



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-95922930- APN-DFYGR#ANMAT

VISTO el Expediente N° EX-2021-95922930- APN-DFYGR#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y;

CONSIDERANDO:

Que se inician las presentes actuaciones a raíz de que personal de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (DFYGR) del INAME, según acta OI N° 2021/573-INAME-128, documento que se encuentra embebido mediante IF-2021-95929680-APN-DFYGR#ANMAT se constituyó en la sede de la firma ECZANE PHARMA SOCIEDAD ANÓNIMA (S.A.) (CUIT N° 30-71135561-4) sita en la calle Laprida N° 43, Avellaneda, provincia de Buenos Aires, a fin de realizar una inspección de fiscalización de “Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos (BPF)”, Disposición ANMAT 3602/18 y Disposición ANMAT N° 7298/19 “Directrices para el análisis de riesgo y clasificación de deficiencias de Buenas Prácticas de Fabricación”.

Que la firma ECZANE PHARMA S.A. se encuentra habilitada ante esta Administración Nacional como “Elaborador de especialidades medicinales en las formas farmacéuticas de comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas duras, con acondicionamiento primario en blíster y frascos y secundario, exclusivamente con principios activos citostáticos y hormonales antineoplásicos, sito en la calle Laprida N° 43, Avellaneda, provincia de Buenos Aires. Elaborador de especialidades medicinales en las formas farmacéuticas de comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas duras, con acondicionamiento primario en blisters y frascos y secundario, sin principios activos citostáticos, ni hormonales, ni betalactámicos. Importador y exportador de especialidades medicinales, sito en la calle Dean Funes N° 353, Avellaneda, provincia de Buenos Aires. Ambas instalaciones funcionan de manera conjunta (Nueva Estructura)” Disposición ANMAT N° DI-2019-5982- ANMAT-MSyDS.

Que la Dirección Técnica de la firma se encuentra a cargo del farmacéutico José Luis Cambiaso MN N° 10559 DNI N° 14.263.106, designado por Disposición ANMAT N° 6073/08.

Que en el marco de la inspección aludida se detectaron incumplimientos a Ley N° 16463, y a las normas de Buenas Prácticas de Fiscalización, Disposición ANMAT N° 3602/2018 Item 1.1, 1.3, 1.4 (i), 1.4 ix, 1.4 (viii), 1.4 xiv, 1.5, 1.8 (i), 1.8 (ii), 1.8 (v), 1.8 vii, 2.7 (i), 2.8 (i), 2.9 (x), 2.9 (xi), 2.9 (xii), 2.9 (xiii), 4.8, 4.15, 4.29 m), 5.70, 5.72, 6.18, 6.33, 8.9, 8.12, 8.13, 8.15, 8.16, Capítulo 10 Glosario Parte A Ítem 1.4, 5.1 Anexo 8.

Que en consecuencia, la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (DFYGR) sugirió la prohibición de comercialización y uso en todo el Territorio de la República Argentina y el retiro de mercado de la especialidad medicinal rotulada como: Dasatixane/Dasatinib: Lote DD0003A (20mg) Vto. 05/2022, Lote DD0003B (50mg) Vto. 05/2022, Lote DD0003C (70mg) Vto. 05/2022 y, Lote DD0003D (100mg) Vto.05/2022, ordenando el retiro del mercado, al tiempo que sugirió instruir sumario tanto a la firma como al director técnico.

Que por Disposición ANMAT N° Di-2021-9148-APN-ANMAT#MS se prohibió el uso, comercialización y distribución en todo el territorio nacional de las especialidades medicinales arriba indicadas, medida publicada en el Boletín Oficial N° 34.814 de fecha 13 de diciembre de 2021 y por el artículo 2° se ordenó el recupero del mercado de todas las unidades de la especialidad medicinal indicada, medida notificada al interesado por TAD conforme surge del IF-2021-121488605-APN-DGA#ANMAT.

Que con relación al sumario sugerido por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos a la firma ECZANE PHARMA S.A. y a su director técnico y conforme surge del dictamen IF-2021-117574956-APN-CS#ANMAT se requirió al INAME en forma previa amplíe el informe IF-2021-95929680-APN-DFYGR# ANMAT detallando las presuntas faltas cometidas y su encuadre normativo con el objeto de sustanciar el procedimiento sumarial sugerido.

Que en virtud de lo indicado el organismo técnico actuante por IF-2022-07787883-APN-DFYGR#ANMAT amplía el informe aludido indicando que conforme surge del acta OI N° 2021/573-INAME-128 documento embebido en el IF-2021-95929680-APNDFYGR#ANMAT se documentan las observaciones halladas a la Disposición ANMAT N° 3602/2018 con respecto a los lotes implicados en el retiro del mercado del producto Dasatixane / Dasatinib.

Que al respecto la dirección interviniente indicó que en el marco de la inspección la firma exhibió el procedimiento PG 800.33/10.4 “Reprocesos, Retrabajos y Reacondicionado” en el cual se expresaba que “Los reprocesos y retrabajos son aprobados por el Director Técnico y Garantía de Calidad. Establece que se prohíbe la ejecución de actividades de reproceso o retrabajo de lotes en casos que la estabilidad de la formulación o el producto se vean en riesgo o afectadas. El reproceso o retrabajo sólo está permitido en las formas farmacéuticas sólidas. Establece como máximo la ejecución de un sólo reproceso o retrabajo sobre un lote determinado. En caso de requerir tareas adicionales deben ser estrictamente evaluadas”. En el ejemplo exhibido durante la inspección se observó que se realizaron dos reprocesos sobre la mezcla madre del lote DD0003. Este proceder de la empresa es reiteración según lo expresado en un acta anterior de BPF , OI N° 2018/3079-INAME-386. Disposición ANMAT N° 3602/2018 Ítem 1.8 (v) Parte A.

Que , asimismo, se solicitó el registro de Reproceso de Dasatixane lote DD0003. El reporte se encuentra asociado al RFE 007-20 y Desvío DES 12-20. El Reporte de RFE 007-20 iniciado el 28/05/2020: En la fecha 28/05/2020 se obtuvieron OOS por no cumplir la especificación de valoración en los núcleos de los cuatro lotes de Dasatixane / Dasatinib de 20mg DD0003A, 50mg DD0003B, 70 mg DD0003C y 100 mg DD0003D, comprimidos recubiertos. El criterio de aceptación de la valoración es 95.0% – 105.0%. En los cuatro lotes analizados se obtuvieron OOS (siglas en ingles que significan “fuera de especificación”) por debajo del límite inferior 95%.

Que de la investigación de OOS se repitió el análisis de la muestra solo del lote DD0003A. No se investigó la causa raíz o posibles causas del resultado fuera de especificación de los cuatro lotes de los núcleos.

Que se decidió realizar un reproceso (RPC 003/20) generando una “mezcla madre lote DD0003” para su fraccionamiento en las distintas dosificaciones. Este reproceso fue analizado el día 16/06/2020 en sus etapas inicio, medio y final, obteniendo un resultado promedio 107.1% para la mezcla madre (criterio de aceptación 95.0% – 105.0%). Por segunda vez se obtienen resultados fuera de especificación.

Que al informar estos resultados Producción realizó un nuevo remezclado al lote DD0003, luego las muestras fueron analizadas por otro analista obteniendo el tercer resultado fuera de especificación 106.7%. El Jefe de Control de Calidad dictaminó “cumple” con el resultado del re-análisis el día 18/06/2020.

Que asimismo, el sistema de calidad de la empresa confirmó tras seis muestras realizadas para el reproceso que el resultado del ensayo de valoración se encontraba por encima del límite de aceptación. Para el informe final de OOS se tuvo en cuenta el resultado del último proceso 106.7% SVD y se decidió en conjunto entre Dirección de Producción, Calidad y Técnica que la etapa de compresión del lote mencionado de realizar a un peso teórico 3% menor al declarado por especificación para cada dosis.

Que con relación al Reporte de Desvío DES 012-20 iniciado el 01/06/2020: Se originó la desviación por la falta de dictamen aprobado del sector de Control de calidad, explicado en el informe final del OOS.

Que el sector de producción programó la compresión de la mezcla del lote Dasatixane lote DD0003 (proveniente de la mezcla madre), sin el dictamen aprobado del sector de Control de calidad, bajo la aprobación de la Dirección de Operaciones. Al no esperar el dictamen de Control de calidad producción definió comprimir a un “peso arbitrario”. La investigación de DES-012-20 se fundamentó en necesidades comerciales.

Que la causa raíz asignada fue incumplimiento al flujo de elaboraciones y falta de dictamen de calidad para la compresión de la mezcla. No se investigó las causas o posibles causas del producto no conforme. El reporte fue cerrado el 02/06/2020.

Que con relación al Reporte de Reproceso RPC 003-20: aprobado por Director Técnico y jefe de garantía de calidad el 29/05/2020. El producto reprocesado era Dasatixane lote DD0003. El vencimiento del reprocesado no quedó documentada. Disposición ANMAT N° 3602/2018 Ítem 4.8 Parte A.

Que al respecto, se documentó que la adición del activo era de 150 mg y lo que correspondía según la Orden de Producción de Reproceso era de 150g. No posee salvado el error en RPC 003-20. También se documentó que no se encuentra afectada la estabilidad del producto. El resultado obtenido fue 106.7% SVD. Respecto de la Orden de Producción de Reproceso: Como parte de reproceso el 13 de junio del 2020 se molieron los núcleos de los lotes DD0003A, DD0003B, DD0003C y DD0003D, se agregó 150 gramos de activo, número de análisis 2574 y se mezcló. Con el resultado fuera de especificación de la valoración de mezcla madre reprocesada, 107.1%, del reporte de RFE-003 se documenta que se hizo un nuevo re-mezclado. Luego de reprocesar el segundo mezclado y del análisis de la valoración fue de 106.7% SVD (criterio de aceptación 95.0% – 105.0%), continuó con el proceso hacia la compresión. En la sección del batch record de cada núcleo se verifica que se han modificado los límites superior e inferior de peso promedio en la segunda compresión respecto a la primera vez.

Que, asimismo, se revisaron los certificados de análisis de cada lote de producto terminado. Algunos controles farmacotécnicos fueron realizados solamente como controles de proceso en producción y no se realizaron el laboratorio de control de calidad justificado por el DES 006-20 (falta de disponibilidad de personal debido a la

cuarentena por Covid-19), asimismo se realizaron los controles de peso promedio, valoración y test de disolución, los que cumplieron especificaciones según técnica de análisis.

Que se verificó que en el Plan Maestro de Estabilidades aportado no se ha puesto en estudio de estabilidad los productos reprocesados. En el reproceso se permite si se cumplen las especificaciones y si se hace tras una evaluación de riesgos involucrados. Las decisiones deben garantizar que las medidas de minimización de riesgos apropiados se adopten en un momento adecuado durante las investigaciones. La Dirección tiene la responsabilidad última de asegurar que se cuenta con un Sistema de Calidad Farmacéutico efectivo, y que los roles, responsabilidades están implantados en toda la organización. Se reitera de OI N° 2018/3079-INAME-386 deficiente manejo en el reproceso/retrabajo de productos.

Que finalmente, se verifica que se trata de un RETRABAJO y no de un reproceso como se documentó en RPC 003-20 al no contar con el proceso de fabricación validado para el producto Dasatixane/ Dasatinib, de las diferentes potencias, comprimidos recubiertos. El retrabajo es una ocurrencia inesperada y no se encuentra preautorizado. Disposición ANMAT N° 3602/2018 Ítem 1.1, 1.3, 1.4 (i), 1.4 ix, 1.4 (viii), 1.4 xiv, 1.5, 1.8 (i), 1.8 (ii), 1.8 (v), 1.8 vii, 2.7 (i), 2.8 (i), 2.9 (xi), 2.9 (x), 2.9 (xii), 2.9 (xiii), 4.8, 4.15, 4.29 m), 5.70, 5.72, 6.18, 6.33, 8.9, 8.12, 8.13, 8.15, 8.16, Capítulo 10 Glosario Parte A e Ítem 1.4, 5.1 Anexo 8.

Que desde el punto de vista procedimental cabe opinar que resulta competente esta Administración Nacional en virtud de las atribuciones conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y que las mismas se encuentran sustentadas en el inciso n) y ñ) del artículo 8° de la citada norma.

Que la la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (DFYGR) del INAME y la Coordinación de Sumarios han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Instrúyase sumario sanitario a la firma ECZANE PHARMA S.A. (CUIT N° 30-69773615-4), con domicilio en la calle Laprida N° 43, Avellaneda, provincia de Buenos Aires, por la presunta infracción a la Disposición ANMAT N° 3602/2018 Parte A Ítem 1.1, 1.3, 1.4 (i), 1.4 ix, 1.4 (viii), 1.4 xiv, 1.5, 1.8 (i), 1.8 (ii), 1.8 (v), 1.8 vii, 2.7 (i), 2.8 (i), 2.9 (x), 2.9 (xi), 2.9 (xii), 2.9 (xiii), 4.8, 4.15, 4.29 m), 5.70, 5.72, 6.18, 6.33, 8.9, 8.12, 8.13, 8.15, 8.16 e ítem 1.4, 5.1 Anexo 8.

ARTÍCULO 2°.- Instrúyase sumario sanitario al Director técnico de la firma ECZANE PHARMA S.A., Farm. José Luis Cambiaso MN N° 10559 - DNI N° 14.263.106, con domicilio en la calle Laprida N° 43, Avellaneda, provincia de Buenos Aires, por la presunta infracción a la Disposición ANMAT N° 3602/2018 Parte A Ítem 1.1, 1.3, 1.4 (i), 1.4 ix, 1.4 (viii), 1.4 xiv, 1.5, 1.8 (i), 1.8 (ii), 1.8 (v), 1.8 vii, 2.7 (i), 2.8 (i), 2.9 (x), 2.9 (xi), 2.9 (xii), 2.9 (xiii), 4.8, 4.15, 4.29 m), 5.70, 5.72, 6.18, 6.33, 8.9, 8.12, 8.13, 8.15, 8.16 e ítem 1.4, 5.1 Anexo 8.

ARTÍCULO 3°.- Regístrese. Comuníquese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Comuníquese a la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (DFYGR) del INAME. Dése a la Coordinación de Sumarios a sus efectos.

Expediente EX-2021-95922930- APN-DFYGR#ANMAT

mm