

MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL
DIRECCION DE SALUD PUBLICA
DIVISION DE DROGAS Y COSMETICOS
JUNTA REVISORA DE ESPECIALIDADES

BOLETIN N° 18



1. NORMAS GENERALES:

1.1. AGUA-SALES FLUIDOTERAPIA:

Capítulo XIII, Capítulo XIX . Grupo A.

Soluciones Hipertónicas de Dextrosa:

1. Producto "SOLO PARA USO HOSPITALARIO"

2. Advertencias: Adminístrese sólo por vía venosa central usando equipo estéril y siguiendo rigurosas técnicas de asepsia y antisepsia.

Cuando agregue una fuente de aminoácidos verifique previamente su compatibilidad con el producto.

Debe descartarse el resto de la solución no utilizada. No se administre simultáneamente con sangre.

3. Indicaciones: Para Fluidoterapia parenteral como fuente de agua y calorías, y para hiperalimentación parenteral cuando se asocia con una fuente apropiada de aminoácidos.

4. Contraindicaciones: En pacientes con hemorragias endocraneales o endoespinales, pacientes gravemente deshidratados, pacientes diabéticos descompensados y en coma hepático.

5. Advertencias (al gremio médico): Este producto no debe ser utilizado en pacientes con insuficiencias hepática, fallas renales severas, alcalosis respiratoria, insuficiencia cardíaca, edemas, trastornos metabólicos con deterioro en la utilización del nitrógeno y en pacientes que no tengan apropiada reserva de grasa.

6. Precauciones (al gremio médico): Administre este producto sólo cuando la vía oral no pueda ser tolerada o no sea deseable. No se use por más de 3 a 5 días. Al suspender el tratamiento debe tenerse en cuenta la posibilidad de ocasionar una hipoglicemia secundaria por rebote al producirse un aumento en los niveles de insulina causados por la infusión de soluciones hipertónicas de dextrosa.

1.2. ANESTESICOS:

Capítulo III. Grupo H-Anestésicos Locales. Vol. I.

Debido a los peligros potenciales del empleo inadecuado de productos oftalmológicos que contengan anestésicos

Bácten 18

FE DE ERRATA

PAGINA 2 PUNTO : 1.4. Lease:
FENILBUTAZONA Y OXIFENBUTAZONA

PAGINA 2 PUNTO: 1.5. Lease:

Las asociaciones de Sulfamoxole con trimetoprim han sido sometidas a revisión con el fin de evaluar comparativa - mente las ventajas terapéuticas e inocuidad de ellas frente a las anteriormente aceptadas (ejemplo Sulfametoxazol -Trimetoprim).

locales:

- a) No se acepta el uso de anestésicos locales para uso oftalmológico en asociaciones con otros principios activos.
- b) La única indicación aceptada para esos productos es: Anestésico local oftalmológico (con prescripción facultativa).

1.3. GLUCOCORTICOIDES ASOCIADOS A OTRAS SUBSTANCIAS DESTINADAS A TRATAMIENTO SISTEMICO:

Capítulo XVII. Grupo B. Endocrinología.

No se aceptan, porque los glucocorticoides requieren de variaciones posológicas individuales. Además, la asociación de estas sustancias con analgésicos, antihistamínicos etc, ha favorecido el uso indiscriminado de los glucocorticoides, con el consiguiente aumento de riesgos innecesarios.

1.4. FENILBUTASONA Y OXIFENBUTASONA:

Se prohíben todas las asociaciones que incluyan la Fenilbutasona u Oxifenbutasona.

Los productos que contengan Fenilbutasona u Oxifenbutasona en forma individual deben colocar en etiquetas y empaques la siguiente advertencia: " El tratamiento con este producto no debe prolongarse por más de 7 días salvo indicación médica contraria. Debe administrarse con precaución extrema en pacientes menores de 14 años y mayores de 65 años.

1.5. SULFONAMIDAS CON TRIMETOPRIM:

Las asociaciones de Sulfonamidas con Trimetoprim ha sido sometidas a revisión con el fin de evaluar comparativamente las ventajas terapéuticas e inocuidad entre las diferentes asociaciones que se han estudiado.

Se concede un plazo de seis (6) meses a contar de la presente fecha, para remitir trabajos clínicos bien controlados y de reciente publicación en los cuales se compruebe las ventajas de la asociación. En caso de no contestar en el plazo señalado, se considerará el producto como renunciado y se dictará resolución de prohibición por renuncia.

1.6. INSTRUCTIVO:

Para el envío de trabajos científicos en apoyo de productos farmacéuticos en trámite de registro sanitario*

1. Exposición Sumaria: (Debe incluirse la finalidad de cada una de las sustancias incluidas en el ex ci pi en te).
2. Resumen del material remitido: El resumen debe ser una expresión fiel, objetiva y organizada de los trabajos científicos que se envían anexos al expediente. Cuando se trate de drogas nuevas, el resumen debe incluir todos los datos relevantes para el estudio del producto, desde el aspecto químico hasta los trabajos clínicos en todas sus fases. Cuando la claridad de la exposición así lo requiera, deben incluirse las tablas, gráficos y evaluaciones estadísticas necesarias. En cualquier caso, el resumen debe estar sustentado por referencias bibliográficas que deben remitirse en forma adecuada. En general el resumen debe ser claro, objetivo, documentado y actualizado, y debe establecer de manera tan precisa como sea posible, el balance riesgo/beneficio en relación con drogas similares aprobadas por el Despacho.
3. Tabla de contenido: Todo el material remitido debe estar señalado en una tabla de contenido, que permita la búsqueda fácil de los datos que se requieran: Ejemplo:
VOLUMEN II
(Toxicología)
Tabla de contenido
5 Toxicología Aguda
 5.1.1. RATAS -----Pág. 07
 5.1.2. RATONES ----- " 11
4. Química: nombre químico, fórmula estructural, características químicas y fisicoquímicas.

* En los productos farmacéuticos que requieran el envío de literatura científica de apoyo debe cumplirse la totalidad de las exigencias aquí señaladas, excepto en los casos donde expresamente se señala lo contrario. En caso de que no se cumpla con el instructivo, el expediente y todos sus anexos serán devueltos al interesado para que se subsanen las omisiones correspondientes.

5. Toxicología General: (Es imprescindible que esté incluida la vía de administración y las dosis propuestas para el producto).
 - 5.1. Toxicología Aguda (0 a 7 días). Detallar vía de administración, especies de animales utilizados, dosis, síntomas y signos, evaluaciones de laboratorio, estudios anatomopatológicos.
Los resultados detallados deben incluir todas las tablas, gráficos y evaluaciones estadísticas necesarias. Conclusiones
 - 5.2 Subcrónica (ó subaguda) (más de 7 días y menor de 3 meses). Igual al punto 5.1.
 - 5.3. Crónica (mayor de 3 meses ó mayor de 6 meses, dependiendo de la posología, tiempo de administración e indicaciones propuestas para el producto). Igual al punto 5.1.
6. Toxicología Especial: (Deben cumplir lo exigido en las Normas de la Junta Revisora).
 - 6.1. Teratología : Igual al punto 5.1.
 - 6.2. Mutagenicidad (su omisión no es por si misma motivo de devolución del expediente. Se exigirá su envío, a juicio de la Junta Revisora).
 - 6.3. Cancerogenicidad: (Su omisión no es por sí misma motivo de devolución del expediente). Se exigirá su envío, a juicio de la Junta Revisora).
7. Biodisponibilidad: (Con el producto introducido a trámites de registro sanitario). En el trabajo debe señalarse expresamente la forma farmacéutica y el excipiente del producto utilizado.
 - 7.1. En Humanos:
 - 7.1.1. Indispensable para fármacos nuevos, formas farmacéuticas de liberación controlada y productos que contengan fármacos cuyo margen terapéutico sea estrecho (tipo digitálicos, litio).
 - 7.1.2. No indispensable para principios terapéuticos conocidos cuyo margen te

rapéutico es amplio y en preparaciones de una biodisponibilidad potencialmente mayor que otras aprobadas con anterioridad; (ejemplo: Soluciones en relación con tabletas). En caso de nuevas formas farmacéuticas sólidas, siempre deberá enviarse estudios de disolución adecuada, adaptados a las características del principio activo en el producto propuesto.

7.2. En animales de experimentación: (deseable pero no indispensable).

8. Farmacocinética:

8.1. En animales de experimentación: el trabajo debe incluir el diseño experimental; métodos analíticos utilizados, señalando expresamente la sensibilidad y especificidad del método; vías de administración; especies utilizadas; dosis, características y procedencia de la sustancia activa utilizada. Los resultados detallados deben incluir todas las tablas, gráficas y evaluaciones farmacocinéticas y estadísticas necesarias. Conclusiones.

8.2. En humanos: Igual al punto 8.1.

9. Metabolismo

Mecanismo y órganos involucrados.

9.1. Metabolitos

9.2. Actividad biológica de los metabolitos (su omisión no es por si misma motivo de devolución del expediente. Se exigirá su envío a juicio de la Junta Revisora .

9.3. Distribución de la droga y sus metabolitos.

10. Farmacodinamia: (los estudios deben haber sido publicados cuando así lo exijan las Normas de la Junta).

10.1. Evaluación Farmacológica General:

10.1.1. Células, tejidos, fluídos biológicos u órganos aislados. Los trabajos deben incluir el diseño experimental detallado; metodolo

gía detallada, incluyendo todos los datos que permitan reproducir el experimento (especie animal), cepa, sexo y peso de la misma, célula, tejido, fluido biológico u orgánico utilizado, número de la muestra; dosis, preparación de la (s) sustancia (s) a utilizar; solubilidad del principio activo; descripción del método; descripción de los equipos).

Los resultados deben incluir todas las tablas y gráficas obtenidas.

Evaluación estadística detallada.

Conclusiones.

- 10.1.2. Método (s) Farmacológico (s) para determinar la actividad principal y la valoración biológica del producto terminado (ensayo (s) biológico (s)).* Además de cumplir todas las exigencias del punto 10.1.1. debe ser propuesto por el interesado (remitir en volumen separado y rotulado ensayo biológico). Dicho (s) método (s) deben estar adaptados a la forma farmacéutica e indicaciones del producto. Así como a la vía de administración del producto, y los resultados (tablas, gráficos, evaluaciones farmacológicas y estadísticas) deben reflejar fielmente los estudios que el laboratorio ha realizado con el producto propuesto.

Así mismo, deben enviar droga patrón o droga pura certificadas. Igualmente, si es necesario se exigirá adicionalmente el envío de los informes individuales de cada especie animal utilizada.

* Este material debe presentarse en carpeta aparte, y la misma debe estar rotulada: "Método (s) para evaluar la actividad farmacológica de.....(nombre del medicamento).....En órganos aislados o en animales de experimentación (ensayo biológico)".

- 10.1.3. Animal Entero : Igual al 10.1.1. En casos necesarios se exigirá adicionalmente el envío de los informes individuales de cada especie animal utilizada.
- 10.1.4. Mecanismo de Acción: (Su omisión no es por si misma motivo de devolución). Cuando no existan trabajos comprobatorios al respecto, es necesario que se proponga una hipótesis sustentada en trabajos científicos.
11. Estudios Clínicos:
- 11.1. Fase I. Especialmente metabolismo y farmacocinética. Actividad Farmacológica General.
- 11.2. Fase II. Rango de Dosificación. Balance riesgo/beneficio en las indicaciones potenciales. Evaluación detallada de los efectos farmacológicos, terapéuticos, reacciones colaterales (deseables o indeseables) tanto desde el punto de vista subjetivo como objetivo. Los estudios principales, sobre los cuales se sustenta la aceptabilidad del fármaco deben estar publicados en órganos de divulgación científica, deben haber sido realizados en un número suficiente de pacientes como para llegar a conclusiones objetivas, el diseño experimental debe ser aceptable para la fase en estudio, la evaluación estadística debe adaptarse al diseño seleccionado. Los estudios ciegos y controlados son necesarios en la evaluación de la efectividad terapéutica en la Fase II tardía.
- 11.3. Fase III. Además de lo señalado en el punto 11.2. los trabajos deben ser controlados (*) y haber sido realizados con diseños ciegos. La muestra, así como el diseño y la evaluación estadística, deben ser suficientes como para llegar a conclusiones valederas para la aprobación del producto.

(*) Para los fines del presente instructivo, estudios con "Controlados" es la comparación de dos o más "tratamientos" (placebo o tratamiento activo de acuerdo al caso) en una población bien seleccionada de paciente.

Los estudios principales sobre los cuales se sustenta la aceptabilidad del producto deben estar publicados en órganos de divulgación científica.

12. Tiempo máximo de Permanencia de los expedientes en el Departamento de Farmacología:

A. Expedientes Verdes	1 mes
B. Expedientes Amarillos	3 meses
C. Expedientes Rojos	6 meses

Dichos lapsos incluirán todos los trámites administrativos dentro del Instituto Nacional de Higiene.

NOTA: Los expedientes devueltos perderán su turno de evaluación.

2. NORMAS INDIVIDUALES:

2.1. ALILESTRENOL:

Grupo C Capítulo XVI. Hormonas Sexuales Femeninas.

En el tratamiento del aborto habitual y en el aborto inminente . No se acepta.

2.2. BROMOCRIPTINA:

Advertencia en etiquetas y empaques.

El uso de este producto durante el embarazo debe quedar estrictamente a juicio del médico tratante, una vez que evalúe los beneficios frente a los posibles riesgos de su administración.

Advertencia al Gremio Médico: El uso de este producto durante el embarazo ó cuando se sospeche su existencia debe hacerse después de una cuidadosa valoración del balance riesgo/beneficio tanto de la madre como del feto.

2.3. CEFTRIAXONE:

Capítulo XX. Grupo D. Antibióticos.

Advertencia al Gremio Médico: Durante el tratamiento con este producto deben realizarse pruebas de funcionamiento hepático y renal,tales como transaminasas y creatinina sérica. También debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de enfermedades de la vías y vesícula biliar.

Debido a fenómenos de leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, agranulocitosis, anemia hemolítica, observadas durante la administración de éste producto, deben realizarse frecuentemente recuentos de glóbulos blancos, rojos y plaquetas. "Se ha reportado potenciación de la acción inmunosupresora de esteroides y ciclofosfamida así como antagonis

mo a dosis altas a derivados benzodiazepínicos y a la acción diurética de furosemida , por lo que debe de tenerse precaución al administrar éste antibiótico con las drogas mencionadas " .

Contraindicaciones al Gremio Médico: Insuficiencia renal. Hipersensibilidad a las Cefalosporinas.

2.4. CEFALOTINA SODICA NEUTRA:

Se acepta por tener mejor tolerancia (irritación venosa) que la forma ácida cuando se usa la vía intravenosa. Se concede un plazo de seis (6) meses a contar de la presente fecha para presentar nueva fórmula o renunciar. En caso de no contestar en el plazo señalado, se considerará el producto como renunciado y se dictará resolución de prohibición por renuncia.

2.5. CICLACILIMA:

Contraindicación: Este producto no debe ser administrado a pacientes con antecedentes y/o patología hepática o renal.

Advertencia al Gremio Médico: La administración de la Ciclacilima en animales de experimentación ha demostrado ser nefrotóxica y hepatotóxica, el médico tratante debe tener presente éstos hallazgos y realizar los exámenes de control pertinentes. No debe ser administrado a pacientes con enfermedades hepáticas o renal o con antecedentes de dichas enfermedades.

2.6. CICLOSPORINA:

Advertencia al Gremio Médico: Durante el tratamiento con éste producto pueden aparecer: vómitos, anorexia , hirsutismo, tremor, hipertrofia gingival.

Durante el tratamiento deben hacerse controles seriales del cuadro hemático, ya que la droga puede producir alteraciones de la serie roja y blanca, entre otras disminución de la eritropoyesis, anemia, leucopenia, linfopenia, neutropenia.

También puede producir daño hepático por lo que deben hacerse controles seriados de la función hepática.

La ciclosporina A produce daño tubular renal, por lo que al administrarse sobre todo a pacientes con disfunción renal, debe hacerse con extrema precaución, lle-

vando un seguimiento estrecho del funcionalismo renal.
Advertencia: (en etiquetas y empaques u otros recaudos si los hubiere). USO EXCLUSIVAMENTE HOSPITALARIO.

2.7. COMPLEJO DEL FACTOR IX (HUMANOS):

Factor II, VI, IX y X

Indicaciones : a) Deficit del factor IX cuando hay peligro de sobretransfusiones.

b) Deficit del Factor VII

c) En pacientes que están recibiendo anticoagulantes cumarínicos, que serán sometidos a intervención quirúrgica o han sufrido accidentes.

En caso de deficit de 2 factores II y X se sugiere plasma fresco o específico, no recomendándose este medicamento.

Precauciones: Este producto tiene un alto riesgo de ocasionar hepatitis y tromboembolismo por lo que en cada caso en particular, debe sopesarse el riesgo/beneficio. Deben realizarse controles de los factores de coagulación antes, durante y después del tratamiento con este producto.

2.8. ENZIMAS:

Capítulo X. Grupo G. Enzimas Digestivas.

Deben informar las modificaciones de la relación mg/unidades existentes en cada lote elaborado, en relación a lo declarado en el proceso de registro, si éstos tuvieran lugar.

2.9. MEDROXIPROGESTERONA:

Capítulo XVII. Endocrinología. Grupo C. Hormonas Sexuales Femeninas.

Indicación aceptada: Tratamiento coayuvante en carcinoma endometrial e hipernefoma inoperable, recidivantes o metastásicos.

2.10. NITRATO DE PLATA SOLIDO:

Indicación: Queratolítico.

Advertencia: Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo vigilancia médica. No se utilice en superficies extensas de la piel ni por un tiempo mayor al estrictamente necesario ya que es una sustancia cáustica que puede producir quemaduras.

Precauciones: Manténgase fuera del alcance de los niños.

2.11. TINIDAZOL:

Indicación: Vía Parenteral. Tratamiento de infecciones ocasionadas por gérmenes anaerobios susceptibles al Tinidazol.

Precauciones al Gremio Médico: Debido a la similitud estructural del Tinidazol con el Metronidazol se debe recordar que éste último ha presentado una actividad mutagénica In Vitro (microsomas hepáticos de ratas) , así como actividad cancerígena "In Vivo" (ratas, ratones). Aún cuando no está clara la trascendencia de estos hallazgos en el ser humano, es importante que el médico tratante considere la posibilidad , especialmente en el caso de que el producto se utilice en forma prolongada o repetida. Este producto debe utilizarse con precaución en casos de pacientes con función renal deteriorada, ya que su excreción se realiza principalmente por ésta vía.

2.12. INSULINA MONOCOMPONENTE 100 UI/ml:

Capítulo XVI. Endocrinología. Grupo F. Hormonas Pancreáticas.

Advertencias: Este producto SOLO deberá administrarse con inyectadoras de 1 ml graduadas en centésimas. No se utilice inyectadoras de insulina que estén graduadas en 40 U y 80 U.

Precaución: Aún cuando la incidencia de reacciones alérgicas, el desarrollo de anticuerpos y resistencia con el uso de este producto es menos frecuente, tales efectos colaterales pueden presentarse en ciertos casos.

Recomendaciones:

Para su administración deben alternarse los sitios de aplicación en el tejido celular subcutáneo.

Precaucion (Al gremio médico): Debe ajustarse la dosis dependiendo de situaciones tales como actividad física, estados de ansiedad, alerta, pre y post operatorio.

2.13. PRAZIQUANTEL:

Capítulo XX . Antiinfecciosos. Antiparasitarios. Grupo I Antihelmínticos. Subgrupo B.

Advertencia: Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia ya que su inocuidad sobre el feto no ha sido comprobada.

Precauciones: En caso de tratamiento para neurocisticercosis, la administración del producto debe hacerse preferentemente con el paciente hospitalizado, ya que la muerte de los parásitos se acompaña de reacciones inflamatorias locales, con la consecuente hipertensión endocraneana. Es recomendable la administración previa y concomitante de un esteroide antiinflamatorio a dosis adecuadas con el objeto de disminuir dicha reacción.

En pacientes con cisticercosis de localización subcutánea o muscular, debe realizarse el diagnóstico de exclusión de neurocisticercosis, ya que la droga al actuar sobre las posibles cisticercosis cerebrales, puede ocasionar las reacciones anteriormente mencionadas.

Advertencia al Gremio médico: Hasta ahora, el tratamiento de elección para las neurocisticercosis es quirúrgico. Esta droga sólo debe ser utilizada como coadyuvante de dicha terapia.

2.14. TRIAMTERENO-HIDROCLOROTIAZIDA:

Advertencia al Gremio Médico: Este producto puede ocasionar depresión electrolítica, así como también disminución de la tolerancia a la glucosa y aumento del nivel uricémico. Por lo tanto, durante el tratamiento deben efectuarse, periódicamente los controles correspondientes.

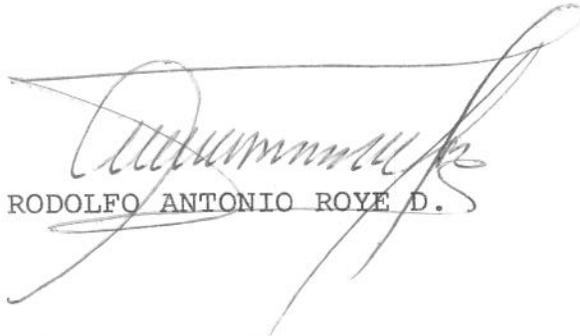
Recomendaciones y Precauciones al Gremio médico: Debe usarse con mucha precaución en pacientes que reciban digitálicos, en casos de alteraciones del metabolismo, especialmente obesidad, gota y diabetes potencial o clínica. Durante el tratamiento con el producto no deben administrarse suplementos de potasio en la dieta, sales de potasio, o sustitutos de la sal que contengan potasio a menos que se esté en presencia de una hipokalemia.

La presencia de un complejo QRS amplio, o arritmia asociada a hiperkalemia hace imprescindible la suspensión del producto y el uso inmediato de la terapia adicional adecuada.

Contraindicaciones: En pacientes que reciban tratamiento con otros agentes "ahorradores de potasio" tales co

mo espironolactona o amiloride, también en caso de insuficiencia hepática, disminución renal progresiva, incluyendo oliguria y azotemia, anuria, en pacientes con hiperkalemia preexistente o que la desarrollen durante el tratamiento con el producto.

También durante el periodo de la lactancia ya que las drogas se eliminan por la leche.



RODOLFO ANTONIO ROYE D.



RAUL CARDONA



ROGER VIVAS DECANIO



ALFONSO MULLER



RAFAEL CAMPO