

MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
"RAFAEL RANGEL"
JUNTA REVISORA DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS

BOLETIN Nº 27

JULIO 1.993

NORMAS GENERALES

1. **AMINOACIDOS SOLUCION PARENTERAL:**

Capítulo XIX. Grupo A.

Compromiso de comunicar al Gremio Médico:

(*) Advertencia: Se ha descrito, relacionado con la ingesta de triptofano a dosis diarias de 1,5 g un Síndrome caracterizado por mialgias, fatiga muscular y recuento de eosinófilos de 1×10^9 células por litro. De este síndrome, denominado eosinofilia-mialgia, se han reportado alrededor de 1300 casos, algunos de ellos mortales. Esto no ha sido descrito con los productos para uso parenteral.

2. **CARDIOVASCULARES-ANTIHIPERTENSIVOS:**

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Compromiso de comunicar al Gremio Médico:

"Debido a que en los últimos años se ha reportado en un número significativo de casos, la aparición de malformaciones cráneo - faciales y renales en fetos, de madres que han utilizado inhibidores de la E.C.A., durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, se recomienda no utilizar estas drogas durante la gestación y muy especialmente en su estadio final.

3. **COLORANTES ARTIFICIALES PERMITIDOS:**

Se acepta el colorante **AMARILLO DC Nº 10**

Se acepta el colorante **ROJO Nº 6** para su inclusión en productos medicamentosos.

4.- **GLAFENINA**

Prohibida por reportes de reacciones adversas graves.

NORMAS GENERALES

AMINOACIDOS SOLUCION PARENTERAL:

Capítulo XIX, Grupo A.
Compromiso de comunicar al Gremio Médico:
(*) Advertencia: Se ha descrito, relacionado con la ingesta de triptofano a dosis diarias de 1.5 g un síndrome caracterizado por mialgias, fatiga muscular y recuento de eosinófilos de 1×10^9 células por litro. De este síndrome, denominado eosinofilia-mialgia, se han reportado alrededor de 1300 casos, algunos de ellos mortales. Esto no ha sido descrito con los productos para uso parenteral.

CARDIOVASCULARES-ANTIHIPERTENSIVOS:

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
Compromiso de comunicar al Gremio Médico:
Debido a que en los últimos años se ha reportado un número significativo de casos, la aparición de malformaciones craneo-faciales y renales en fetos, de madres que han utilizado inhibidores de la E.C.A., durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, se recomienda no utilizar estas drogas durante la gestación y muy especialmente en su estado final.

COLORANTES ARTIFICIALES PERMITIDOS:

Se acepta el colorante AMARILLO DC No 10.
Se acepta el colorante ROJO No 6 para su inclusión en productos medicamentosos.

GLAUCOMA:

Prohibida por reportes de reacciones adversas graves.

5. **PRODUCTOS OBTENIDOS POR TECNOLOGIA DEL ADN RECOMBINANTE (ADNr)**

1. Los productos obtenidos por la técnica del ADN recombinante son considerados fármacos nuevos y por tanto su registro corresponderá a un expediente "**clasificado como producto nuevo**". Se exceptúan las nuevas presentaciones, concentraciones, indicaciones y posologías, cuando el mismo laboratorio fabricante tenga aprobado otro producto con el mismo principio activo obtenido por medio de la misma tecnología; en tal caso deberá remitir se la documentación científica y técnica que avale dicha solicitud.
2. Las normativas descritas para estos productos serán revisadas regularmente, de acuerdo con el avance de los conocimientos sobre el particular.
3. La Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, podrá, previa exposición razonada y documentada del interesado, exceptuar del cumplimiento de aquella (s) norma (s) que no sea (n) aplicable (s) al producto.
4. Las características de los estudios clínicos a los cuales se refieren las normas subsiguientes (publicación, tamaño de la muestra, diseño experimental y otras) son iguales a las exigencias de las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos (Capítulo I).
5. Remitir una exposición sumaria, de acuerdo con el Art. 51 de la Ley de Ejercicio de la Farmacia; especialmente es necesaria en los productos Biotecnológicos (ADNr) para que se comprueben las similitudes o diferencias con el producto natural y se aporten datos que señalen las ventajas que representa el producto propuesto. Cuando el producto no tenga similar de origen natural, se debe justificar su uso terapéutico.

SUBGRUPO I

PRODUCTOS ADN RECOMBINANTE IGUALES AL PRODUCTO NATURAL

Son aquellos productos obtenidos con la finalidad de sustituir al producto de origen natural y deben cumplir con las normas generales.

1. Cuando en la fórmula del producto existan derivados sanguíneos de origen humano (por ejemplo albúmina), deben remitir pruebas de despistaje de Hepatitis y Virus de Inmunodeficiencia Adquirida Humana (VIH).
2. Además de las muestras del producto final, deberán remitir muestras de la sustancia activa purificada, en la cantidad que exija el análisis. Se exceptúa el envío de dicha sustancia activa, cuando se demuestre que la misma no es necesaria.
3. El patrón de referencia enviado deberá estar acompañado por el certificado de análisis frente a la sustancia de origen

natural y cuando así sea requerido, esta última sustancia también debe ser enviada.

4. Los estudios pre-clínicos, no serán exigidos para este subgrupo.
5. Los estudios clínicos deben evaluar la eficacia y seguridad del producto propuesto y ser comparada con la del producto similar de origen natural. Además, los productos que no sean para inmunización activa o de uso agudo, deberán evaluar la posible formación de anticuerpos al principio activo, así como a los contaminantes antigénicos propios de este tipo de biotecnología (ADNr).

En los productos de inmunización activa deberán demostrar la antigenicidad y protección conferida por la dosis propuesta.

6. METODOS DE OBTENCION Y ANALISIS

6.1. Sistemas de Expresión: Deberán remitir:

- a. Método empleado para la obtención del segmento que codifica para el producto deseado, especificando el tipo de célula y el origen del material aislado.
- b. Análisis detallado de la secuencia nucleotídica del segmento clonado, empleando para ello, los mapas peptídicos con enzimas de restricción.
- c. Información acerca de si el polinucleótido clonado contiene más información que la secuencia codificadora. En ese caso deberá ser adecuadamente caracterizado.
- d. Descripción del vector de expresión empleado, especificando el origen y función de cada uno de sus segmentos.

- e. Estudio del fenotipo y genotipo de la célula huésped empleada, incluyendo material científico publicado. Si la célula huésped es de origen mamífero, deberá ser completamente caracterizada, incluyendo:

1. Historia y genealogía de la línea celular.
2. Métodos y materiales empleados en su mantenimiento, propagación y almacenaje.
3. Crecimiento y morfología de la línea celular.
4. Demostración de ausencia de agentes adventicios: bacterias, hongos, levaduras, virus (incluyendo retrovirus) y micoplasmas.
5. Cariología

6. Estudios de tumorigenicidad

7. Estudios de expresión oncogénica

8. Contenido de DNA de la línea celular en el producto final.

6.2. Banco de células huésped:

a. Historia y metodología de clonamiento, así como los criterios de aceptación para nuevos lotes de células huésped.

- b. Estabilidad de la célula huésped, vector de expresión y secuencia nucleotídica que codifica por el producto.
- c. Métodos empleados para la identificación y determinación de la pureza del banco de células.
- d. Determinación de agentes adventicios: bacterias, hongos, levaduras, virus (incluyendo retrovirus) y micoplasmas.

6.3. Producción

a. Remitir una descripción detallada del método de producción y materiales empleados para el crecimiento celular e inducción de la expresión del producto, así como de los métodos utilizados para el control de:

- 1- las células empleadas en la producción y su estabilidad genética.
- 2- caracterización del vector de expresión y secuencia nucleotídica que codifica por el producto a obtener.

3- agentes adventicios

4- criterios para el rechazo de un lote de producción.

b. En la producción de productos ADNr, antibióticos tipo penicilina y otros betalactámicos; así como fenilmetil-sulfonilfluoride, beta -propiolactona, formaldehído y otros agentes químicos capaces de dar origen a proteínas inmunogénicas:
No se aceptan.

6.4. Purificación

a. La metodología empleada en la cosecha, extracción y purificación, debe ser remitida en detalle, así como también los métodos empleados para la remoción de agentes introducidos por estos procedimientos.

b. Los procesos de purificación, deberán garantizar la

eliminación de virus, bacterias, ácido nucleico y otros materiales con poder antigénico.

- c. Cuando en el proceso de purificación sean empleados anticuerpos en columnas de afinidad, deberán demostrar que los anticuerpos empleados están libres de ADN y virus. Así mismo, debe remitirse el método empleado en la construcción de la columna (acoplamiento del anticuerpo a la columna matriz). En el producto final deberá comprobarse la ausencia de inmunoglobulinas provenientes de dichos anticuerpos.

6.5. Caracterización del producto:

a. Sustancia activa purificada

Caracterización físico-química

1. Análisis de la composición de aminoácidos.
2. Análisis de la secuencia parcial de aminoácidos
3. Mapa peptídico
4. Electroforesis en gel de poliacrilamida (condiciones reducidas y no reducidas)
5. Punto isoelectrico
6. Análisis cromatográfico (HPLC, cromatografía de afinidad).
7. Espectrometría de masas
8. Microscopía electrónica (dispersión óptica rotatoria y dicroísmo circular).
9. Análisis de carbohidratos y lípidos, si son componentes de la sustancia activa.

- Caracterización Biológica:

La identidad y potencia del producto deberá ser determinada empleando métodos In Vitro e In Vivo, mediante comparación con un patrón internacional de la OMS o una preparación de referencia estandarizada con el producto de origen natural.

b. Producto Final

Caracterización físico-química:

1. Verificación de la composición de aminoácidos

2. Análisis del mapa p

3. Análisis de la secuencia parcial

4. Electroforesis en gel de poliacrilamida

5. Punto isoelectrico

6. Análisis cromatográfico (cuando se requiera)

7. Determinación de carbohidratos y lípidos

8. Determinación de proteínas

9. Determinación de hidróxido de aluminio (cuando se requiera)

10. Determinación de tóxicos

6.6 Prueba para contaminantes

a. Contaminación pirogénica

El producto final se pondrá en contacto con células sanguíneas mononucleares humanas en un cultivo *In Vitro* y, posteriormente, el fluido del cultivo celular será utilizado para la prueba de pirógenos en conejos.

b. Contaminación Viral

Demstrar la ausencia de contaminación viral en el producto final.

c. Contaminación con ácido nucleico

El contenido de ácido nucleico en el producto final deberá ser determinado, empleando un método cuya sensibilidad esté en el orden de los picogramos.

d. Contaminación antigénica

Análisis para la determinación de contaminantes antígenicos derivados del producto en sí, la célula huésped, fracciones subcelulares y constituyentes del medio de cultivo.

e. Contaminación microbiana

Ensayos para demostrar la ausencia de bacterias (aerobias y anaerobias), hongos, levaduras y micoplasmas en el producto final.

C.

SUBGRUPO II

Productos ADN Recombinante Modificados

Aquellos productos obtenidos con modificaciones de la estructura del producto similar de origen natural y aquellos que no tengan similar de origen natural, deberán cumplir con todas las normas generales del presente capítulo.

1. Cuando en la fórmula del producto existan derivados sanguíneos de origen humano (por ejemplo albúmina), deben remitir pruebas de despistaje de Hepatitis y Virus de Inmunodeficiencia Adquirida Humana (VIH).

2. Descripción detallada de la estructura molecular del producto. Cuando el producto haya sido obtenido por modificación de la molécula de origen natural, señalar dichas modificaciones.

3. El envío de las muestras del producto final y cuando se considere necesario, deberán remitir muestra de la sustancia activa purificada.

4. El envío del patrón de referencia y su certificado de análisis contra el patrón internacional, cuando éste este disponible.

5. Estudios Preclínicos:

Según lo establecido en las Normas Junta Revisora de Especialidades Farmacéutica Capítulo I, Aspectos Legales, Grupo B., para la aprobación de medicamentos nuevos.

6. Estudios Clínicos:

Deberán comprobar la eficacia y seguridad del producto recombinante modificado, en la indicación y posología propuestas, así como la determinación de anticuerpos a la molécula y a los contaminantes antigénicos.

En general deberá comprobarse que el balance riesgo-beneficio del producto es satisfactorio, en relación con el tratamiento de elección existente para el momento del desarrollo del producto propuesto.

7. Métodos de Obtención y Análisis

Igual al Subgrupo I. (Productos ADN Recombinantes iguales al producto natural).

Ensayos para demostrar la ausencia de bacterias (asporias y anaerobias), hongos, levaduras y micoplasmas en el producto final.

NORMAS INDIVIDUALES

1. ACIDO CLODRONICO

Capítulo XVII- Antineoplásicos

Drogas utilizadas como coadyuvante en la terapia anti-neoplásica

(*) **Advertencias:**

Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Su Administración por vía IV debe realizarse únicamente en infusión lenta diluyéndose el contenido de la ampolla en 500 cc de solución isotónica de cloruro de sodio (no se recomienda el uso de otras soluciones ya que pueden suscitarse incompatibilidades químicas). La infusión debe realizarse en un tiempo no menor de dos horas.

Una vez preparada la solución, la potencia (actividad o estabilidad) del producto se mantiene durante 6 horas.

No debe sobrepasarse la dosis máxima diaria por vía IV de 400 mg (1 ampolla).

La duración del tratamiento se determinará mediante monitoreo de los niveles séricos de calcio. Si embargo, la terapia intravenosa no debe prolongarse por un período mayor de 10 días.

La administración oral del producto **Aconjuntamente** con alimentos ricos en calcio (leche y derivados) ó con medicamentos que contengan calcio, hierro o magnesio disminuyen su absorción, pudiendo determinar de niveles subterapéuticos del clodronato.

(*) **Precauciones:**

Durante la terapia es recomendable evaluar regularmente las funciones hepática, renal y el recuento de eritrocitos, así como el nivel de fosfato sérico.

(*) **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al ácido clodrónico, insuficiencia renal, enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, embarazo y lactancia.

(*) **Efectos Secundarios:**

Aunque en raras ocasiones, la administración del producto puede dar lugar a la aparición de reacciones de hipersensibilidad, y al inicio del tratamiento pueden presentarse alteraciones gastrointestinales tales como náuseas y diarreas.

También puede aparecer proteinuria pasajera, disminución del fosfato sérico, aumento de las fosfatasas alcalinas y de la lactato deshidrogenasa, así como de la hormona paratiroidea, de carácter reversible.

Durante la administración IV, se han descritos casos

aislados de anuria renal aguda asociada con la infusión rápida del producto.

Advertencias:

Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. Este producto no debe ser administrado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ya que aunque no ha producido malformaciones congénitas en los animales de experimentación, su inocuidad sobre el feto humano no ha sido comprobada.

Acido Clodronico para infusión:

Una vez preparada la solución, la potencia de la misma (actividad o estabilidad del producto) se mantiene durante 6 horas.

Acido Clodronico por vía oral:

La administración oral del producto conjuntamente con alimentos ricos en calcio (leche y derivados) o con medicamentos que contengan calcio, magnesio o hierro disminuye su absorción, por lo cual es recomendable suprimir la ingesta de los mismos durante el tratamiento. Evítese la ingesta de alimentos 1 hora antes o después de tomar el medicamento.

BACITRACINA

Antibióticos de Uso Tópico: En etiquetas y empaques:

Advertencias: Si presenta irritación, sensación de quemazón, inflamación u otros signos de sensibilidad durante la terapia con bacitracina, descontinúe el uso y consulte con el facultativo.

Compromiso de comunicar al Gremio Médico :

(*) **Advertencias:** El uso de la bacitracina puede resultar en una sobreinfección a organismos no susceptibles, como hongos, particularmente candida, si ello ocurre debe instaurarse terapia específica.

La asociación de bacitracina con corticoides de uso tópico, puede enmascarar los signos clínicos de infecciones bacterianas, micóticas o virales o puede suprimir las reacciones de hipersensibilidad a los antibióticos u otros ingredientes en la formulación.

Debe informarse a los pacientes que las preparaciones tópicas de bacitracina, son solo de uso externo y no deben ser usados en ojos o aplicados sobre áreas extensas del cuerpo.

Debe descontinuar el uso y consultar al médico si la condición persiste o empeora.

Las preparaciones tópicas de bacitracina no deben ser

usadas por más de 1 semana. Prohibida la venta en farmacias.

Compromiso de comunicar al Gremio Médico lo siguiente:
(*) Indicaciones: "Tratamiento de la esquizofrenia en sus diversas formas, en terapia con neurolepticos clásicos, debido a la severidad de los efectos colaterales extrapiramidales."

4.4. **CLORHIDRATO DE TRAMADOL**

Analgésicos extrapiramidales.
Comunicar al Gremio Médico lo siguiente:

(*) **Advertencias:** Producto de uso delicado que solo debe

"Los pacientes con antecedentes de estados convulsivos que ameriten tratamiento con Clorhidrato de Tramadol, deben ser vigilados estrictamente por el médico tratante, durante la administración del producto. Con el uso de Clorhidrato de Tramadol, se han descrito casos aislados de crisis convulsivas. Si es necesario el empleo de clorhidrato de tramadol, durante el período de lactancia, debe ser tomado en cuenta por el médico tratante, que aproximadamente el 0,1% de la dosis administrada pasa a la leche materna".

5. **CLOZAPINA**

Este producto puede producir somnolencia, sedación, por lo cual durante la administración deben evitarse trabajos que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como manejo de vehículos.
Cápitulo III. Estimulantes y depresores del Sistema Nervioso Central. Grupo D - Psicotrópicos.

La clozapina puede producir alteraciones hematológicas tales como leucopenia y agranulocitosis (hasta 2%). Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo prescripción por médico psiquiatra tratante, cuando no se detecta oportunamente, por lo cual es obligatorio un estricto control hematológico (incluyendo conteo de este producto no debe ser administrado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ya que no han sido completados los trabajos que demuestren su inocuidad sobre el feto. Tampoco debe administrarse a madres durante el período de lactancia. En caso de ser indispensable el uso del producto, la lactancia debe ser suspendida sobre todo a pacientes susceptibles, sobre todo a dosis en las que se recomienda que los incrementos en las dosis se hagan por etapas.

Este producto puede producir sedación, somnolencia, disminución de la actividad refleja. Durante su administración evitese los trabajos que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como manejo de vehículos u otro tipo de maquinaria automotriz. Este producto puede producir alteraciones hematológicas importantes, por lo cual es importante la realización de las pruebas hematológicas asignadas por el psiquiatra tratante. El psiquiatra tratante debe informarse de cualquier síntoma o signo de infección (fiebre, dolor de garganta, síntomas gripales etc.) que presente el paciente durante el tratamiento con este producto. A fin de minimizar los riesgos de agranulocitosis, se recomienda la venta exclusiva en el Laboratorio fabricante con la presentación y archivo del recibo psiquiátrico correspondiente y pruebas hematológicas.

El uso de este producto puede producir alteraciones hematológicas importantes, por lo cual es importante la realización de las pruebas hematológicas asignadas por el psiquiatra tratante. El psiquiatra tratante debe informarse de cualquier síntoma o signo de infección (fiebre, dolor de garganta, síntomas gripales etc.) que presente el paciente durante el tratamiento con este producto. A fin de minimizar los riesgos de agranulocitosis, se recomienda la venta exclusiva en el Laboratorio fabricante con la presentación y archivo del recibo psiquiátrico correspondiente y pruebas hematológicas.

El uso de este producto puede producir alteraciones hematológicas importantes, por lo cual es importante la realización de las pruebas hematológicas asignadas por el psiquiatra tratante. El psiquiatra tratante debe informarse de cualquier síntoma o signo de infección (fiebre, dolor de garganta, síntomas gripales etc.) que presente el paciente durante el tratamiento con este producto. A fin de minimizar los riesgos de agranulocitosis, se recomienda la venta exclusiva en el Laboratorio fabricante con la presentación y archivo del recibo psiquiátrico correspondiente y pruebas hematológicas.

El psiquiatra tratante debe informarse de cualquier síntoma o signo de infección (fiebre, dolor de garganta, síntomas gripales etc.) que presente el paciente durante el tratamiento con este producto. A fin de minimizar los riesgos de agranulocitosis, se recomienda la venta exclusiva en el Laboratorio fabricante con la presentación y archivo del recibo psiquiátrico correspondiente y pruebas hematológicas.

A fin de minimizar los riesgos de agranulocitosis, se recomienda la venta exclusiva en el Laboratorio fabricante con la presentación y archivo del recibo psiquiátrico correspondiente y pruebas hematológicas.

Prohibida la venta en establecimientos farmacéuticos.

Compromiso de comunicar al gremio médico lo siguiente:

(*) Indicaciones: "Tratamiento de la esquizofrenia en sus diversas formas, en pacientes refractarios a la terapia con neurolepticos clásicos, debido a la severidad de los efectos colaterales extrapiramidales".

Comunicar al Gremio Médico lo siguiente:

(*) **Advertencias:** Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo prescripción por médico psiquiatra. Este producto no debe ser administrado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ya que no han sido completado los trabajos que demuestren su inocuidad sobre el feto; tampoco debe administrarse a madres durante el período de lactancia. En caso de ser indispensable el uso del producto, la lactancia debe ser suspendida.

Este producto puede producir somnolencia, sedación, bradicinesia, por lo cual durante su administración deben evitarse trabajos que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como manejo de vehículos y maquinaria automotriz.

La clozapina puede producir alteraciones hematológicas tales como leucopenia y agranulocitosis, con una incidencia mayor que con otros neurolepticos clásicos (hasta 2%), siendo este efecto fatal, principalmente cuando no se le detecta oportunamente, por lo cual es obligatorio un estricto control hematológico (incluyendo conteo diferencial leucocitario) antes, durante y después del tratamiento. La administración del producto se ha asociado con efectos adversos sobre el S.N.C., tales como sedación, bradicinesia; alteraciones EEG y crisis convulsivas en pacientes susceptibles, sobre todo a dosis altas, por lo cual se recomienda que los incrementos en las dosis se hagan en forma gradual y no sobrepasen las dosis a las cuales comienzan a apreciarse este tipo de alteraciones. Efectos secundarios como temblor, discinesia moderada y síndrome neuroléptico maligno han sido informados ocasionalmente.

Entre los efectos secundarios más frecuentes señalados destacan: hipotensión ortostática; taquicardia; alteraciones ECG; sialorrea; constipación; aumento del apetito y de peso, hipertemia (38.9°C); estados delirantes y aumentos en las enzimas hepáticas, efectos que suelen ser transitorios.

El psiquiatra tratante debe estar atento a los síntomas o signos de infección (fiebre, dolor de garganta, síntomas gripales etc.) que presente el paciente durante el tratamiento.

Precauciones especiales para el uso de clozapina

A fin de minimizar los riesgos de agranulocitosis, se recomiendan las siguientes instrucciones de seguridad: La terapia con clozapina no debe ser administrada a pacientes con una historia positiva de leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, o cualquier clase

se no se altera la médula ósea o discrasias sanguíneas inducidas por fármacos. Se observa una reserva funcional suficiente para superar el potencial riesgo/beneficio de continuar el tratamiento.

2.- La clozapina no debe ser usada conjuntamente con fármacos que tengan un potencial conocido de producir agranulocitosis o leucopenia; así mismo debe evitarse el uso concomitante de neurolepticos de depósito que puedan producir leucopenia o agranulocitosis, ya que no sería posible retirarlos rápidamente, de ser necesario. En raras ocasiones: fiebre, estados de brome neuroleptico maligno.

3.- Antes de iniciar la terapia con clozapina se debe realizar un control hematológico y un conteo de blancos para asegurar que los pacientes con conteo de blancos normal reciban el producto.

4.- Tiene que asegurarse que los pacientes bajo tratamiento con clozapina tengan acceso a los exámenes hematológicos requeridos.

5.- Los pacientes y familiares deberán ser instruidos por el psiquiatra tratante y a consultar inmediatamente si se desarrollan signos y/o síntomas de infección.

6.- Durante las primeras 18 semanas de tratamiento es imperativo la realización de la fórmula y conteo de leucocitos una vez por semana y luego mensualmente mientras dure el tratamiento.

7.- Cuando el conteo de blancos está por debajo de $3.500/\text{mm}^3$ o cuando aparecen signos y/o síntomas de infección, debe realizarse un conteo diferencial inmediato.

8.- Si se confirma un conteo de blancos menor de $3.500/\text{mm}^3$ o un conteo absoluto de granulocitos neutrofilos está entre 2000 y $1500/\text{mm}^3$, deben realizarse las pruebas 2 veces por semana, para alcanzar una vez por semana de 30 a 35 vol%. Posología: Se recomienda dos fases.

9.- Es obligatoria la descontinuaución del tratamiento con clozapina cuando el conteo de blancos sea menor de $3.000/\text{mm}^3$ o cuando el conteo de granulocitos neutrofilos sean menor de $1.500/\text{mm}^3$.

10.- Los pacientes con un conteo de blancos menor de $2.000/\text{mm}^3$ y/o granulocitos neutrofilos menor de $1.000/\text{mm}^3$ deben ser controlados por un hematólogo, quien deberá considerar el uso de factores de crecimiento.

11.- Los pacientes en quienes se haya descontinuado la terapia con clozapina por alteraciones hematológicas no deben ser reexpuestos al producto.

- 12.- Si después de 8 semanas de terapia continua no se observa una respuesta adecuada al tratamiento el psiquiatra tratante deberá sopesar el potencial riesgo/beneficio de continuar el tratamiento.

Efectos secundarios: La clozapina no debe ser usada conjuntamente con fármacos que tengan un potencial de producir hipotensión ortostática, taquicardias, alteraciones ECG y EEG, sialorrea, aumento de apetito, aumento de peso, constipación, que puedan producir leucopenia o agranulocitosis, ya que no sería posible retirarlas rápidamente, de ser necesario.

En raras ocasiones : fiebre, estados delirantes y síndrome neuroléptico maligno.

Precauciones Generales: Antes de iniciar la terapia con clozapina se debe realizar un control hemático. Usese con precaución en pacientes epilépticos o con antecedentes de crisis convulsivas.

Contraindicaciones:

Pacientes con historia de leucopenia, de granulocitopenia o agranulocitosis inducida por fármacos.

- Intoxicación alcohólica o farmacológica aguda.
- Psicosis tóxica o estados comatosos.
- Insuficiencia renal y/o hepática.

6.- **ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE**

Capítulo Biotecnológicos
Indicaciones: Tratamiento de la anemia por déficit de eritropoyetina en pacientes con insuficiencia renal terminal en plan de hemodialis.

Vía de Administración: Endovenosa lenta.

Posología: Se recomienda dos fases.

Fase de conexión: 40 UI/kg/peso corporal tres veces por semana hasta un máximo de 240 UI/kg peso corporal tres veces por semana, para alcanzar un nivel de hematocrito de 30 a 35 vol%.

Fase mantenimiento: Para mantener el hematocrito entre 30 y 35 vol% se debe reducir individualmente la dosis a la mitad de la última dosis administrada.
Dosis promedio de mantenimiento recomendada: 30 UI/kg de peso tres veces por semana después de la diálisis.

Advertencia: Se ha observado aumento de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial en pacientes tratados con rh-EPO. Motivo por el cual deben vigilarse estrechamente dichos parámetros durante la administración del producto.

Los pacientes con hipertensión arterial pueden requerir ajustes del tratamiento antihipertensivo previo, en caso de aparecer síntomas de encefalopatía hipertensiva el

paciente, deberá ser tratado en unidades de cuidado intensivo como medio de control de la actividad de la enfermedad. Puede ocasionar: cefalea, náuseas y vómitos como efecto.

Precauciones: usese con precaución en pacientes portadores de tumores malignos, cifras de plaquetas elevadas, insuficiencia hepática crónica, várices o conocida hipersensibilidad al principio activo.

Las deficiencias de ácido fólico y vitamina B12 deben ser corregidas debido a que estas merman la eficacia de la eritropoyetina Humana Recombinante (rh-EPO).

DIPOLOHIDROXILAMINA (YODOQUINOL)

10.

7. **FLUOXETINA:**

Advertencia: "No se suprime la Advertencia: "Debido a que la fluoxetina puede ocasionar reacciones adversas tales como: síndrome extrapiramidal, acatisia, convulsiones, tics, sordera, a nivel neurológico; suicidios, episodios maníacos y reacciones paranoides a nivel psíquico; y a nivel endocrino, disfunción sexual, síndrome de secreción inapropiada de hormonas antidiuréticas es recomendable vigilar de cerca a los pacientes durante las etapas iniciales de la terapia con el fin de detectar precozmente estos eventos.

Interacciones: Después de la epidemia de la enfermedad de la neuritis miopática sub-aguda, generalmente irreversible. Inhibidores de la MAO, antidepressivos tricíclicos, carbamazepina, litio, triptofano, pentazocina, buspirona, diazepam.

Se recomienda un período de 5 semanas en aquellos pacientes que reciban tratamiento con fluoxetina antes de iniciar tratamiento con inhibidores de la MAO, antidepressivos tricíclicos o triptófeno. Las dosis de litio, y carbamazepina deben monitorizarse y reducirse si se asocian a la terapia con fluoxetina.

8. **FLUTICASONA**

Propionato de fluticasona (micronizado)
Endrocrinología (hormonas)
Corticosteroides Uso O.R.L.

Indicaciones: Tratamiento de Amibiasis intestinal en Durante la administración de fluticasona, se ha reportado ocasionalmente, sensaciones desagradables, olfatorias y gustativas y, discreta epistaxis, inflamación de la mucosa nasal (sensación de quemadura), inflamación de la garganta, dolor de cabeza. También se ha señalado la posibilidad de ocurrir infecciones micóticas de localización nasal o bucofaringea.

IDARUBIRINA

11.

9. **IOPAMIDOL**

Capítulo XXI. Misceláneos. Medios Diagnósticos: Derivados iodados. Para su administración endovenosa debe diluirse el producto, luego incluirlo en un frasco de

El iopamidol, utilizado en mielografía, cisternografía y ventriculografía como medio de contraste radiológico, puede ocasionar; cefalea, náuseas y vómitos como efecto colateral. Dichas reacciones serán más o menos intensas según la localización del estudio y la cantidad de contraste utilizado; otras reacciones que pueden aparecer con menos frecuencia son: hipotensión, parestesias, mioclonías, debilidad y en ocasiones convulsiones.

10. DIODOHIDROXIQUINOLINA (YODOQUINOL)

Capítulo Amebicidas intraluminales: AMITEXOLIN

Se suprime la Advertencia: " No se debe exceder la dosis de 250 mg a 500 mg 2 a 3 veces al día para el adulto, ni prolongar el tratamiento por más de 10 días".

Se sustituye por la advertencia: "Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se use indiscriminadamente, ya que su empleo a dosis mayores de dos (2) gramos/día, por más de veinte (20) días, está asociado con riesgo significativo, en especial Síndrome SMON (neuritis mielo óptica sub-aguda), generalmente irreversible. Después de la epidemia de 1970 en Japón (asociado a un compuesto similar: clioquinol); aún se describen casos esporádicos asociados a yodoquinol (Diodoquin) y la prevalencia actual es sin duda mayor.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ya que su inocuidad sobre el feto no ha sido comprobada. Tampoco durante el período de lactancia.

Posología e indicaciones:
La posología aceptada para el producto es:

Adulto: 650 mg tres veces al día, después de las comidas, por 20 días.

Niños: 40 mg/kg/día, por 20 días.

Indicaciones: Tratamiento de Amibiasis intestinal en pacientes asintomáticos portadores de trofozoítos o quistes, o en pacientes no disentéricos con amebiasis sintomática intestinal, en combinación con mixtos (metrónidazol).

11.- IDARUBIRINA

Capítulo XXI . Antineoplásicos. Coadyuvante en la Terapia antineoplásica.

Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado por el médico .

Para su administración endovenosa debe diluirse el producto, luego incluirlo en una solución de cloruro de

sodio al 0,9% . Dicha preparación debe ser administrada lentamente .

(*) Se recomienda realizar pruebas de funcionalismo renal. Debe evitarse el contacto prolongado con soluciones de Ph alcalino ya que sufre degradación; no debe mezclarse con heparina, ni con otras drogas.

(*) Es recomendable realizar examen oftalmológico anual. Si existe contacto accidental con piel y mucosas, éstas deben ser lavadas con abundante agua y jabón. Si el contacto es con conjuntivas, deben ser lavadas con solución salina.

Precauciones:

No debe ser administrado a pacientes con mielo - supresión.

Este producto ocasiona una mielo supresión grave, por lo tanto se recomienda la evaluación hematológica periódica.

En estudios clínicos, se ha comprobado que la utilización simultánea con el midazolam, debido a que ambos son la misma vía metabólica citocromo P450, y como a estos productos se les describe efecto cardiotóxico, por lo tanto se recomienda hacer ECG antes de cada ciclo, así como la evaluación ecocardiográfica y la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Los efectos cardiotóxicos son potenciados cuando hay una radiación previa ó concomitante, o cuando el tratamiento es simultáneo con otros agentes tóxicos cardíacos.

A este producto se le describe daño hepático y renal, por lo que debe hacerse evaluación del funcionalismo hepato-renal previo y durante el tratamiento.

Contraindicaciones:

En pacientes tratados previamente con dosis acumuladas máximas de otras antraciclinas, con alteración cardíaca, daño renal, hepático y con infecciones no controladas.

No debe usarse durante el embarazo y lactancia.

12. **METOXSALENO** (efiduetas y empaques): Advertencia: Al ser expuesto a la luz; cuando abra el frasco, hágallo en un lugar protegido de la luz.

Capítulo XXXI. **(*)Efectos Secundarios:** La administración de este producto puede ocasionar alteraciones gastrointestinales y del sistema nervioso central, tales como: náuseas, vómitos, cefalea, mareos, excitación y depresión mental. Así mismo, a nivel de la piel pueden producirse quemaduras y prurito.

Capítulo X. **Cardiovascular-Grupo Vasodilatadores.** Los efectos secundarios a largo plazo del Metoxsaleno así como el tratamiento con metoxsaleno y anteojos UV-A adsorbentes son los mismos que los de la exposición a la luz ultravioleta e incluyen alteraciones actínicas de la piel (envejecimiento), cáncer de la piel y cataratas.

Dosis máxima recomendada: 800 mg / día

Advertencias: Dicha preparación debe administrarse lentamente.

(*) Se recomienda realizar pruebas de funcionalismo hepático, antes de iniciar el tratamiento y a intervalos posteriores.

(*) Es recomendable realizar examen oftalmológico anual a los pacientes que reciben Metoxsaleno a largo plazo.

(*) Debe instaurarse a los pacientes para que utilicen anteojos solares envolventes y UV-A adsorbentes.

Precauciones:

No debe ser administrado a pacientes con mielo - supresión.

13. **MIDAZOLAM**

Capítulo Hipnóticos-Sedantes

(*) **Precaución:** Este producto ocasiona ocasionalmente la elevación de la presión arterial.

"En estudios clínicos, se ha comprobado que la eritromicina interacciona con el midazolám, debido a que utilizan la misma vía metabólica citocromo P450, y como consecuencia de esta interacción prolonga la vida media y aumenta la biodisponibilidad del midazolám e intensifica su efecto en la esfera psicomotriz. Por lo tanto, se recomienda evitar el uso simultáneo, y en caso necesario reducir la dosis de midazolám entre el 50 al 75% de la dosis original".

Los efectos cardiotóxicos son potenciados cuando hay una radiación previa o concomitante, o cuando el tratamiento es simultáneo con otros agentes tóxicos.

14. **NIFEDIPINA**

Capítulo X. Cardiovascular. Grupo C. A este producto se le debe hacer evaluación del funcionalismo renal.

Normas de elaboración: Deben fabricar el producto bajo condiciones de luz controlada, preferiblemente bajo lámpara de sodio.

Normas de Almacenamiento: En pacientes tratados con nifedipina.

El producto debe ser envasado en recipientes resistentes a la luz solar y artificial (envase de vidrio color ambar de bajo actinismo, con cierre hermético). La temperatura de almacenamiento debe estar entre 15 y 25 grados centígrados.

Advertencia: (etiquetas y empaques): Este producto se descompone al ser expuesto a la luz; cuando abra el frasco, hágalo en un lugar protegido de la luz y ciérrelo inmediatamente.

15. **NAFTODROFURIL OXALATO**

Capítulo X. Cardiovascular-Grupo Vasodilatadores.

Se establece la siguiente posología: Los efectos secundarios a largo plazo del Metoxsaleno son los mismos que los de la exposición a la luz ultravioleta.

DOSIS INICIAL: 150 MG A 600 MG / DIA
MANTENIMIENTO: 100 MG TID
DOSIS MAXIMA RECOMENDADA: 600 MG / DIA

Capítulo IX. Antiácido, antiulcerosos, antiflatulentos, eupépticos, antidiarreicos, adsorbentes, acidificantes, enzimas digestivas, catárticos, colagogos, coleréticos, antieméticos.

(*) Precauciones:

En caso de disfunción hepática moderada a severa, debe ajustarse la dosis, de acuerdo al grado de funcionalismo hepático, según la clasificación de Pugh.

Se recomienda no exceder la dosis máxima de 8mg/día, sobre todo en aquellos pacientes con hepatopatía grado 10, 6 superior de Pugh.

17. OMEPRAZOL

Capítulo IX

Grupo B. Antiulcerosos

Para el Gremio Médico:

(*) Precauciones:

La mejoría clínica durante la terapia con éste producto no excluye la presencia de malignidad gástrica.

(*) Advertencia:

Este producto puede prolongar la eliminación de otros fármacos que se inactivan por oxidación hepática (como diazepam, warfarina y fenitoina). Su administración conjunta debe ser vigilada por el médico.

VAGUAS CONTRA HEPATITIS B (RECOMENDANTE)

18. TINIDAZOL

Capítulo XX. Antiinfecciosos, Antiparasitarios. Grupo Y: Antiprotozoarios.

Advertencias:

Etiquetas y empaques

En caso de presentar mareos, dolor de cabeza, somnolencia, dificultad para caminar o sensaciones anormales en las extremidades, suspenda el medicamento y consulte al médico tratante.

(*) AL GREMIO MEDICO:

El Tinidazol, al igual que el resto de los nitroimidazoles, es capaz de producir trastornos neurológicos tales como: mareos, vértigo, cefalea, somnolencia, ataxia y parestesias.

Estas advertencias se agregaran a las ya existentes para dicho fármaco.

19. TRIAZOLAM

Capítulo III. Grupo B. Sistema Nervioso Central

Compromiso de comunicar al Gremio Médico, lo siguiente:

Indicación: Solo se debe indicar en el caso de que los trastornos del sueño sean severos e incapacitantes.

Duración de Uso: No se use más de 2 semanas y si es necesario repetir la terapéutica, se requiere una completa reevaluación del caso.

Posología : Usese la dosis efectiva mínima.

Para muchos pacientes 0,125 mg , inmediatamente antes de acostarse pueden ser suficientes. No se exceda la dosis DE 0,25 MG .

En ancianos, pacientes debilitados y pacientes con alteraciones de la función hepática o renal, la dosis no debe exceder 0,125mg.

No se ha establecido la seguridad del Triazolam para pacientes menores de 18 años.

Precaución: Este producto puede prolongar la eliminación de los fármacos que se eliminan por vía renal (como diazepam, warfarina y fenitoína). Su uso debe ser vigilado por el médico.

20. VACUNAS CONTRA HEPATITIS B (RECOMBINANTE)

Las vacunas de virus obtenidas por técnicas recombinantes, además de los requisitos para productos biológicos contemplados en el Boletín 22, Norma 2.27, deben cumplir con lo siguiente:

Deben demostrar:

- 1) La capacidad antigénica, potencia y durabilidad de los anticuerpos por la vía y esquema de administración propuestos.

- 2) La tolerancia local y sistémica.

- 3) La eficacia en cuanto al valor protector de la vacuna, en forma comparativa con las otras vacunas aprobadas.

21.

FE DE ERRATA

PEFLOXACINA:
BOLETIN 26, NORMAS INDIVIDUALES , PUNTO 12.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

SUSTITUIR:
CIPROFLOXACINA POR PEFLOXACINA



MARIA CARMONA DE CHACON



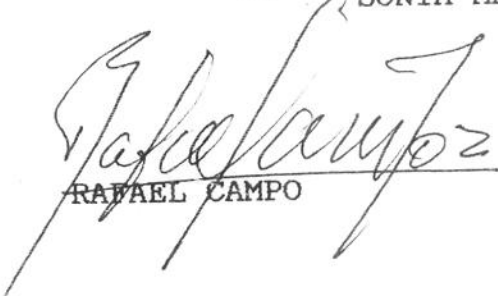
ALFONSO MULLER



RAUL CARDONA



SONIA MALKA



RAFAEL CAMPO

