

PRESENTACION DEL CASO

Varón 26 años, 99kg. IMC 27.5, en seguimiento farmacoterapéutico desde 2014. En una de las visitas acude a la farmacia con su madre, preocupados porque han encontrado restos de medicación antiepiléptica en heces. Ha manifestado en estas últimas semanas alguna crisis epiléptica sin modificar hábitos de vida ni tratamiento concomitante.

Actualmente utiliza ácido valpróico 500mg de liberación prolongada (1-0-1), y en alguna ocasión analgésicos (ibuprofeno) cuando tiene molestias por luxaciones y subluxaciones escapulo humeral bilateral.

FECHA: 10-07-2017. NOMBRE(Nº): SEXO: Varón EDAD: 26 años PESO: 99 kg IMC: 27,5 Alergias: No conocidas

PROBLEMAS DE SALUD				MEDICAMENTOS				EVALUACIÓN				I.F		
Inicio	Problemas de Salud	Controlado	Preocupa	Inicio	Medicamento (p.a.)	Pauta prescrita	Pauta usada	PROCESO			RESULTADOS			
Años	A							Sospecha PRM	N	E	S	Sospecha RNM	(fecha)	
	A	Epilepsia	No	Sí	2015	Ácido Valpróico 500mg Cronos	1-0-1	1-0-1	Dosis insuficiente	Sí	No	Sí	Inefectividad cuantitativa	
	B													

OBSERVACIONES:	PARÁMETROS
Aparecen restos de la matriz del comprimido de liberación prolongada en las heces.	

INTERVENCION

El farmacéutico al comprobar mediante fotografías, que efectivamente hay restos de comprimidos en las heces del paciente, contacta con el departamento de calidad del laboratorio que comercializa el ácido valpróico (comprimidos de liberación prolongada), remitiéndole las fotografías aportadas por el paciente. El laboratorio, retira el envase con el objetivo de someterlo a un control de calidad post-comercialización.



Paralelamente desde la farmacia se informa:

- 1.- Laboratorio que comercializa el ácido valpróico.
- 2.- Médico del consultorio local, de una posible falta de efectividad de valpróico de liberación prolongada.

El médico verifica y cambia la prescripción a ácido valpróico solución oral mientras responde el laboratorio y el paciente tiene consulta en especialista.

DOCUMENTO DE DERIVACIÓN DESDE LA FARMACIA HUÉCIGA

DATOS DEL PACIENTE:
M/M/M/M EDAD: 26 años.
PARA:
Director médico Sanofi Aventis España.
Motivo de la derivación:
Posible falta de efectividad del tratamiento para la epilepsia por la mala disgregación del comprimido de Depakine Crono.

Observaciones de la farmacia:
Buenas tardes Lourdes, tal y como hemos quedado esta mañana por teléfono, os enviamos las fotos que contiene los comprimidos de Depakine Crono que contiene un paciente de nuestra farmacia, después de pasar por el tránsito intestinal del mismo, recuperados de sus heces.
La cuestión es que el paciente ha experimentado en los últimos meses algunos episodios de epilepsia sin modificar sus hábitos ni tratamiento, por eso le preguntamos si es posible que en algunas ocasiones los comprimidos de depakine puedan no disolverse o disgregarse y aparecer enteros o casi en las heces, y cuál es o sería la solución posible para que el paciente pueda tener niveles estables de ácido valproico en su organismo, y así mantener controlada su enfermedad como hasta ahora.
El número de lote del envase del cual se han obtenido estos comprimidos es: 7A051. Con fecha de caducidad de 02/2020. Adjuntamos también fotografía del envase.
Esperando su respuesta recibamos un cordial saludo.

En, Huécija a 10 de julio de 2017
Dr. Emilio García Jiménez. Colegiado: AI-1802.

Observaciones del laboratorio:

SANOFI
FARMACIA EMILIO GARCÍA JIMÉNEZ
C/ BUENAVISTA, S/N
04409 - HUÉCIGA
ALMERÍA

Barcelona, 11 de julio de 2017

Reclamación ES170720. Medicamento: DEPAKINE CRONO 500mg 100 comprimidos (Lote: 7A051 Cad: 02/2020)

Muy Sres. Nuestros:

Acusamos recibo y agradecemos su reclamación sobre el producto Depakine Crono 500 mg, por la cual nos informaron sobre la posible falta de eficacia del mismo.

Como le indicábamos por teléfono, realizaremos la gestión de recogida y reposición de la muestra.

Esta información junto con la muestra recogida, será remitida a la fábrica responsable. Una vez finalizadas las investigaciones pertinentes, le enviaremos un informe explicativo con las conclusiones obtenidas.

Mientras tanto, quedamos a su disposición para cualquier información o consulta que puedan precisar.

Atentamente,
Directora Técnica Farmacéutica

RESULTADOS

Dos meses después, el laboratorio, remite informe a la farmacia con el control de calidad post-comercialización, informando que los test de disolución de la muestra utilizada por el paciente, son idénticos a los test de liberación del lote cuando se puso en el mercado. Además informan que los comprimidos de liberación prolongada, son matriciales recubiertos, cuyo proceso de disolución cursa en dos fases:

- **FASE 1:** Cuando el medio de disolución entra en el comprimido, se produce una ligera liberación del principio activo, tras lo cual dicho principio activo se extiende a través de la barrera hacia el exterior de la matriz y se disuelve.

- **FASE 2:** Aparece un segundo mecanismo de erosión de la matriz, que depende de parámetros fisiológicos. En algunos casos, puede encontrarse dicha matriz mas o menos deshecha en heces, dependiendo del sistema intestinal del paciente. Esto no constituiría un defecto de calidad del comprimido y podría explicar el aspecto de los comprimidos observados en heces.

Remitida esta información al médico, éste argumenta que la inefectividad pueda depender de alguna interacción y/o cambios en el pH intestinal del paciente, que afectarían la disgregación completa del comprimido de liberación prolongada.

Retiran el ácido valpróico, instauran oxcarbacepina 600mg (1-0-1). Transcurridos tres meses, el paciente se encuentra estable, sin crisis epilépticas.

Carta respuesta del laboratorio sobre motivo no disgregación comprimidos en heces

SANOFI
FARMACIA EMILIO GARCÍA JIMÉNEZ
C/ BUENAVISTA, S/N
04409 - HUÉCIGA (ALMERÍA)

Barcelona, 20 de septiembre de 2017

Reclamación ES170720. Medicamento: DEPAKINE CRONO 500mg 100 comprimidos (Lote: 7A051 Cad: 02/2020)

Muy Sres. Nuestros:

En relación a su reclamación sobre el producto arriba indicado por la cual nos informaban de la posible falta de eficacia del mismo, nos es grato remitirle a continuación los resultados de la investigación realizada, que descartan un problema de calidad.

La muestra que nos facilitó fue enviada a la fábrica responsable del producto, la cual tras concluir la pertinente investigación, nos remitió el informe del que se desprende lo siguiente:

- La muestra recibida consistió en una caja del producto la cual contenía 4 blísters: tres de los cuales completos, y un blíster con envases abiertos. Asimismo, se facilitaron fotografías que mostraban los comprimidos observados en heces, tras la administración del producto.
- El análisis del dossier durante la fabricación y el acondicionamiento del lote correspondiente no mostró ninguna desviación de las especificaciones ni incidentes que puedan ser relevantes en esta reclamación.
- Los controles en proceso realizados en diferentes etapas durante la fabricación y acondicionamiento de este lote fueron revisados, no encontrando resultados fuera de especificaciones.
- Adicionalmente, los materiales utilizados para la fabricación de este lote cumplen con las especificaciones.
- Asimismo, todos los resultados analíticos para este lote, entre los que se encuentran resultados del test de disolución de los comprimidos, fueron conformes en el momento de su liberación al mercado.

Los datos presentados por nos le facilitamos para que pueda disponer de SANOFI AVANTIS S.A. para la gestión de sus consultas sobre productos de propiedad intelectual de la industria farmacéutica. En el momento de recibir el producto, el laboratorio de control de calidad de Sanofi Aventis España, S.A. procederá a la liberación de la muestra y a la gestión de la reclamación y quedamos a su disposición para cualquier información o consulta que puedan precisar.

Sanofi Aventis, S.A. División Comunitaria. Calle No. 1, 08033 Barcelona, España. Tel: 93 4949000. Fax: 93 4949000
Depakine Madrid, Martínez Velasco, 12 - 28027 MADRID - Tel: 91 7047070 - Fax: 91 7047080

SANOFI

Se realizaron test de disolución sobre la muestra recibida, obteniéndose resultados conformes. Estos resultados obtenidos son idénticos a los obtenidos para el test de disolución realizado en el momento de la liberación del lote 7A051 en el mercado.

Para su información, los comprimidos de Depakine Crono 500 mg son comprimidos matriciales recubiertos, de liberación prolongada, cuyo proceso de disolución cursa de la siguiente manera:

- Cuando el medio de disolución entra en el comprimido, se produce una ligera liberación del principio activo, tras lo cual dicho principio activo se extiende a través de la barrera hacia el exterior de la matriz y se disuelve.
- Asimismo, también puede observarse un segundo mecanismo de erosión de la matriz, el cual es dependiente de parámetros fisiológicos. En algunos casos, puede encontrarse dicha matriz más o menos deshecha en heces, dependiendo del sistema intestinal del paciente. Esto no constituye un defecto en la calidad del comprimido. Este segundo mecanismo explicaría el aspecto de los comprimidos observados en heces.
- Basándonos en los resultados obtenidos y en el motivo de la reclamación, la conclusión de la investigación realizada descarta un problema de calidad.
- Asimismo, le sugerimos que el paciente contacte con su médico para poder determinar si los siguientes factores pueden haber tenido influencia alguna sobre la incidencia reportada:
 - Interacción con otros medicamentos.
 - Cambios producidos en la dieta.
 - Cambio del pH de intestino.

Lamentando las molestias que este incidente haya podido ocasionar, quedamos a su disposición para cualquier información o consulta que pudiera necesitar.

Atentamente,
Directora Técnica Farmacéutica

FECHA: 09-01-2018. NOMBRE(Nº): SEXO: Varón EDAD: 26 años PESO: 99 kg IMC: 27,5 Alergias: No conocidas

PROBLEMAS DE SALUD				MEDICAMENTOS				EVALUACIÓN				I.F		
Inicio	Problemas de Salud	Controlado	Preocupa	Inicio	Medicamento (p.a.)	Pauta prescrita	Pauta usada	PROCESO			RESULTADOS			
Años	A							Sospecha PRM	N	E	S	Sospecha RNM	(fecha)	
	A	Epilepsia	No	Sí	2017	Oxcarbacepina 600 mg	1-0-1	1-0-1	-----	Sí	Sí	Sí	-----	
	B													

CONCLUSIONES

El farmacéutico comunitario sirve de facilitador entre paciente, medicación, médicos y la industria farmacéutica. El equipo multidisciplinar de salud, a través del seguimiento farmacoterapéutico ha contribuido a estabilizar las crisis de epilepsia que aparecían en este paciente, causados por una falta de efectividad de la medicación antiepiléptica, debida a una merma en la liberación del principio activo, como consecuencia de la forma farmacéutica de liberación prolongada utilizada en este paciente y a la idiosincrasia del mismo.