

# **Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos**

**Noviembre de 2016**

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

## Índice

### Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

<b>BRIMONIDINA EN GEL (MIRVASO®)</b> Tratamiento de la rosácea - Riesgo de exacerbación de rosácea.....	3
<b>LENALIDOMIDA (REVLIMID®)</b> Inmunomodulador – Riesgo de reactivación viral.....	3
<b>FENILEFRINA Y PARACETAMOL (ACETAMINOFENO)</b> Riesgo de interacción farmacológica.....	4

### Otros ítems de interés

<b>WHO PHARMACEUTICALS NEWSLETTER.....</b>	4
<b>XIV REUNIÓN DE REPRESENTANTES DE EFECTORES PERIFÉRICOS</b> Resultados de la encuesta.....	4
<b>COMUNICADO A EFECTORES PERIFÉRICOS</b> Notificaciones sobre sospechas de falta de efectividad de especialidades medicinales que contienen Midazolam.....	6
<b>ANÁLISIS DE LAS NOTIFICACIONES DE FALTA DE EFECTIVIDAD DE MIDAZOLAM INYECTABLE RECIBIDAS POR EL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA (2007-2015).....</b>	8
<b>SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA</b> Midazolam: Comunicación de sospecha de falta de efectividad.....	9

## **Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias**

### **BRIMONIDINA EN GEL (MIRVASO®)**

#### **Tratamiento de la rosácea - Riesgo de exacerbación de rosácea**

---

**(MHRA, Reino Unido, noviembre 2016)**

La exacerbación de los síntomas de rosácea ocurrió en hasta 16% de los pacientes tratados con gel de Brimonidina en estudios clínicos; en la mayoría de los casos, el eritema y el enrojecimiento se resuelven después de suspender el tratamiento.

Es importante iniciar el tratamiento con una pequeña cantidad de gel y aumentar gradualmente la dosis, basándose en la tolerancia.

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/brimonidine-gel-mirvaso-risk-of-exacerbation-of-rosacea>

[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/571642/pdf\\_Nov\\_2.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/571642/pdf_Nov_2.pdf)

***En los últimos tres años (2013 – noviembre 2016) se han registrado 6 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con Brimonidina, no relacionadas al tema mencionado.***

---

### **LENALIDOMIDA (REVLIMID®)**

#### **Inmunomodulador – Riesgo de reactivación viral**

---

**(MHRA, Reino Unido, 07/11/2016)**

**(HPRA, Irlanda, 08/11/2016)**

**(ANSM, Francia, 09/11/2016)**

**(AIFA, Italia, 07/11/2016)**

Se reportaron casos de reactivación viral luego del tratamiento con Lenalidomida, particularmente en pacientes previamente infectados con los virus Herpes Zoster o Hepatitis B (HBV). Algunos casos de reactivación de HBV progresaron a falla hepática aguda y resultaron en muerte.

El estado de HBV debe establecerse antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida. Para los pacientes con test positivo para infección de HBV, se debe consultar a un médico con experiencia en su tratamiento.

Los pacientes previamente infectados deben ser monitoreados cuidadosamente para signos y síntomas de reactivación viral, incluyendo infección activa por HBV, a lo largo del tratamiento.

[https://assets.publishing.service.gov.uk/media/584e872440f0b60e4a00007d/Revlimid\\_DHPC\\_UK\\_FINAL.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/584e872440f0b60e4a00007d/Revlimid_DHPC_UK_FINAL.pdf)

[http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notice/item?t=/revlimid-\(lenalidomide\)---important-safety-information-from-celgene-europe-limited-as-approved-by-the-hpra-\(nov-2016\)&id=f2680726-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0](http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notice/item?t=/revlimid-(lenalidomide)---important-safety-information-from-celgene-europe-limited-as-approved-by-the-hpra-(nov-2016)&id=f2680726-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0)

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Lenalidomide-Revlimid-R-nouvelles-recommandations-importantes-relatives-a-la-reactivacion-virale-Lettre-aux-professionnels-de-sante>  
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-lenalidomide-revlimid%C2%AE-07112016>

**En los últimos tres años (2013 – noviembre 2016) se han registrado 27 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con Lenalidomida, no relacionadas al tema mencionado.**

---

## **FENILEFRINA Y PARACETAMOL (ACETAMINOFENO)**

### **Riesgo de interacción farmacológica**

**(Health Canada, Canadá, noviembre 2016)**

Se identificó una interacción farmacocinética entre Fenilefrina oral y Paracetamol (Acetaminofeno) que conduce a un aumento en la biodisponibilidad relativa de Fenilefrina.

Se sugirió que la combinación de Fenilefrina y Paracetamol tiene el potencial de aumentar la presión arterial más que la Fenilefrina sola; sin embargo, la evidencia clínica para apoyar esto es insuficiente.

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/medeff/bulletin/hpiw-ivps\\_2016-11-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/hpiw-ivps_2016-11-eng.pdf)

---

## **Otros ítems de interés**

Para ampliar las novedades internacionales, se sugiere la lectura del **WHO Pharmaceuticals Newsletter**, disponible en:  
<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>

---

## **XIV REUNIÓN DE REPRESENTANTES DE EFECTORES PERIFÉRICOS**

### **Resultados de la encuesta**

**(ANMAT, Argentina, 21/09/2016)**

**XIV Reunión de Representantes de Efectores Periféricos**  
**Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 21 de septiembre de 2016**

### **Resultados de la encuesta**

Durante la XIV Reunión de Representantes de Efectores Periféricos se realizó una encuesta con el objetivo de conocer la opinión de los

participantes sobre el *Informe Mensual de Farmacovigilancia* que se envía por correo electrónico a los Efectores Periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la Argentina.

La encuesta fue realizada de forma semiestructurada con 6 puntos a responder (4 estructurados y 2 abiertos) al finalizar la Reunión.

Asistieron al evento representantes de 14 provincias (33 participantes en total): Entre Ríos 1, Córdoba 4, Corrientes 2, Catamarca 2, Provincia de Buenos Aires 1, Misiones 1, Chaco 2, San Luis 1, Mendoza 2, CABA 8, Tucumán 1, Santa Fe 6, San Juan 1, Neuquén 1.

Los temas tratados y los resultados de la encuesta fueron los siguientes:

En el primer punto se interrogó sobre si recibían el *Informe Mensual de Farmacovigilancia* por correo electrónico. De los 33 asistentes a la Reunión, 32 respondieron la encuesta. De los 32 que respondieron sólo 12 manifestaron recibir el informe. De lo que se deduce que 20 Efectores no reciben la información con continuidad que genera el Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT, para subsanar esto se entregó una planilla a la concurrencia para que actualicen y verifiquen los correos electrónicos de los contactos.

En el punto 2 se preguntó si le resultaba relevante la información que contiene el Informe.

Los 12 Efectores contestaron que **SI** les resulta relevante. Al consultarlos que sección les interesaba más (punto 3) respondieron (Tabla 1):

Tabla 1: Distribución de la relevancia de los temas del Informe

Sección	Les resulta relevante
Información de novedades internacionales	6
Información de novedades de la Argentina	10
Acciones realizadas en la Argentina sobre las novedades	10
Notificaciones recibidas por el SNFVG de los principios activos de las novedades	7
Anuncio del historial de lo publicado en los informes anteriores	2
Informes y novedades sobre vacunas	4

Fuente: datos de la encuesta realizada en la XIV Reunión de efectores Periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la Argentina - ANMAT

Resultando la más relevante las de *Novedades de la Argentina y acciones realizadas en la Argentina*

En el punto 4 se interrogaba acerca de que otros temas incluiría en el Informe, y ello arrojó los siguientes datos:

De los 12 EP que reciben las novedades, 9 no respondieron, y sólo 3 personas consideraron que se debía incluir los siguientes temas:

- 1) Detalles de los Reportes
- 2) Ranking de RAM más frecuentes en general y por Región
- 3) Incorporar experiencias que motiven a otros para una farmacovigilancia más activa
- 4) Novedades de errores LASA

El punto 5 solicitaba que se califique en general la información que contiene el Informe, los datos mostraron una calificación media entre 7 (siete) y 8 (ocho) (Tabla 2).

Tabla 2: Calificación del Informe Mensual

Calificación	Numero de Efectores que Calificaron
9 -10	3
7 - 8	8
6 - 5	1
Menor a 5	0

Fuente: datos de la encuesta realizada en la XIV Reunión de efectores Periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la Argentina - ANMAT

En el punto 6 sobre agregar comentarios sólo seis (6) de los efectores los realizaron, los que involucraban los siguientes temas:

- Mantener la comunicación a través de boletines
- Realizar cursos a distancia de FVG
- Destacaron la importancia del curso pre-jornada
- Incluir en el Informe distribución de los temas que se reportan en otras provincias

## Conclusiones

A partir de los resultados de la encuesta y de las sugerencias propuestas por los Efectores Periféricos surgieron las siguientes acciones y proyectos para el año 2017:

- Se actualizaron los correos electrónicos y otros medios de comunicación de los Efectores Periféricos
- Se proyecta la realización de 2 cursos a distancia sobre temas de seguridad de medicamentos y farmacovigilancia abierto
- Se programó la próxima Reunión de Efectores Periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la Argentina
- Se dará más relevancia en el Informe mensual a temas relacionados con las notificaciones y acciones en la Argentina
- Se proyecta la realización de un curso presencial pre-jornada cerrado para los Efectores Periféricos

---

## COMUNICADO A EFECTORES PERIFÉRICOS

### Notificaciones sobre sospechas de falta de efectividad de especialidades medicinales que contienen Midazolam

(ANMAT, Argentina, noviembre 2016)

#### Notificaciones sobre sospechas de falta de efectividad de especialidades medicinales que contienen Midazolam

Estimados Efectores Periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia:

A través de la presente, les informamos que el Departamento de Farmacovigilancia ha realizado un relevamiento de las notificaciones de falta de efectividad recibidas durante los últimos años. A modo de conclusión de dicha actividad se ha detectado:

- un número considerable de notificaciones recibidas sobre sospechas de falta de efectividad de midazolam;
- mala calidad de la mayoría de dichas notificaciones;
- que de los resultados obtenidos en los ensayos que el Laboratorio Nacional de Control (INAME, sede Caseros) ha realizado sobre las muestras enviadas se obtuvo que todas las muestras de midazolam cumplieron las especificaciones;
- que la información bibliográfica avala la existencia de factores que afectan la eficacia de midazolam (ajenos a la calidad del producto);

Como consecuencia de ello se ha decidido realizar un seguimiento de todas las notificaciones de sospecha de falta de efectividad de midazolam que reciba el Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Para esto, se solicita a los Efectores Periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia que para notificar sospechas de falta de efectividad de midazolam tengan a bien completar la ficha específica correspondiente que se adjunta a este boletín. Cabe aclarar que en estos casos no es necesario completar también la ficha de desvíos de calidad.

Ante cualquier consulta pueden enviar un correo electrónico a [snfvg@anmat.gov.ar](mailto:snfvg@anmat.gov.ar)

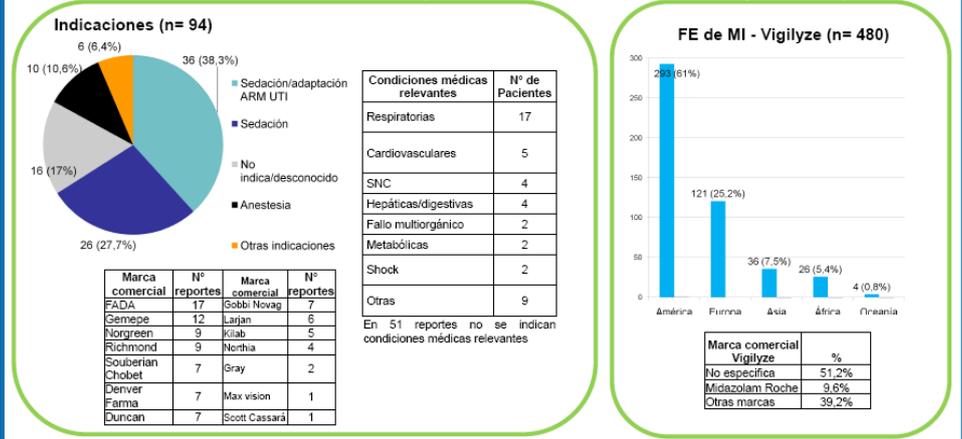
## “ANÁLISIS DE LAS NOTIFICACIONES DE FALTA DE EFECTIVIDAD DE MIDAZOLAM INYECTABLE RECIBIDAS POR EL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA (2007-2015)”

Mariani, P., Vallorani, M., Cardoso, M.B. - Departamento de Farmacovigilancia de la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT)

**Introducción** El midazolam es una benzodiazepina hipnótica-sedante con propiedades ansiolíticas. Se utiliza en procedimientos de diagnóstico, sedación en UTI, anestesia IV (inducción y mantenimiento). Si bien es un medicamento inyectable (100% biodisponible), desde 1997 el Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG) recibió notificaciones con sospecha de falta de efectividad (FE) de Midazolam Inyectable (MI), sin y con muestra adjunta. Éstas fueron analizadas en el Instituto Nacional de Medicamentos (Laboratorio de Control de Calidad de la ANMAT). La sospecha de FE no se registra sólo en Argentina también hay antecedentes internacionales. Tanto en nuestro país como en Panamá y en Chile, se realizaron estudios comparativos entre MI genérico y el producto de referencia.

**Materiales y Métodos** Análisis de todos los reportes de sospecha de FE con muestra (C/M) registrados por el SNFVG (2007-2015). Evaluación de los resultados de las muestras analizadas por INAME (identificación y valoración de principio activo, sustancias relacionadas, determinación de pH según Farmacopea USP-BP y actividad farmacológica experimental en ratones). Búsqueda de reportes de FE de MI en Vigilyze (base de OMS). Revisión bibliográfica de estudios nacionales e internacionales de MI.

**Resultados** Se analizaron 96 reportes de sospecha de FE C/M correspondientes a 14 marcas de MI comercializadas. 94 cumplieron con las especificaciones y 2 están pendientes.



**Discusión** Existen varios factores que pueden influir en la efectividad del MI: medicación concomitante, polimedicación, antecedentes del paciente (consumo crónico de BZD, adicción a drogas), dosis y velocidad de administración, tiempo hasta la aparición del efecto, y prejuicios de los profesionales sobre el uso de marcas genéricas. Debido a esto, no es suficiente el análisis fisicoquímico del producto para determinar la FE. Sería importante realizar estudios adicionales de utilización de MI en pacientes en ARM internados en UTI.

**Conclusiones** El 100% de las 94 muestras con sospecha de FE analizadas por el INAME cumple con las especificaciones de Farmacopea. No se ha determinado que los reportes de sospecha de FE estén relacionados con un desvío de calidad de las EM comercializadas en nuestro país, conclusión que coincide con el estudio realizado por Panamá en cuanto a que habría otros factores no ligados a la calidad del producto que podrían influir en su efectividad.

"Las notificaciones son voluntarias, espontáneas y confidenciales"



**SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA  
MIDAZOLAM: COMUNICACIÓN DE SOSPECHA DE  
FALTA DE EFECTIVIDAD**

País: Argentina		Provincia:				
<b>DATOS DEL PACIENTE:</b> Iniciales..... Peso..... Edad..... Sexo F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>		<b>Condiciones médicas relevantes:</b> Insuficiencia hepática:..... <input type="checkbox"/> Insuficiencia renal:..... <input type="checkbox"/> Alcoholismo:..... <input type="checkbox"/> Uso de benzodicepinas:..... <input type="checkbox"/> Adicción a drogas:..... <input type="checkbox"/> Shock:..... <input type="checkbox"/> Deshidratación:..... <input type="checkbox"/>				
<b>DATOS DE LA ADMINISTRACIÓN</b> <input type="checkbox"/> Indicación de uso 1: Sedación ARM en UTI. Desde fecha: ____/____/____ "Vacaciones de sedación": Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dosis de mantenimiento (teórica) de midazolam: 0.03-0.2mg/kg/h. Dosis de mantenimiento administrada en 24 hs: Número de ampollas:.....en..... mililitros de: Cloruro de sodio 0.9%: <input type="checkbox"/> Dextrosa 5%: <input type="checkbox"/> Otras: <input type="checkbox"/> ¿Cuáles?..... Infusión a.....ml/h. <input type="checkbox"/> Indicación de uso 2: Anestesia Dosis (mg/kg o mg) administrada.....cada..... minutos hasta sedación. <input type="checkbox"/> Indicación de uso 3: Otra. ¿Cuál?..... Dosis (mg/kg o mg) administrada.....cada..... minutos hasta sedación.		<b>Interacciones:</b> Medicación en mismo sachet/jeringa con midazolam: Ranitidina <input type="checkbox"/> Pentobarbital <input type="checkbox"/> Otra <input type="checkbox"/> ¿Cuál?..... Se detectó falta de efectividad del mismo lote en otros pacientes? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Cuántos pacientes?..... Medicación concomitante: ¿Requirió agregar otra droga para lograr la sedación? No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Propofol <input type="checkbox"/> Ketamina <input type="checkbox"/> Tiopental <input type="checkbox"/> Fentanilo <input type="checkbox"/> Otras. <input type="checkbox"/> ¿Cuáles?.....				
<b>DATOS DEL MEDICAMENTO CON SOSPECHA DE FALTA DE EFECTIVIDAD</b>						
Nombre Genérico	Nombre Comercial	Laboratorio	Forma farmacéutica	Número de certificado	Fecha de vencimiento	N°Lote/ serie
Midazolam						
<b>ENVÍO DE MUESTRA</b> ¿Se envía muestra del producto con la supuesta falta de efectividad? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Cantidad de unidades enviadas:..... Fecha de la detección de la falta de efectividad: ____/____/____ (Día/Mes/Año) Fecha de este reporte: ____/____/____ (Día/Mes/Año)			<b>DATOS DEL COMUNICADOR</b> Apellido y Nombre..... Lugar de trabajo..... Dirección..... Profesión..... Teléfono/Fax..... E-mail.....			
PARA USO DEL DEPTO. DE FARMACOVIGILANCIA						
Imputabilidad			Notificación N°:			
Seriedad						
Alsina 671, 1° Piso, Entrepiso. CP C1087AAI. CABA. Tel: (011) 4340-0800. Int 1166. Fax: (011): 4340-0866 <a href="mailto:snfvg@anmat.gov.ar">snfvg@anmat.gov.ar</a> <a href="http://www.anmat.gov.ar">www.anmat.gov.ar</a>						

Formulario 12. Versión 1

**Recordamos que para enviar una notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos, puede ingresar en el siguiente enlace:**

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

**Para enviar notificaciones de sospechas de ESAVIs (eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización), ingresar en el siguiente enlace:**

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

Departamento de Farmacovigilancia

Administración Nacional de Medicamentos,  
Alimentos y Tecnología Médica

Alsina 671, piso 1(Entrepiso)  
C1087AAI - Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
República Argentina  
Tel. (+54-11) 4340-0866  
snfvg@anmat.gov.ar  
[www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar)



Se agradecerá la divulgación de la información contenida en el presente informe con mención de la fuente.