



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-66294046- -APN-DFYGR#ANMAT

VISTO el EX-2019-66294046- -APN-DFYGR#ANMAT del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que por los actuados citados en el Visto la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo informa que mediante el reporte del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, provincia de Córdoba, se comunica el desvío de calidad del producto SOLUCION CLORHIDRATO DE ADRENALINA AL 1 % (ADRENALINA) SOLUCIÓN INYECTABLE 1mg/ml - LOTE 20482 VTO. 11/2019- certificado n° 37158, de LABORATORIOS RAMALLO S.A., según el cual se detalla que el desvío observado correspondía a ampollas de adrenalina que a su apertura y extracción se observaba una solución color amarillada, no correspondiendo al aspecto que se detalla en prospecto.

Que por tal motivo, los días 11 y 12 del mes de junio de 2019, se diligenció una inspección por OI N° 2019/1503-INAME-205 para “FISCALIZACION DE PRODUCTO, no programada, sospecha de incumplimiento”.

Que a partir del acta de inspección realizada con dos fiscalizadores del Departamento de Química y Física y una inspectora de Buenas Prácticas de Fabricación y Control (BPFyC) del Departamento de Inspectoría dependientes de esa Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo, se generaron dos informes técnicos.

Que el informe técnico del Departamento de Química y Física indica que se han analizado las contramuestras como así también los registros de lotes de tres lotes del producto, a saber: el lote denunciado, Lote 20482; un lote anterior, 20460 vto. 09/2019; y un lote posterior, 20508 vto. 04/2020.

Que del análisis de documentación de los registros de lote, surge que no se consideran válidos los ensayos realizados de valoración de adrenalina que han sido aceptados por el laboratorio para dar liberación de los lotes denunciados; asimismo no se observa que se hayan detectado estos desvíos por parte de garantía de calidad.

Que con respecto al Control de calidad el Departamento de Química y Física señala lo siguiente: “Aspecto: Especificación: solución límpida, transparente y sin partículas. Resultados: Lote 20460: Solución turbia

color amarillada, sin partículas visibles. Lote 20482: Solución amarillenta, sin partículas visibles. Lote 20508: Solución levemente amarillenta, sin partículas visibles. El laboratorio no especifica el color de la solución, teniendo en cuenta las especificaciones de rotulado indicadas en Farmacopea Argentina 7°Ed.", agregando que: "Se observa que eliminaron la especificación "incolora" de la versión anterior del método de control."

Que el aludido departamento indica que además se le realiza ensayo de color y transparencia que según la especificación no debe tener color rosado ni debe contener precipitado; en caso de coloración amarillenta en la solución muestra, la absorbancia de la solución muestra no debe ser mayor que la de la solución estándar; Absorbancia de la solución estándar: 0,150.

Que en tal sentido se obtuvieron los siguientes resultados: Lote 20460: Solución turbia color amarillada. Absorbancia 0,299 No cumple especificación.

Lote 20482: Solución amarillenta. Absorbancia 0,093 Cumple. Lote 20508: Solución levemente amarillenta. Absorbancia 0,036 Cumple.

Que con relación a la Valoración el mencionado departamento indica que no utilizan el mismo volumen de inyección según lo indicado en farmacopea; utilizan columnas que no se encuentren dentro de la especificación del método de control; refieren los inspectores que durante la inspección se cambiaron 3 columnas hasta utilizar la adecuada.

Que se observa que no se realiza adecuadamente la pesada del estándar considerando la sal (dando un error en la concentración final) ni la pesada mínima de la balanza analítica, lo cual conlleva a errores en el cálculo de la cantidad real que posee la muestra.

Que durante la inspección se observa que el equipo a utilizar se encuentra fuera de calibración, sin etiqueta de fuera de uso; se utiliza otro equipo que cuenta con la calibración vigente para los ensayos descriptos.

Que con relación a la Estabilidad se observa que no se ha realizado el ensayo de color y transparencia en todos los intervalos, siendo de importancia por ser indicativos de estabilidad; asimismo no se ha establecido un protocolo de estabilidad, tabla resumen ni conclusión final.

Que de todo lo expuesto, el Departamento de Química y Física indica que se incumplen los Ítems 1.9iii, 2.8ii, 2.8vii, 6.16 Parte A Disposición ANMAT N° 3602/18 y 3827/18; Ítem 1.9 vi Parte A Disposición ANMAT N° 3602/18 y 3827/18; Ítems 1.9 iv, 2.8v, 2.10, 6.6, 6.9 Parte A, ítem 5.1 Anexo 5 Disposición ANMAT N° 3602/18 y 3827/18; Ítems 6.29, 6.30, 6.35, 6.36 Parte A Disposición ANMAT N° 3602/18 y 3827/18.

Que el Departamento de Inspectoría informa que los tres lotes evaluados presentaron diferencias significativas en lo referente a todo el proceso productivo, lo que evidencia la ausencia de un registro maestro de lote y de la validación del proceso productivo; y que se observa en particular lo siguiente: no se respeta el tamaño de lote, (al decir de la responsable de Garantía de Calidad está sujeto a la demanda del mercado); cambio de equipos críticos y uso no racional de los mismos (reactores de 1000 litros para elaborar un lote de 55 litros, reactor de 150 litros para elaborar 140 litros, tanque intermediario de 300 litros y tanque de filtrado final 20 litros y 50 litros) además del cambio en la autoclave por no funcionamiento de la línea; cambios críticos del proceso (diferentes tiempos de burbujeo con nitrógeno; utilización de solución de ácido clorhídrico de diferentes concentraciones sin control de pH final); sin control de cambios ni desvíos asociados para ningunos de los lotes evaluados descriptos. Por otra parte el reactor de 1000 litros no es teflonado y el interior se observó con presencia de óxido. Para el caso del lote 20508, se justificó el bajo rendimiento porque el proveedor de ampollas "no entregó la cantidad solicitada", lo que evidencia la falta de planificación, fallas en el control de stock y del suministro de materiales. En el método de elaboración no se indican las características del reactor ni el recipiente de filtrado final a utilizar.

Que de todo lo expuesto el Departamento de Inspectoría indica que se incumplen los Ítems 1.8 iv, 1.8 vi,

2.7, 4.8, 4.9, 4.18 a), g), 4.20 f), 4.20 h), 5.3, 5.12, 5.15, 5.21 a) vii Parte A e Ítems 11, 12 Anexo 1, Ítem 6 Anexo 5 Disposición ANMAT N° 3602/18 y 3827/18; Ítem 3.2 Parte A Disposición ANMAT N° 3602/18 y 3827/18; Ítems 2.8v, 6.6, Parte A, ítem 5.1 Anexo 5 Disposición ANMAT N° 3602/18 y 3827/18; Ítems 5.28, 5.35 Parte A Disposición ANMAT N° 3602/18 y 3827/18.

Que la Disposición ANMAT N° 2372/08, aprobó la “Clasificación de Deficiencias de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación” como Anexo II, adoptando un criterio basado en el riesgo involucrado teniendo en cuenta la naturaleza y el alcance de deficiencia advertida.

Que en virtud de los incumplimientos detectados a las Buenas Prácticas de Fabricación aprobadas por Disposición ANMAT N° 3602/18 y 3827/18, con relación a los lotes enunciados, la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo considera que se encuentran relacionados con las siguientes medidas de prevención establecidas en la Disposición ANMAT N° 2372/08, Anexo II, a saber: Desviaciones no documentadas durante las elaboraciones. (Inhibición Línea/Área/Lote y Retiro del Mercado). Desviaciones no aprobadas por Garantía de Calidad y/o Dirección Técnica. (Inhibición Línea/Área/Lote y Retiro del Mercado). Falta de monitoreo microbiológico y ambientales cada operación aséptica.(Inhibición Línea/Área/Lote). Cambios en las operaciones críticas (comparados con los documentos de producción maestra) no aprobados por Garantía de Calidad y Dirección Técnica, o no documentados. (inhibición Línea/Área/Lote). El equipamiento para producción es de características no sanitarias (material poroso, de difícil limpieza, liberador de partículas, etc.). (inhibición Línea/Área/Lote). Instalaciones o equipos no mantenidos para minimizar contaminación/generación de partículas. (inhibición Línea/Área/Lote).

Que continúa informando que en el Acta se indicó a la empresa que no podrán elaborar lotes del producto SOLUCION CLORHIDRATO DE ADRENALINA AL 1 % (ADRENALINA), SOLUCIÓN INYECTABLE 1mg/ml hasta realizar la evaluación/investigación y presentar ante el INAME las acciones correctivas a implementar, a fin de subsanar todas las no conformidades.

Que por todo lo antes enunciado la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo, avalando la medida propuesta por ambos Departamentos en sus informes, aconseja realizar el retiro del mercado de los lotes del producto SOLUCION CLORHIDRATO DE ADRENALINA AL 1 % (ADRENALINA), SOLUCIÓN INYECTABLE 1mg/ml - LOTE 20482 vto. 11/2019, LOTE 20460 vto. 09/2019 y LOTE 20508 vto. 04/2020.

Que desde el punto de vista procedimental, lo actuado por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo se enmarca dentro de las atribuciones conferidas a la ANMAT por el artículo 10° inciso q) del Decreto N° 1490/92.

Que respecto de la medida aconsejada, resulta competente esta Administración Nacional en virtud de las atribuciones conferidas por los incisos n) y ñ) del artículo 8° del Decreto N° 1490/92.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección General de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud 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°.- Ordénase a la firma LABORATORIOS RAMALLO S.A. el retiro del mercado de los lotes del producto SOLUCION CLORHIDRATO DE ADRENALINA AL 1 % (ADRENALINA), SOLUCIÓN INYECTABLE 1mg/ml - LOTE 20482 vto. 11/2019, LOTE 20460 vto. 09/2019 y LOTE 20508 vto. 04/2020, certificado n° 37158, debiendo cumplir con los procedimientos establecidos en la Disposición ANMAT N° 1402/08.

ARTÍCULO 2°.- Regístrese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Comuníquese a las autoridades sanitarias provinciales y a la del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Comuníquese a la Dirección de Relaciones Institucionales y Regulación Publicitaria y al Instituto Nacional de Medicamentos. Cumplido, archívese.

EX-2019-66294046- -APN-DFYGR#ANMAT