



ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

Disposición 337-E/2018

Ciudad de Buenos Aires, 15/01/2018

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-25-18-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y ;

CONSIDERANDO:

Que se inician las actuaciones referidas en el VISTO por las cuales el Servicio de Especialidades Medicinales del Departamento de Inspectoría del Instituto Nacional de Medicamentos (en adelante INAME) hizo saber a esta Administración Nacional mediante informe obrante a fojas 1/12 todo lo actuado con relación a la firma LEMAX LABORATORIOS SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA, habilitada mediante Disposición ANMAT N° 1800/11 como ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES BAJO LA FORMA FARMACÉUTICAS DE LÍQUIDOS NO ESTERILES SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES, NI BIOLÓGICOS Y SOLUCIONES PARA NEBULIZAR, con planta sita en la calle Neuquén 923, Lomas del Mirador, partido de la Matanza, pcia. de Buenos Aires, para trabajar en forma conjunta con el establecimiento sito en la calle Mansilla N° 663, Lomas del Mirador, partido de la Matanza, provincia de Buenos Aires (Nueva Estructura).

Que personal de la Dirección de Inspectoría por Orden de Inspección N°2017/4640-INAME-581, concurrió al establecimiento con el objetivo de realizar una inspección de verificación de las “Buenas Prácticas de Fabricación y Control, No Programada –Sospecha de Incumplimiento–”, la cual se llevó a cabo bajo las prescripciones de la Disposición ANMAT N° 2372/2008 Anexo II.

Que en tal oportunidad se observaron incumplimientos a las Buenas Prácticas precitadas, los cuales fueron detallados exhaustivamente en el acta de inspección obrante a fojas 15/33, a la que se remite por constituir fundamento de la presente disposición.

Que corresponde señalar, que oportunamente se le entregó a la firma un ejemplar de la Orden de Inspección N° 2017/4640-INAME-581 con el detalle de todos los incumplimientos relevados, algunos de los cuales se describen a continuación.

Que de la recorrida a la planta se pudo constatar que al momento de la inspección la empresa tenía en curso el trámite de modificación de estructura diligenciado por expediente N° 1-47-0000-24076-12-9 en el que, en un principio, la firma solicitaba la aprobación de la modificación de estructura realizada así como la ampliación de rubro, solicitando habilitarse como “ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES BAJO LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE LÍQUIDOS NO ESTÉRILES, SOLUCIONES PARA NEBULIZAR, SOLUCIONES



PARENTERALES DE PEQUEÑO Y GRAN VOLUMEN HASTA 100 ML EN ENVASES PLÁSTICOS CON ESTERILIZACIÓN TERMINAL; TODOS SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES; ELABORADOR DE PRODUCTOS DE FARMACOPEA, CON PLANTA SITA EN NEUQUÉN 923, LOMAS DEL MIRADOR Y DEPÓSITO DE MATERIAS PRIMAS, MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO Y PRODUCTOS TERMINADOS SITOS EN LARRAZÁBAL 851/853, CABA, PARA FUNCIONAR EN FORMA CONJUNTA CON LA PLANTA DE NEUQUÉN 923, LOMAS DEL MIRADOR.” si bien no poseían el certificado de habilitación correspondiente para elaborar productos estériles, se exhibió nota de autorización de inicio de actividades, firmada por el Director Nacional del INAME, con fecha 4 de julio de 2014, según informe del Departamento de Inspectoría en base a la inspección llevada a cabo por OI N° 386/14, y en virtud a que restaba solamente la emisión del acto dispositivo, se dejó constancia de que, desde esa fecha, la empresa introdujo cambios en la estructura con respecto al rubro autorizado por la nota mencionada observándose, al momento de la recorrida, que las áreas correspondientes a líquidos no estériles y soluciones para nebulizar habían sido desactivadas y asignadas a otras actividades productivas sin la autorización correspondiente; asimismo, el área de soluciones parenterales estaba en obra; no disponían de áreas para soluciones parenterales de pequeño volumen, se han trasladado las áreas de revisado y acondicionamiento, en consecuencia, las instalaciones no respondían a lo descripto en el acta de OI 386/14. Al momento de la inspección, se exhibieron los últimos planos presentados en el expediente antes nombrado, que no coincidían con la realidad edilicia actual dado que se habían introducido nuevas modificaciones desde entonces. Incumplimiento ítem 2.1, 12.6, 16.24 Disposición ANMAT N°2819/04. Uso de las instalaciones para fines no autorizados por la Autoridad Sanitaria competente. Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Inhibición).

Que asimismo en el marco de dicho procedimiento se exhibió organigrama sin designación de personal para los diferentes puestos; no se exhibió un listado con los nombres del personal que se desempeñaba en la firma; también se verificó que algunos puestos se encontraban vacantes, por ejemplo, en Garantía de Calidad. La cantidad de personal calificado es insuficiente; tampoco, la empresa, tenía implementado un programa de Garantía de Calidad según surge de los incumplimientos hallados durante la inspección. Incumplimiento ítem 1.3 Disposición ANMAT N°2819/04. Inexistencia en la empresa de un Programa de Garantía de Calidad. Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Clausura).

Que, al respecto, en base a la documentación exhibida y a los dichos de las diferentes personas con la que la comisión tomó contacto, se observó una alta rotación de personal y como consecuencia esta dificultaba la trazabilidad de las tareas y los procesos; algunas posiciones eran confusas, por ejemplo, en algunos documentos se indicaba que el jefe de Control de Calidad es el Farm. Erik Köhler, sin embargo, el personal de control de calidad dijo desconocerlo; según los libros de producción, la planta funciona 24 hs de lunes a viernes y los días sábados con horario reducido, no contando con personal profesional durante todo ese horario; manifestó el personal que en los horarios que no están los jefes/supervisores, la planta queda a cargo de “referentes” y la comisión de inspección confirmó con las bitácoras de producción que la empresa estaba con actividades productivas hasta el momento que ingresaron los inspectores a la planta (4/12/12); incumplimiento ítem 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.6, 9.7, 18.81 Disposición ANMAT N° 2819/04; Ausencia del Director Técnico, del Co Director Técnico y del profesional responsable según organigrama estando la planta en actividad; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Inhibición).





Que con respecto al sistema e instalación de tratamiento de agua purificada y calidad inyectables Control de calidad y monitoreo: para el ensayo de carbono orgánico total (TOC), manifestó el Director Técnico que se tomaba muestra los días martes y viernes y que se remitían a un laboratorio tercerista; no exhibieron registro de todos los controles; algunos meses se realizó un único control de TOC; el agua se liberaba con ensayo de sustancias oxidables y Ph; se exhibieron controles del anillo de agua de fecha 17, 18, 21, 22, 24,25, 27, 29, 30 del 11/2017 y 01/12 del 2017; en el caso del ensayo para el LAL estaba expresado: "cumple", sin indicar los reactivos utilizados; al decir de la supervisora de control microbiológico desde el 17/11/17 no poseía reactivos de LAL; según las bitácoras, el día 4/12/17 se elaboró 12:30 hs Ciprofloxacina lote G 0479 y a las 20:20 hs se realizó la limpieza; ese día no poseían agua purificada para autoclave ya que el tanque estaba desconectado; calificación del sistema de obtención y distribución de agua purificada y calidad inyectable: debido a que el sistema estaba siendo modificado al momento de la inspección, no contaban con calificación vigente; se observó que el personal involucrado no estaba familiarizado con la ubicación de los puntos de uso; incumplimiento ítem 4.1, 4.3, 4.4, 4.6, 4.9, 4.11, 9.10. d, 9.14.d, 9.10.h, 15.16, 15.34, 17.1, 17.3.b, 17.3.c, 17.8, 18.107, 18.118 Anexo II Disposición ANMAT N° 2819/04; no se hacían ensayos fisicoquímicos codificados en farmacopeas F.E, USP, en la FA actualizada o según métodos alternativos validados para la liberación de cada lote, en el caso de sistemas de producción de agua purificada no continuos; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Inhibición/línea/área/lote); no se hacían análisis fisicoquímicos los días de uso según las metodologías codificadas en las ediciones vigentes de la FE o USP, o actualizada de la FA, o según métodos alternativos validados, en el caso de sistemas de producción de agua para inyectables continuos; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Inhibición/línea/área/lote) - Revalidación inadecuada de los sistemas de obtención de agua para inyectables luego de efectuar cambios que puedan afectar la calidad de la misma; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Inhibición/línea/área/lote).

Que en el sistema de calidad de esterilización del autoclave, se exhibieron bitácoras de microbiología para el análisis de condensado de vapor de autoclave, aunque ya se había evidenciado que no poseen reactivos para el control de endotoxinas desde el 17/11/17; se exhibieron controles de TOC, que se realizaban en "Laboratorio Químico de Aguas", del ensayo TOC último 10/11/2017 para los dos puntos de uso del agua WFI, sin embargo, este tipo de ensayo no había sido realizado en el punto de ingreso a la autoclave tampoco en esa oportunidad; no se exhibió documentación de validación (IQ/OQ/PQ) del sistema de generación de vapor; incumplimiento ítem 4,15.15, 18.58, Anexo II ítem 4 Disposición ANMAT N° 2819/04; servicios y sistemas que puedan afectar la calidad del/los productos/s no incluidos en un Plan de Calificaciones; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Inhibición/línea/área/lote); en los ciclos de esterilización se usaba vapor que contenía aditivos en un nivel tal que podía ser causa de contaminación del producto o de los equipos; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Inhibición/línea/área/lote).

Que en cuanto al sistema e instalación de tratamiento de aire no se exhibieron planos del sistema; manifestó el responsable del sector que poseían 2 unidades de tratamiento de aire (UTAs), para abastecer a las áreas de elaboración de productos inyectables ncluyendo los vestuarios de ingreso, pasillo de circulación interna, esclusas de materiales, lavadero y áreas propiamente dichas; durante la recorrida, la comisión verificó que el sistema de aire estaba sin funcionar; en los registros de los diferenciales de presión, algunos días, los datos que figuraban eran: "SIN SERVICIO" o "S/R", tampoco se describían las especificaciones de los diferenciales de presión, ni sentido de flujo en las áreas; los valores que se toman en los manómetros era milímetros de columna de agua y en las planillas la unidad utilizada, era Pascal; de la lectura del informe de la clasificación de las áreas, realizado por





empresa externa en enero/2017, surgen un sin número de observaciones realizadas por la comisión de inspección, entre las siguientes: la sala de lavadero y pasillo no cumplía especificaciones para verificación del caudal de aire y tasa de renovación por hora y no se informaron acciones correctivas que hubiera realizado la empresa; no especificaban en los datos crudos de la clasificación del vestuario si correspondía para el paso N° 1 o el paso N° 2; el requerimiento de usuario para el lavadero es Clase D, sin embargo, en ese sector se acondicionaban para su esterilización materiales e indumentaria de uso en las áreas productivas de estériles y habida cuenta que se podía ingresar desde el resto de la planta, que está en obra, a ese sector y de ahí al pasillo limpio de circulación interna no contaba con sector de aire controlado y preparado para este fin; no se realizaba prueba de humo para determinar los flujos de aire; en flujos laminares no se realizó la prueba de humo de los filtros; se describía que la caída de presión de presión del filtro 2, indicaba menor a 50 mm CA; se muestreó en un solo punto con un volumen de muestra insuficiente para la clase de aire; no se exhibieron registros del monitoreo de las áreas durante las operaciones productivas mediante el recuento microbiano del aire y de las superficies como para asegurar que el ambiente esté dentro de las especificaciones; incumplimientos ítems 12.30, 15.1, 15.31.e, 16.14, 16.16, 17.3.a, 18.1, 18.4, 18.5, 18.6, 18.7, 18.9, 18.10, 18.36, 18.81, 18.98, 18.99 y 18.100 Disposición ANMAT N° 2819/04; deficiente funcionamiento del sistema de manejo de aire que puede generar una posible contaminación cruzada; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Inhibición); temperatura, humedad y/o condiciones de iluminación no controladas o monitoreadas cuando se requiere y/o fuera de especificaciones; disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Inhibición/línea/área/lote); volumen insuficiente de las muestras de aire tomadas para la clasificación de áreas, metodología de muestreo inadecuada; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II. (Inhibición/línea/área/lote).

Que, asimismo, en relación al sistema de aire comprimido de la lectura de la bitácora surgió que se registraba sólo un cambio del filtro, el microbiológico de 0,22 µm, con vto. cada 6 meses; se observaron que los filtros utilizados son de diferentes marcas, siendo los últimos de marca Filtropor, Quality Assurance, Meissner, con inicio de cambio de filtro en fecha 08.2017 y con vencimiento 02.2017, el dato aportado no era correcto; se observó que las especificaciones para cada tipo de filtro son diferentes; se exhibió último control microbiológico de aire comprimido de fecha 06/02/2016; no poseía otro tipo de filtros dentro del sistema; incumplimientos ítems 4, 18.31; Disposición ANMAT N° 2819/04; Servicios y sistemas que puedan afectar la calidad del/los productos/s no incluidos en un Plan de Calificaciones; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Inhibición/línea/área/lote).

Que en relación al gas Nitrógeno: El último registro del control microbiológico que se exhibió es de julio del 2016, y último registro de cambio del filtro era de agosto del 2017; sin embargo, no se podían trazar estos registros con el equipo por no tener la carcasa del filtro, identificación, ni ningún tipo ni rótulo; no se podían trazar los cambios de los tubos, los cambios de filtros y el uso en la planta; se reiteró que para el nitrógeno y aire comprimido la empresa no realizaba controles en forma periódica; la distribución del gas era por medio de una manguera de silicona que pasa a través de un orificio en la pared hacia el área productiva; previo al pasaje por la pared se ubicaba una carcasa plástica, sin identificación ni etiquetas de proveedor; la manguera atravesaba el área de elaboración hasta el reactor de manera aérea y sostenida por tanque-reactor en desuso con un precinto plástico hasta el tanque-reactor que está en uso; incumplimiento ítem 12.8, 12.28, 14.1, 14.2 y 17.3 (a), 18.42 Disposición ANMAT N° 2819/04; Servicios y sistemas que puedan afectar la calidad del/los productos/s no incluidos en un Plan de Calificaciones; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Inhibición/línea/área/lote).





Que en el sector de depósito de materias primas (fraccionadas para elaborar) al momento de la recorrida, se observaron algunos pallets que contenían bultos con materias primas en distintos estados, de cuarentena y aprobado, sin ninguna segregación y varios de estos bultos no tenían rótulos de aprobación; el manejo de materiales realizado por la empresa permitía el uso de materias primas aun no aprobadas por control de calidad, según lo observado en la documentación exhibida, por ejemplo en el caso de la ciprofloxacina MP0036/17, con análisis incompletos, si bien el certificado indicaba aprobado, la firma no concordaba con ninguna del registro de firmas y no tenía fecha de aprobación; MP0032, cloruro de sodio apirógeno, análisis incompletos, sin fecha de fin de análisis; al momento de la recorrida se encontró una cucaracha muerta en el sector; no poseía depósitos para graneles en tránsito y/o en proceso; al momento de la recorrida se observaron varios lotes de producto terminado en cuarentena en el ambiente distribuidor de la autoclave, los ingresos a las áreas de revisado/acondicionamiento, central de pesada, donde también se observan canastos con sachets para autoclavar y otros con sachets para revisión, incumplimiento 12.15, 12.18, 14.4, 14.15, 17.3 (g), 17.14, Disposición ANMAT N° 2819/04; Inadecuadas prácticas de manejo de productos en cuarentena, rechazados o retirados del mercado que permitan su comercialización; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Inhibición); área de cuarentena física no bien demarcada y/o no respetada si no se dispone de un sistema de cuarentena informatizada; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Medida Correctiva Inmediata); ausencia de prevención contra la entrada y/o proliferación de roedores, insectos, aves u otros animales. Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Medida Correctiva Mediata).

Que, en cuanto al sector de Producción, al momento de la recorrida se observó que se estaban realizando modificaciones edilicias y de sistemas críticos; manifestó el gerente general que se coordinaron las actividades de reformas y las productivas de manera de que no se superpusiesen; no había registro de lo manifestado, tampoco se sabe fecha exacta de inicio de obra; en las bitácoras de áreas/equipos habían registradas actividades productivas cotidianas, se habían elaborado varios lotes según se observó en las bitácoras del área de elaboración y de fraccionamiento (desde 5/09/17 y 27/09/17 respectivamente), evidenciando que las áreas habían sido utilizadas para actividades productivas a pesar de la obra; cabe destacar, que la obra se observó muy avanzada; se había estado reforzando el techo para instalar una nueva UTA, se habían trasladado depósitos a las antiguas áreas de elaboración de líquidos no estériles y soluciones para nebulizar; en el primer piso había ubicado el túnel de despirogenado y otros equipos para la elaboración de soluciones estériles en ampollas de vidrio, faltaba instalar techo y sistema de aire, entre otras cosas; la planta de agua también presentaba modificaciones; en general, en las áreas en uso se observaba falta de mantenimiento edilicio, por ejemplo que en el sector autoclave y pasillos de ingreso a acondicionamiento el techo estaba deteriorado en varios sectores, faltaban paneles o se hallaban roturas; manifestó el jefe de producción que podría deberse a la acumulación de agua en el entretecho, proveniente del sistema de provisión de agua, no pudiendo especificar las causas de dicha pérdida; el INAME hizo constar que en actas anteriores ya se había reportado el mismo problema; Incumplimiento ítem 2.1.c.II, 2.1.c.III, 3.1, 12.1, 12.2, 12.4, 12.6, 12.27, 15.46, 16.24, 18.81, 18.83; Disposición ANMAT N° 2819/04; Pisos, paredes y cielorrasos, en áreas de manufactura, con evidencia de falta de limpieza; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Inhibición/línea/área/lote).

Que en el sector elaboración de soluciones inyectables de gran volumen -100 ml- con esterilización final se observó que al momento de la recorrida las áreas no estaban adecuadamente segregadas de la obra; se observaron con falta de mantenimiento, con paredes sin recubrimiento sanitario en algunos sectores productivos donde hay productos expuestos, por ejemplo en el área de fraccionamiento; en otros sectores, se observa humedad, ejemplo



las paredes del cuarto de almacenaje de elementos de limpieza que se encontraba en el pasillo “clasificado” donde se observan paredes descascaradas y/o con pintura deficiente; el flujo de producción no era lógico; esto quedó demostrado porque la elaboración se realizaba en el primer piso y el autoclavado en planta baja; los insumos se trasladaban a través de un montacargas pasando de áreas limpias a áreas no calificadas; los elementos de producción y partes del equipamiento utilizados durante la filtración de la solución y su fraccionamiento en sachets, al igual que la ropa de área, eran preparados en el único lavadero que cuenta la planta, y esterilizados en la planta baja en la misma autoclave de simple puerta que los productos y luego eran trasladados al primer piso e introducidos a áreas limpias desde las áreas no calificadas; el INAME informó que la preparación de componentes y de la mayoría de los productos debería realizarse, al menos, en un ambiente grado D; no contaban con un área para minimizar los riesgos de contaminación con partículas en la ropa; la ropa disponible para las visitas y jefes era inadecuada para las áreas productivas (camisolín); Incumplimiento ítem 9.9(d), 12.10, 12.25, 12.28 18.1, 18.13, 18.38, 18.39, 18.44, 18.87, 18.88, 18.89; Disposición ANMAT N° 2819/04; en las áreas de ambiente controlado la vestimenta no era la exigida para cada grado de aire; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Inhibición/línea/área/lote).

Que se observaron daños (agujeros, grietas o descascaramiento de pintura) en paredes, piso y/o cielorrasos de áreas de manufactura en los cuales el producto estaba expuesto; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Inhibición/línea/área/lote y retiro del mercado); al momento de la recorrida el medidor de diferencial de presión de la esclusa de ingreso de personal al área se observó en “0” y con rotulo de “SIN SERVICIO”; la temperatura no debería ser mayor de 25°C según la especificación y el instrumento de medición marcaba 27,9°C; implementos de uso en la elaboración sin protección/rotulo de estado y con mantenimiento deficiente; el orificio de paso metálico para la manguera de trasvase del granel filtrado, también sin mantenimiento y con cables de electricidad colgando, había un solo retorno de aire del área, pequeño, ubicado en una de las esquinas detrás del tanque en desuso, el cual se consideraba insuficiente dadas las dimensiones y forma del área y en otra de las paredes se observaron varios agujeros y una repisa de acero caída, sostenida por un único tornillo o clavo; las deficiencias de mantenimiento edilicio y de equipos, se repetían en el área de fraccionamiento de sachet (hasta 100ml); según las bitácoras, desde el inicio de la elaboración hasta el final del llenado podían pasar entre 4 a 14 hs., a pesar de ser siempre los mismos dos productos con el mismo tamaño de lote, no se exhibieron validaciones; Incumplimiento ítem 12.6, 18.41, 18.91, 18.92, 18.93, 18.94, 18.100 Disposición ANMAT N° 2819/04. Instalaciones o equipos no mantenidos para minimizar contaminación / generación de partículas; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Inhibición/línea/área/lote); Daños (agujeros, grietas o descascaramiento de pintura) en paredes, piso y/o cielorrasos de áreas de manufactura en los cuales el producto está expuesto; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Inhibición/línea/área/lote y retiro del mercado); equipamiento defectuoso o fuera de uso inadecuadamente rotulado o no retirado del área; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Medida correctiva inmediata); Lapsos de tiempo entre el comienzo de la manufactura y la esterilización o filtración esterilizante, no incluidos en el programa de validaciones si excede las ocho horas. Disposición ANMAT N°2372/08 Anexo II (Medida correctiva mediata).

Que con respecto al control de calidad en la mayoría de los protocolos de análisis no figuraba fecha de dictamen y habían sido liberados sin tener todos los ensayos completos Los protocolos de muestreo estaban con campos incompletos; el agua calidad inyectable se liberaba sin el ensayo de carbono orgánico total (TOC); la empresa no realizaba el ensayo de identificación del 100% de los recipientes de materia prima ingresada en la planta; la comisión de inspección solicitó los datos crudos de los ensayos realizados a dos materias primas (MP0036/17 y





MP0031/17) y el certificado de análisis de los envases empleados en la elaboración del Lote de un determinado producto terminado (G0418), en ambos casos a modo de ejemplo y no pudieron ser exhibidos; la metodología empleada en el ensayo de endotoxinas bacterianas es incorrecta y desde el 17/11/2017 no se realizó ningún control debido a que la empresa carecía del reactivo correspondiente; Incumplimiento ítem 2.1.a y d, 3.1, 9.10, 9.10 a y d, 13.1, 13.2, 13.9, 14.14, 14.19, 15.1, 15.5, 15.16, 15.43 c, 17.1, 17.3 (d), 17.17(f), 2.1(c), IV Disposición ANMAT N° 2819/04; no se aseguraba la identidad del contenido de cada recipiente de materia prima antes de su uso; distintos lotes de materia prima ingresados al mismo tiempo y no muestreados y analizados independientemente; no se realizaba el ensayo de endotoxinas en el agua para inyectables utilizada en el enjuague final de envases y componentes utilizados para medicamentos parenterales, cuando dichos envases y componentes no eran luego despirogenados; Disposición ANMAT N°2372/08 Anexo II (Inhibición/línea/área/lote); las Especificaciones incompletas y/o no aprobadas por Garantía de Calidad y/o Dirección Técnica. Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Medida correctiva Inmediata); falta de control de calidad de materias primas y de materiales de envases y empaque Disposición ANMAT N°2372/08 Anexo II (Clausura); falta de control de calidad, según especificaciones, antes de la liberación de los productos terminados para la venta; Disposición ANMAT N°2372/08 Anexo II (Clausura y Retiro del Mercado).

Que en cuanto a la garantía de calidad al momento de la recorrida, la empresa no disponía de personal que tuviera asignada esta responsabilidad; se observaron interrupciones en la realización de las acciones sistemáticas necesarias para asegurar la calidad requerida; faltaba documentar las modificaciones realizadas en las áreas y servicio que podían afectar la calidad del producto y/o las Buenas Practicas de Fabricación; los procedimientos solicitados se encontraban vencidos o estaban faltantes; no se podía acceder a toda la documentación ni se realizan todas las actividades relacionadas; algunos procedimientos exhibidos no respondían a la realidad de la empresa; en general se observaron los documentos sin firmas y/o sin fechas y/o con campos incompletos, cambios en los dictámenes de los informes sin justificación técnica; la limpieza de áreas y equipos no se encontraba validada, no estaba incluida en un plan de validaciones y la verificación que realizaba era incompleta pues no se investigaba la ausencia de trazas del activo anterior. Incumplimiento ítem 1.1, 1.2(l), 1.3, 2.1(c)l, 4.11, 8.8, 13.12 15.5, 15.6, 15.8, 15.15, 15.31, 15.46, 16.12 (b), 16.12 (f), Anexo II-6.1, 6.2, 6.3 Disposición ANMAT N° 2819/04.

Que la limpieza de equipos y áreas de producción no estaba incluida en el plan de validaciones; Falta de verificación de limpieza de áreas y equipos, cuando no ha sido validada; Disposición ANMAT N°2372/08 Anexo II (Inhibición/línea/área/lote).

Que no se exhibió documentación que demostrara que se hayan realizado las validaciones de procesos productivos como tampoco el programa de mantenimiento preventivo de áreas y de equipos, por todo lo anteriormente expuesto se consideró que la empresa no se encontraba aplicando un programa de Garantía de Calidad de forma tal que la totalidad de las gestiones hubiera asegurado que los productos farmacéuticos elaborados hayan sido de la calidad requerida para su uso; el elaborador debe asumir la responsabilidad por la calidad de los productos farmacéuticos, asegurando que los mismos sean aptos para el uso previsto cumpliendo con los requerimientos de la autorización de comercialización y no pondrá en riesgo a los pacientes debido a seguridad, calidad o eficacia inadecuadas; Incumplimiento ítem 1.1, 1.3, 4.1, 4.2, 4.3, 4.5, 18.49, 18.106 - Anexo II ítem 4, 5.6 a 5.9; Disposición ANMAT N° 2819/04.





Que por otra parte, fueron solicitados a modo de ejemplo los Registros de lotes de Ciprofloxacina Inyectable, sachet apirofusor por 100 ml Lote N° G0418, Vto. 08/2019, Metronidazol Inyectable, sachet apirofusor por 100ml. Lote N° G0129 Vto. 03/2019 de la lectura surgía que en la fórmula de lote estaba mal declarada cantidad de principio activo, el título no coincidía con el protocolo de la materia prima exhibido, no se respetaba la concentración de las materias primas de la fórmula, había sido utilizada materia prima con controles incompletos, controles de calidad que demostraban valores fuera de especificación, el proceso de esterilización no estaba validado, había protocolos de análisis sin firma del responsable del sector o con firmas que no correspondían a ningún profesional de la empresa, no se exhibieron cuadernos de analistas con datos crudos o que coincidan con lo manifestado en los protocolos de análisis; fueron descartadas casi el 50% de las unidades obtenidas en el fraccionamiento, por defectos en el cierre, presencia de partículas, por bajo volumen o por unidades deformes; para ambos lotes no se exhibieron certificados de análisis de los envases primarios; no había registros de monitoreo ambiental, sólo se exhibió un certificado de liberación del lote de ciprofloxacina, con formato preestablecido que no constituía una demostración de chequeo de todos los parámetros necesarios para la liberación, de tal manera se incumplió los ítems 2.1. (c). IV, 9.1, 9.10(a), 14.14, 14.19, 15.31.(e), 17.1, 17.5, 17.3.d), 17.3.f), 17.14, 17.15, 17.21, 18.7, 18.10; Disposición ANMAT N° 2819/04.

Que, como consecuencia de lo expuesto, el INAME clasificó las deficiencias observadas de conformidad con la Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II y así estableció el alcance de las medidas propiciadas.

Que por consiguiente ante la inexistencia en la empresa de un Programa de Garantía de Calidad y ante la falta de control de calidad de materias primas y de materiales de envases y empaque, la medida preventiva propiciada por el INAME fue la clausura, de acuerdo con la Disposición ANMAT N°2372/08 Anexo II.

Que, a su vez, ante la presencia de los productos disponibles para su comercialización sin previa autorización de la Dirección Técnica o de profesional autorizado por la misma, el INAME aconsejó la prohibición de comercialización y retiro del mercado de los productos allí elaborados, de acuerdo con la Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II.

Que, ante la liberación de productos terminados para su uso, con control de calidad incompleto o con resultados de análisis que no se ajustan a las especificaciones establecidas la Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II establece que la medida adecuada es la inhibición; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Inhibición/Línea/lote y Retiro del Mercado); No se asegura la identidad del contenido de cada recipiente de materia prima antes de su uso; Disposición ANMAT N° 2372/08 Anexo II (Inhibición).

Que, en consecuencia, el Servicio de Especialidades Medicinales del Departamento de Inspectoría del INAME sugirió la clausura del establecimiento LEMAX LABORATORIOS S.R.L. y prohibición y uso en todo el territorio de la República Argentina y el Retiro de Mercado de todos los Lotes de los productos inyectables, con vencimiento vigente, elaborados en la planta calle Neuquén 923, Lomas del Mirador, partido de la Matanza, provincia de Buenos Aires.

Que finalmente, sugirió instruir el sumario sanitario a la empresa y a su Director Técnico, por los incumplimientos detallados anteriormente.





Que la Dirección Nacional del Instituto Nacional de Medicamentos, hizo suyas las medidas propuestas y eleva los actuados a esta Administración Nacional.

Que, por consiguiente, la normativa citada faculta a esta Administración Nacional al ejercicio del poder de policía sanitario, lo que implica la potestad de tomar aquellas medidas preventivas pertinentes, para la mejor defensa de la Salud Pública dentro de la esfera de su competencia.

Que, dentro del concepto de Garantía de Calidad, las Buenas Prácticas de Fabricación constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización y tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica.

Que tal como lo señaló el INAME se relevaron deficiencias críticas y mayores que afectan al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, involucrando un riesgo a la salud de la población, al no poder asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los productos que son elaborados por la firma LEMAX S.R.L..

Que por consiguiente, las irregularidades señaladas por el Departamento de Inspectoría del INAME configuraban presuntas infracciones a los artículos 2º de la Ley Nº 16.463, a la Disposición ANMAT Nº 2819/04 en los puntos que fueron señalados en el acta de inspección.

Que corresponde señalar que desde el punto de vista procedimental la Administración Nacional resulta competente en las cuestiones que se ventilan en estos obrados en virtud de lo dispuesto por el artículo 3 incisos a), e) y f) del Decreto Nº 1490/92.

Que en virtud de las atribuciones conferidas por los incisos l), n) y ñ) del artículo 8º y el inciso q) del artículo 10 del Decreto Nº 1490/92 las medidas aconsejadas resultan ajustadas a derecho.

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y por el Decreto Nº 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Clausúranse en forma preventiva a los establecimientos ubicados en la calle Neuquén 923, Lomas del Mirador, partido de la Matanza, provincia de Buenos Aires, y en la calle Mansilla 663, Lomas de Mirador, partido de la Matanza, provincia de Buenos Aires pertenecientes a la firma LEMAXLABORATORIOS S.R.L., hasta tanto se subsanen los incumplimientos detectados en el acta de inspección O.I. Nº 2017/4640- INAME-581.



ARTÍCULO 2º.- Prohíbese el uso y comercialización en todo el territorio nacional de todos los productos inyectables, con vencimiento vigente, elaborados por LEMAX LABORATORIOS S.R.L. en la planta sita en Neuquén 923, Lomas del Mirador, provincia de Buenos Aires.

ARTÍCULO 3º.- Ordénase a la firma LEMAX LABORATORIOS S.R.L. el recupero del mercado de todos los productos inyectables, con vencimiento vigente, en los términos de la Disposición ANMAT N° 1402/08.

ARTÍCULO 4º.- Instrúyase sumario sanitario a la firma LEMAX LABORATORIOS S.R.L. y a su Director Técnico por haber presuntamente infringido los artículos 2º y la Disposición ANMAT N° 2819/04 en los puntos detallados en la Orden de Inspección N° 2017/4640-INAME-581.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación en el Boletín Oficial. Comuníquese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Comuníquese a la Dirección de Relaciones Institucionales y Regulación Publicitaria. Notifíquese por mesa de entrada con entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Dése a la Dirección de Faltas Sanitarias de la Dirección General de Asuntos Jurídicos a sus efectos. — Carlos Alberto Chiale.

e. 17/01/2018 N° 2480/18 v. 17/01/2018

Fecha de publicación 17/01/2018

