades de Farmacovigilancia y/o modificación de prospectos para los siguientes IFAs: teneligliptina, clofarabina, sofosbuvir y enzalutamida.

Asimismo se comunicaron modificaciones de PGR para los siguientes IFAs: canaglifozina, simeprevir, telaprevir, abiraterona, fingolimod, carfilzomib y pembrolizumab.

Informes Periódicos de Seguridad (IPAS)

Los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad (IPAS) son documentos donde se presentan todos los datos de Farmacovigilancia de un medicamento obtenidos en un determinado período, establecido a partir de su fecha de comercialización.

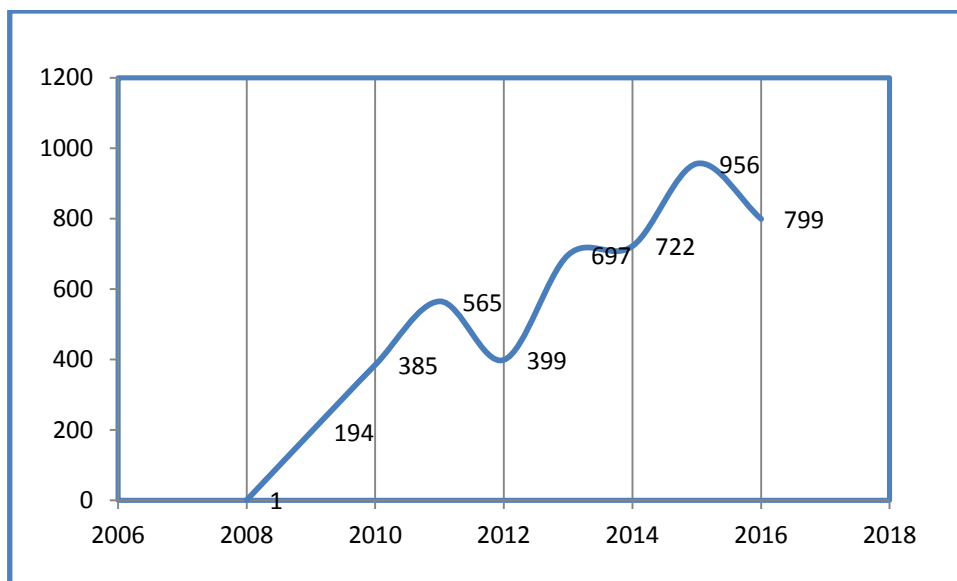
El objetivo de estos informes es que los laboratorios farmacéuticos participen en la recolección de datos y de notificaciones, evalúen la información de seguridad reunida y la presenten de manera estandarizada a la Autoridad Regulatoria que ha registrado el medicamento. Sus objetivos específicos consisten en:

- i) Comunicar toda la nueva información relevante sobre seguridad procedente de fuentes adecuadas.
- ii) Presentar de forma resumida la situación de la Autorización de Registro y Comercialización en distintos países, siempre que corresponda, y cualquier modificación importante relacionada con la seguridad.
- iii) Facilitar periódicamente la oportunidad de reevaluación de la relación beneficio/riesgo y de decidir si se modifica la información terapéutica y de seguridad de la especialidad medicinal.

En el marco normativo local, los requisitos para su presentación y los lineamientos para la redacción de los mismos se encuentran contemplados en el capítulo 2 de la Disposición 5358/12 sobre Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica.

Desde el año 2008, se han evaluado en forma acumulativa alrededor de 4718 Informes Periódicos de Actualización de Seguridad tal como se observa en el Gráfico N° 25

Gráfico N° 25. Cantidad de IPAS evaluados en el periodo 2008-2016



Durante el año 2016 se evaluaron 799 informes periódicos de seguridad que implican la actualización de información de seguridad de los medicamentos realizados por las empresas farmacéuticas.

En este período se solicitó a los TARCes la modificación de los prospectos de 20 productos por motivos de seguridad. Los IFAs involucrados fueron dimetilfummarato, ácido zoledrónico, bromhexina, limeciclina, ácido valproico, losartán, sildenafil, clofarabina, imatinib, fingolimod, simvastatina y abiraterona.

Para armonizar el envío y aclarar algunas cuestiones referentes a los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad, se ha elaborado una Guía para la Industria Farmacéutica. La misma contiene los criterios actualmente utilizados por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia e incluye los siguientes puntos:

- BPFVG e IPAS: Introducción.
- Responsabilidades del TARC y RFV.
- Elaboración de IPAS.
- Presentación de IPAS.
- Consideraciones acerca del cálculo de pacientes expuestos, productos no comercializados y sospechas de reacciones adversas.

Esta Guía se encuentra disponible en
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/informes-actualizacion-seguridad-guia-industria.pdf>.

Comunicación e información de temas de Farmacovigilancia

Se recibieron y respondieron 143 consultas de profesionales y pacientes sobre temas de seguridad de medicamentos. Se estima un aumento del 10% para el 2017.

Se comenzó a publicar periódicamente en el minisitio del SNFVG de la Web ANMAT las Novedades Nacionales e Internacionales de Farmacovigilancia.

Se enviaron mensualmente los Informes sobre RAM y ESAVIs a los Efectores Periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia por región geográfica. Se estima que se mantendrá esa frecuencia para 2017.

Informes de Alertas y Novedades

Durante el año 2016 se revisaron de forma rutinaria las páginas de las siguientes agencias internacionales en búsqueda de alertas y novedades en seguridad de medicamentos y vacunas:

- EEUU: **Food and Drug Administration (FDA)** – MedWatch: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/>
- Unión Europea: **European Medicines Agency (EMA)**: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- Reino Unido: **Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)** – Vigilance, safety alerts and guidance: <https://www.gov.uk/topic/medicines-medical-devices-blood/vigilance-safety-alerts>
- Irlanda: **Health Products Regulatory Authority (HPRA)** – Medicines: <http://www.hpra.ie/homepage/medicines>
- Canadá: **Health Canada** – Health products: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/advisories-avis/index-eng.php>
- Australia: **Therapeutic Goods Administration (TGA)** – Safety information: <http://www.tga.gov.au/safety-information>
- Alemania: **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)**: http://www.bfarm.de/EN/Home/home_node.html
- Francia: **Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM)** – Médicaments: <http://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Medicaments>
- Italia: **Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)** – Sicurezza: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-sicurezza-dei-farmaci>
- España: **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)** – Medicamentos de uso humano: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/portada/home.htm>

Además, en casos específicos se incluyeron otras fuentes, como las siguientes:

- World Health Organization: **WHO Pharmaceuticals Newsletter**: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>
- Países Bajos: **Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb**: <http://www.lareb.nl/Home>
- Brasil: **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**: <http://portal.anvisa.gov.br>
- Chile: **Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED)**: <http://www.ispch.cl/anamed>
- México: **Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)**: <http://www.cofepris.gob.mx/Paginas/Inicio.aspx>
- Cuba: **Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)**: <http://www.cecmecmed.cu/base-legal/farmacovigilancia>

- Cataluña, España: **Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya:** <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/boletin-de-farmacovigilancia-de-cataluna/index.html>

En el caso de las vacunas, se evaluaron además las fuentes:

- Ministerio de Salud de la Nación: <http://www.msal.gob.ar/>
- Organización Panamericana de la Salud (OPS): <http://www.paho.org/arg/>
- Organización Mundial de la Salud (OMS): <http://www.who.int/es/>
- Reporte Epidemiológico de Córdoba: <http://www.reporteepidemiologico.com/>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): <https://www.cdc.gov/>
- http://www.who.int/vaccine_safety/en/
- <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/current-vis.html>
- <https://www.cdc.gov/vaccines/news/news-pubs/index.html>
- <https://www.cdc.gov/vaccines/news/newsltrs/imwrks/index.html>
- <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/index-eng.php?cat=3>
- <http://www.immunize.org/>
- <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation>
- <http://www.healthmap.org/promed/?p=35574>

Y también se incluyeron novedades nacionales, según información enviada mediante expediente al Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT, y a partir de acciones de Farmacovigilancia generadas desde el Departamento.

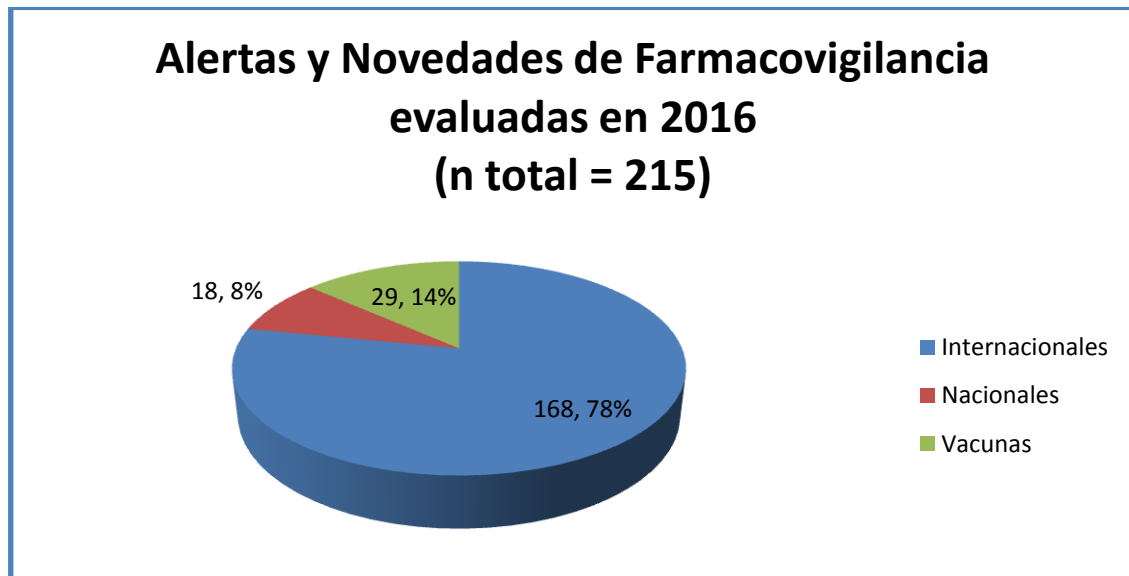
Alertas y novedades evaluadas

Durante el año 2016 se evaluaron (*Gráfico N° 26*):

- Alertas y novedades internacionales: 168.
- Alertas y novedades nacionales: 18.
- Alertas y novedades de vacunas: 29.
- **Total de alertas y novedades evaluadas: 215.**

Estas alertas y novedades fueron incorporadas a la base correspondiente del Departamento.

Gráfico N° 26. Alertas y Novedades de Farmacovigilancia evaluadas en el año 2016.



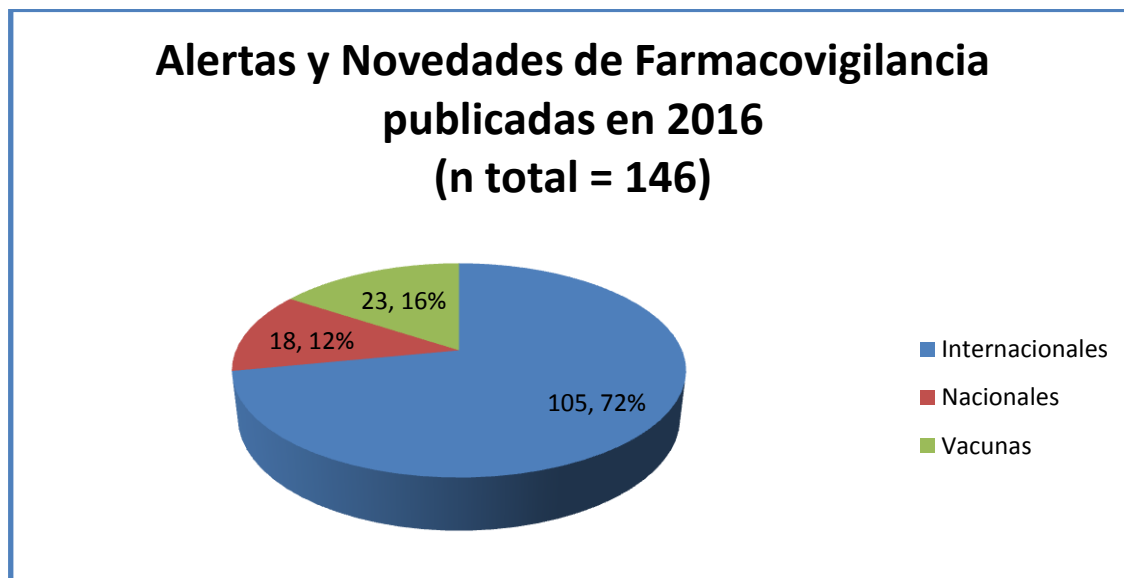
Alertas y novedades publicadas

Durante el año 2016 se elaboraron boletines mensuales de Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos.

Estos boletines incluyeron (*Gráfico N° 27*):

- Boletines mensuales: 12.
- Alertas y novedades internacionales publicadas: 105.
- Alertas y novedades nacionales publicadas: 18.
- Alertas y novedades de vacunas publicadas: 23.
- **Total de alertas y novedades publicadas: 146.**

Gráfico N° 27. Alertas y Novedades de Farmacovigilancia publicadas en el año 2016, en los 12 boletines mensuales (enero a diciembre 2016).



A su vez, las Alertas y Novedades de Farmacovigilancia publicados en el año 2016 incluyeron los siguientes grupos farmacológicos/terapéuticos y fármacos/vacunas:

Tabla 19. Grupos Farmacológicos farmacológicos/terapéuticos y fármacos/vacunas.

Grupo farmacológico / terapéutico	Fármaco / vacuna
Antineoplásicos	Inhibidores de Tirosina Kinasa BCR-ABL. Aflibercept, Capecitabina, Cisplatino, Cobimetinib, Erlotinib, Ibrutinib, Imatinib, Ipilimumab, Nilotinib, Pertuzumab, Trabectedina, Vemurafenib, Vismodegib
Inmunosupresores / Inmunomoduladores	Dimetilfumarato, Fingolimod, Interferón beta 1-A, Lenalidomida, Micofenolato mofetil, Micofenolato de sodio, Metotrexato, Natalizumab, Talidomida
Inhibidores del TNF- α	Inhibidores del TNF- α . Etanercept
Antivirales	Antivirales de acción directa. Antivirales para el tratamiento del HIV. Dasabuvir, Fosamprenavir, Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Simeprevir, Sofosbuvir
Antibióticos	Fluoroquinolonas. Piperacilina,

		Tazobactam
Antimicóticos		Fluconazol, Ketoconazol
Tratamiento antidiabético	Inhibidores del Cotransportador Na-Glucosa tipo 2 (SGLT2)	Canagliflozina, Dapagliflozina, Empagliflozina
	Inhibidores de Dipeptidil Peptidasa-4 (DPP-4)	Saxagliptina
	Biguanidas	Metformina
	Sulfonilureas	Gliclazida
	Tiazolidinedionas	Pioglitazona
Fármacos del Sistema Renina-Angiotensina		Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARAII), Espironolactona, Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)
Antihipertensivos para la hipertensión pulmonar		Riociguat
Hipolipemiantes		Estatinas
Antiisquémicos		Trimetazidina
Anticoagulantes orales		Warfarina
Hemostáticos		Eltrombopag, Fibrinógeno, Trombina
AINEs		Celecoxib, Etoricoxib, Ketoprofeno
Antigotosos		Colchicina, Febuxostat
Opioides		Codeína
Antidepresivos		
Antipsicóticos		Antipsicóticos atípicos. Aripiprazol, Olanzapina
Anticonvulsivantes		Gabapentina, Valproato y derivados
Anticolinesterásicos		Galantamina
Simpaticomiméticos		Pseudoefedrina
Mucolíticos		Ambroxol, Bromhexina
Tratamiento de la EPOC		Corticoides inhalados
Terapia antitabáquica		Bupropion, Vareniclina
Anticonceptivos hormonales / Anticonceptivos de emergencia / Terapia hormonal sustitutiva		Anticonceptivos hormonales. Anticonceptivos de emergencia. Estrógenos, Progestágenos. Dienogest, Etinilestradiol, Etonogestrel, Levonorgestrel
Antiestrógenos		Fulvestrant
Análogos de GNRH		Acetato de Leuprolida (Leuprorelina)
Antiosteoporóticos		Bifosfonatos. Denosumab
Antiespasmódicos urinarios		Oxibutinina
Antihistamínicos		Hidroxicina
Retinoides		Retinoides. Acitretina, Isotretinoína
Tratamiento de la rosácea		Brimonidina
Antidiarreicos		Loperamida
Antilitogénicos, litolíticos		Ác. Ursodesoxicólico
Antioxidantes		Ác. α -lipoico (Ác. Tióctico)

Anestésicos generales y sedantes	
Anestésicos tópicos	Lidocaína
Antisépticos	Clorhexidina
Vacunas	Vacuna contra el HPV
	Vacuna contra el Dengue
	Vacuna contra la Tos Convulsa
	Vacuna Antigripal
	Vacuna contra la Fiebre Amarilla
	Vacuna Antipoliomielítica
	Vacuna contra el Sarampión, la Parotiditis y la Rubéola
Vacunas Antirrábicas	

Además, las Alertas y Novedades de Farmacovigilancia publicados en el año 2016 incluyeron las siguientes interacciones farmacológicas:

- Apomorfina + Domperidona
- Miconazol + Warfarina
- Antagonistas de la vitamina K + Antivirales de acción directa para el tratamiento de la Hepatitis C
- Levetiracetam + Metotrexato
- Cobicistat + Corticosteroides metabolizados primariamente por CYP3A
- Fenilefrina + Paracetamol (Acetaminofeno)

Y durante el año 2016 se iniciaron las siguientes modificaciones de prospectos generadas desde el Departamento de Farmacovigilancia con la información de Alertas y Novedades:

- Ambroxol y Bromhexina
- Estatinas
- Dimetilfumarato
- Ác. Ursodesoxicólico
- Vacuna contra el HPV - Gardasil®

Índice de Tablas

Tabla N° 1 Notificaciones según Provincia y Región (N:4831)	5
Tabla N° 2. Primeros 10 IFAs en orden de frecuencia (N=8154)	7
Tabla N° 3 Notificaciones según Causalidad y Seriedad (N=8154)	10
Tabla N° 4. Notificaciones según Provincia y Efector Periférico / Referentes Federales (N=461)	14
Tabla N° 5. Primeros 10 IFAs en orden de frecuencia de las notificaciones provenientes de Efectores Periféricos y Referentes Federales (N=440)	16
Tabla N° 6. Notificaciones según Causalidad y Seriedad de Efectores Periféricos y Referentes Federales (N=461)	17
Tabla N° 7. Notificaciones según Laboratorio (N=9947)	18
Tabla N° 8. Notificaciones según Causalidad y Seriedad Provenientes de TARC (N=9947)	20
Tabla N° 9. Notificaciones de ESAVIs relacionados serios (n=331)	24
Tabla N° 10. : Distribución por género y edad fértil (para el caso de las mujeres) de pacientes con talidomida durante el año 2016 para TARC 1	28
Tabla N° 11. Distribución por género y edad fértil (para el caso de las mujeres) de pacientes con talidomida durante el año 2016 para TARC 2	28
Tabla N° 12. Distribución por patologías de pacientes con talidomida durante el año 2016 para TARC 1	29
Tabla N° 13. Distribución por patologías de pacientes con talidomida durante el año 2016 para TARC 2	29
Tabla N° 14. Resumen de las notificaciones de reacciones adversas de lenalidomida recibidas en el año 2016	31
Tabla N° 15. Resumen de las notificaciones de reacciones adversas de isotretinoína recibidas en el año 2016	31
Tabla N° 16. Especialidades medicinales comercializadas en Argentina que contienen clozapina como ingrediente farmacéutico activo	32
Tabla N° 17. Tipo de alerta hematológica (de reacciones adversas de leucopenia y neutropenia) en los reportes iniciales	33
Tabla N° 18. Categorías de Errores de Medicación	36

Índice de Gráficos

Gráfico N° 1. Distribución de las Notificaciones por Edades Decenales (N=10597).....	3
Gráfico N° 2. Distribución de las Notificaciones por Edad y Sexo (N=10597).....	4
Gráfico N° 3. Distribución por ATC al SNFVG (N=10597).....	6
Gráfico N° 4. Distribución de las Notificaciones según.....	8
Gráfico N° 5 . Distribución de las Notificaciones por	9
Gráfico N° 6. Distribución de las notificaciones por edades decenales provenientes de Efectores Periféricos y Referentes Federales (N= 461)	13
Gráfico N° 7. Distribución de las notificaciones por edad y sexo provenientes de Efectores Periféricos y Federales (N=461)	14
Gráfico N° 8. Distribución de las Notificaciones según Clasificación Sistema Órgano Clase (SOC) provenientes de Efectores Periféricos y Referentes Federales (N=461)	16
Gráfico N° 9. Distribución de las Notificaciones por Edades Decenales y Sexo provenientes de TARC (N:9947)	19
Gráfico N° 10. Numero de notificaciones de ESAVI por mes (n=484)	21
Gráfico N° 11. Notificadores al SNFV 2016 (n=484)	22
Gráfico 12. ESAVI notificados según vacuna (n=484).....	22
Gráfico N° 13. Notificaciones según SOC.....	23
Gráfico 14. Notificaciones de ESAVI según imputación (n =484)	23
Gráfico N° 15. Notificación de ESAVI según seriedad (n=484)	24
Gráfico N° 16. ESAVI relacionados serios según tipo de vacuna (n=35.....	25
Gráfico N° 17. ESAVI relacionados serios según SOC (n=35).....	25
Gráfico N° 18. Distribución por género y capacidad de gestación (para el caso de las mujeres) de pacientes con lenalidomida por semestre del año 2016	30
Gráfico N° 19. Distribución por patologías de pacientes con lenalidomida por semestre del año 2016.....	30
Gráfico N° 20. Frecuencia de Tipo de Error de Medicación	35
Gráfico N° 21. Etapa en la que se produjo el Error de Medicación.....	35
Gráfico N° 22. Categoría de Error de Medicación - Según Tabla N° 17	36
Gráfico N° 23. Frecuencia de Error de Medicación por Tipo de Notificador.....	37
Gráfico N° 24. Distribución porcentual de incumplimientos hallados según área fiscalizada dentro del Sistema de Farmacovigilancia del TARC	40
Gráfico N° 25. Cantidad de IPAS evaluados en el periodo 2008-2016.....	44

Integrantes del Departamento de Farmacovigilancia

Dra. Rosa María Papale, Jefa del Departamento de Farmacovigilancia.
Farm. Viviana G. Bologna, Jefa del Servicio de Información de Medicamentos.
Farm. María Beatriz Cardoso, Jefa del Servicio de Seguridad y Eficacia de Medicamentos.
Dra. Silvia Bentancourt, Evaluadora Vacunas.
Farm. Paola Mariani, Inspecciones de BPFVG, Errores de Medicación.
Farm. Claudia Santucci, FVG Intensiva, PGR y otros seguimientos especiales.
Farm. Mara Vallorani, Desvíos y Problemas de Calidad.
Farm. Andrés Brandolini, Inspecciones de BPFVG.
Farm. Romina Heredia, Farmacovigilancia Internacional, Bases de datos.
Dra. Tamara Brodsky, Evaluadora de IPAS y RAM
Dra. María Dieguez, Evaluadora RAM, IPAS
Dr. José Ignacio Carranza, Evaluador Vacunas, IPAS y RAM
Dra. Florencia Gil Aguer, Evaluadora RAM e IPAS
Dra. M. Cecilia Martín, Evaluadora RAM, Novedades y Alertas.
Dra. Florencia Gine, Residente de 2do. año
Ma. Laura García Marmorato, Asistente administrativa
Cintia Sánchez, Asistente administrativa
Cecilia Cadenas, Asistente administrativa
Marcela Mendez, Asistente administrativa

Departamento de Farmacovigilancia
Administración Nacional de Medicamentos
Alimentos y Tecnología Médica

Avenida de Mayo 869 piso 11
C1084AAD - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
Tel. (+54-11) 4340-0866
snfvg@anmat.gov.ar
www.anmat.gov.ar

