REPUBLICA DE VENEZUELA

MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL

DIRECCION DE SALUD PUBLICA

DIVISION DE DROGAS Y COSMETICOS

JUNTA REVISORA DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS

BOLETIN Nº 6:

ADVERTENCIAS Y NORMAS DE TRAMITACION :

-ALCALOIDES TOTALES DEL OPIO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PES-PIRATORIAS: No se aceptan, pues sus efectos pueden ser contraproducentes en algunos pacientes y están ventajosamente substituídos por otras drogas puras, menos tóxicas y más fácilmente dosificables.

- HEXAMETILENOTETRAMINA PRECAUCIONES PARA EL GREMIO MEDICO:
  "Evitese el empleo simultáneo de este producto con otros medicamentos que contengan nitritos, por la posible formación de nitrosamina. Igualmente, el paciente debe evitar ol consumo de alimentos enlatados y conservados que contengan nitritos".
- RIFAMPICINA Esta droga ha demostrado tener una actividad inmunosupresiva en animales (1-2). En pacientes con tuberculosis reduce la elaboración de anticuerpos humorales (3). Su uso prolongado promueve una gradual disminución de la función inmune (4) b) Se conoce la observación de un paciente tuberculoso que desarrolló un carcinoma bronquial de rápida y fatal evolución mientras recibía Rifampicina. c) Investigaciones en ratas y ratores no han mostrado una definida carcinogenicidad del medicamento. Sin embargo, los animales desarrollaron diverses tipos de tumor, encontrándose cifras estadísticamente significativas de hepatomas en el grupo de ratones hembras sometidas a trata miento y en el grupo control de ratones machos. En ratas no humbra diferencias estadísticamentes significativas

bo diferencias significativas .

1) Paunescu, E. Nature - 1970, 228-1188

- 2) Serrov B., Solassol, C., Joyeux H. et al. Transplantation, -- 1972 14,654.
- 3) Graber, C.D, Jebaily, J. Galphin, R.L. Am. Rev. res. Dis. -- 1973 107-713.
- 4) Ruben, F.L., Winkelstein, A. Fotiadis, I.G. NO PUBLICADO.
- .- NITROFURAZONA: Dosis e indicaciones en rótulos (empaques y pros pectos, si los hubiere): NO SE ACEPTAN.
- 5.- ACIDO PARA-AMINO BENZOICO: Como componente del complejo vitamínico B en productos humanos: NO SE ACEPTAN.
- 6.- ACIDO PARA AMINO BENZOICO PARA USO SISTEMICO: Inclúyase en la "lista de drogas de utilidad terapéutica no comprobada, de poca eficacia terapéutica, tóxicas y/o ventajosamente substituídas".
- 7.- ACIDO PARA AMINO BENZOICO PARA USO LOCAL: Se acepta en productos destinados a ser empleados como "pantallas solares" como coadyuvante en el tratamiento del lupus discoide y algunas fotodermatosis.
  - Revista del Instituto Nacional de Higiene, Vol. III Marzo/Junio 1970, N°l y 2, pág. 176, Cap. XX, Anti-infecciosos, Anti-parasitarios Grupo J. Antiprotezoarios b) Normas para dregas individuales N°6 y 7, lo siguiente: a) "ADVERTENCIAS: Durante el tratamiento con este producto deberán hacerse controles hematológicos, puesto que su administración puede ocasionar alteraciones hemáticas. Dado que tanto en animales de experimentación como en el ser humano se han observado cuadros convulsivos después de la administración del Tinidazol, el mismo está contraindicado en pacientes que sufran concurrentemente de afecciones activas del Sistema Nervioso Central; igualmente, este producto está contraindicado en pacientes con discresias sanguíneas".

- b) En el material de empaque y etiquetas debe aparecer la siguiente ADVELTENCIA: "Durante el tratamiento con este producto no deben ingerirse bebidas alcohólicas".
- 9) TINTURA DE CALENDULA: Inclúyase en la "Lista de drogas de utilidad terapéutica no comprobada, de poca eficacia terapéutica, tóxicas y/o ventajosamente substituídas".
- 10.DOSIS E INDICACIONES EN ANTIBIOTICOS DE USO VETETIMATIO: No se aceptan.
- 11. CORTICOIDES PARA USO TOPICO DERMATOLOGICO QUE SON ABSORBIDOS A TRAVES DE LA PIEL PARA SER USADAS EN VENDAJE OCLUSIVO:

  PARA EL GRENIO MEDICO: Contraindicaciones: El vendaje oclusivo está contraindicado sobre lesiones acudas en fase exudativa y no debe emplearse si las lesiones están complicadas por una infección piogénica secundaria, tuberculosis cutánea o afección miliar. En raras ocasiones el paciente puede desarrollar sensibilidad hacia alguno de los materiales que se emplean en esta técnica. En tales casos, substitúvase el material por otro o descontinúese la técnica oclusiva.
- 2. REQUISITOS HECESARIOS PANA LA APROBACION DE DROGAS NUEVAS, ASI COHO DE NUEVAS ASOCIACIONES, INDICACIONES, VIAS DE ADMI NISTRACION y/o POSOLOGIA (ADENAS DE LOS REQUISITOS GENERALES
  A QUE DIERE LUGAR, Grupo B, MODNA 12, publicada en la Revista del Instituto Nacional de Hidiene. Modifiquese dicha Morma en la forma siquiente: Las formas farmacéuticas de acción
  repetida o prolongada, trátese de productos sometidos al proceso de registro o ya aprobados, deben aportar trabajos que
  comprueben el efecto repetido o prolongado del producto. Dichos trabajos deben contemplar estudios de los niveles sanguíneos correspondientes durante 24 horas, en comparación con
  los obtenidos con las mismas drogas bajo la forma no prolongada. Debe aportarse adenás el método de análisis para determinar el efecto prolongado (liberación lenta) de la (s) droga (s), anexando los respectivos protocolos de ensayo.
- 13. PRODUCTOS QUE HAYAN DEMOSTRADO SER PERJUDICIALES FARA LA SA- | LUD no obtendrán plazo para liquidar existencias.
- 14. GENTAGICINA: En etiquetas (empaques y prospectos si los hubiere) debe aparecer la siguiente ADVERTENCIA: "Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No debe ser administrado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia. Durante el tratamiento con este producto deben realizarse estudios hematológicos de la función renal, ótica y dosaje de transaminasas".

  AL GRENIO MEDICO: ADVERTENCIA: "Durante el tratamiento con este producto deben realizarse estudios de la función ótica vestibular y auditiva, de la función renal, del cuadro hemático, así como dosificaciones de transaminasas". PRECAUCIO NES: Debe evitarse la administración simultánea con otras drogas neurotóxicas o nefrotóxicas, tales como estrentoricina y kanamicina. En lo posible, la Centanicina no debe administrarse a pacientes con afecciones renales".
- 15.ESTUDIOS CLINICOS EXPERIMENTALES DE DOGAS Y PRODUCTOS DADMA-CEUTICOS- REQUISITOS MINIMOS (Ver Capítulo I- Grupo G- Nº26, Nevista del IMM. Vol II, Nº 3 y 4, 1969, pág. 37): I) Substitúyase la Norma 26a por la siguiente: Presentación al Despacho del plan detallado de la investigación provectada, autenticado por el o por los médicos responsables de dichos estudios, el cual debe ser aprobado: a) Por el Departamento Científico de la Casa o Laboratorio

fabricante.

. . . . /

## Boletin Nº6 (Cont..)

- b) Por una "Comisión técnica" de la Institución en la cual se ha de realizar la investigación. NOTA: No son aceptables los planes de trabajo que no contemplan pruebas objetivas de la actividad y toxicidad de la droga (Pruebas doblemente ciegas, uso de placebos adecuados, pruebas de laboratorio clínico, etc.)
- II) Insértese la siguiente Norma en la pág. 38, luego de la Letra g, córranse las siguientes:
  - h) El investigador debe conducir los estudios en conformidad con la "Declaración de Helsinki" y explícar cómo la investigación será adaptada a los principios contenidos en esa Declaración.

NOTA: En el apéndice de la presente obra figuran los textos del "Código de Nuremberg" y de la "Declaración de Helsinki".

- III) Insértese luego de la letra i, pág. 38, córranse las siguientes:
  - i) El investigador debe llevar un archivo detallado de los casos estudiados. También deberá hacer asequible los datos contenidos en dicho archivo y cualquier otro, al Despacho de Sanidad cuando éste lo requiera.
- 16) PANTALLAS ANTISOLARES: Requisitos mínimos para bronceadores sometidos a registro sanitario:
  - a) Estudios sobre toxicología aguda y subaguda.
  - b) Estudios sobre la capacidad de desarrollar irritación y sensibilización.
  - c) Estudios sobre la posibilidad de absorción percutánea.

Los interesados deben declarar: La efectividad relativa del producto para inhibir el eritema y permitir el bronceado, utilizando luz solar de diversas longitudes de onda (entre 2.400 á 3.725 A).

Caracas, Septiembre de 1977.

## Boletin Nº 6

## ADVERTENCIAS Y NORMAS DE TRAMITACION

- 1) ALCALCIDES TOTALES DEL OPIO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS: No se aceptan, pues sus efectos pueden ser contraproducentes en algunos pacientes y están ventajosamente substituídos por otras drogas puras, menos tóxicas y más fácilmente dosificables.
- 2) HEXAMETILENOTETRAMINA FRECAUCIONES PARA EL GREMIO MEDICO: " Evítese el empleo simultáneo de este producto con otros medicamentos que contengan nitritos, por la posible formación de nitrosamina. Igualmente, el paciente debe evitar el consu
  mo de alimentos enlatados y conservados que contengan nitri tos."
- 3) RIFAMPICINA Esta droga ha mostrado tener una ectividad inmunosupresiva en animales (1-2). En pacientes con tuberculosis reduce la elaboración de anticuerpos humorales (3). Su u so prolongado promueve una gradual disminución de la función inmune (4) b) Se conoce la observación de un paciente tuber culoso que desarrolló un carcinoma bronquial de rápida y fatal evolución mientras recibia Rifampicina. c) Investigacio nes en ratas y ratones no han mostrado una definida carcinoge nicidad del medicamento. Sin embargo, los animales desarro llaron diversos tipos de tumor, encontrándose cifras estadísticamente significativas de hepatomas en el grupo de ratones hembras sometidas a tratamiento y en el grupo control de rato nes machos. En ratas no hubo diferencias significativas.
  - 1) Faunescu, E. Nature 1970, 228-1188
  - 2) Serrov B., Solassol, C., Joyeux H. et al. Transplantation, 1972 - 14,654
  - 3) Graber, C.D., Jebaily, J., Galphin, R.L. /mlRev. res.-Dis, 1973 - 107-713
  - 4) Ruben, F.L., 'inkelstein, A., Fotiadis, I.G. NC FUBLICADO"
- 4) NITROFUR ZONA Dosis e indicaciones en rótulos (empaques y prospectos, si los hubiere): No se aceptan.
- 5) ACIDO-PARA AMINO BENZCICO como componente del complejo vitami co B en productos humanos: No se acepta.
- 6) ACIDO-FARA AMINO BENZCICO PARA USO SISTEMICO: Inclúyase en la "Lista de drogas de utilidad terapéutica no comprobada, de poca eficacia terapéutica, tóxicas y/o ventajosamente substituídas."
- 7) ACIDC-PARA AMINO BENZOICO PARA USO LOCAL: Se acepta en productos destinados a ser empleados como "pantallas solares" como coadyuvante en el tratemiento del lúpus doscoide y algunas fotodermatosis.
- 8) TINIDAZOL Agréguese a la Norma respectiva, publicada en la Revista del Instituto Nacional de Higiene, Vol. III, marzo/junio 1970, Nº 1 y 2, pág. 176, Cap. XX, Antiinfecciosos, Antiparasitarios Grupo J. Antiprotozoarios b) Normas para drogas individuales Nº 6 y 7, lo siguiente: a) "ADVERTENCE S: Durante el -tratamiento con este producto deberán hacerse controles hematológicos, puesto que su administración puede ocasionar alteración nes hemáticas. Dado que tanto en animales de experimentación como en el ser humano se han observado cuadros convulsivos después de la administración del Tinidazol, el mismo está contraindicado en pacientes que sufran concurrentemente de afecciones activas del Sistema Nervioso Central; igualmente, este producto está contraindicado en pacientes con discresias sanguíneas." b). --En el material de empague y etiquetas debe aparecer la siguien-

te "ADVERTENCIA: Durante el tratamiento con este producto no deben ingerirse bebidas alcohólicas."

- 9) TINTURA DE CALENDULA = Incluyase en la "Lista de drogas de u tilidad terapéutica no comprobada, de poca eficacia terapéuti ca, tóxicas y/o ventajosamente substituídas."
- 10) DOSIS e INDICACIONES EN ANTIBIOTICOS DE USO VETERINARIO: No se aceptan.
- CORTICOIDES PARA USO TOPICO DERMATOLOGICO QUE SON ABSORBIDOS A TRAVES DE LA PIEL PARA SER USADAS EN VENDAJE OCLUSIVO = PARA EL GREMIO MEDICO: Contraindicaciones: El vendaje oclusivo está contraindicado sobre lesiones agudas en fase exudativa y no debe emplearse si las lesiones están complicadas por una infección piogénica secundaria, tuberculosis cutánea o afección miliar. En raras ocasiones; el paciente puede desa rrollar sensibilidad hacia alguno de los materiales que se em plean en esta técnica. En tales casos, sustitúyase el material por otro o descontinúese la técnica oclusiva.
  - REQUISITOS NECESARIOS PARA LA APROBACION DE DROGAS NUEVAS, ASI COMO DE NUEVAS ASOCIACIONES, INDICACIONES, VIAS DE ADMINISTRA CION y/o POSOLOGIA (ADEMAS DE LOS REQUISITOS GENERALES A QUE DIERE LUGAR, Grupo B, NORMA 12, publicada en la Revista del Instituto Nacional de Higiene. Modifíquese dicha Norma en la forma siguiente: Las formas farmacéuticas de acción repetida o prolongada, trátese de productos sometidos al proceso de registro o ya aprobados, deben aportar trabajos que comprueben el efecto repetido o prolongado del producto. Dichos trabael efecto repetido o prolongado del producto. Dichos trabael estudios de los niveles sanguíneos con jos deben contemplar estudios de los niveles sanguíneos contemplar estudios de los niveles sanguíneos contemplar estudios de los niveles sanguíneos con las mismas drogas bajo la forma no prolongada. Deben nidos con las mismas drogas bajo la forma no prolongada. Deben aportarse además, el método de análisis para determinar el estecto prolongado (Liberación lenta) de la (s) droga (s), anexando los respectivos protocolos de ensayo.
  - 13) PRODUCTOS QUE HAYAN DEMOSTRADO SER PERJUDICIALES PARA LA SA LUD no obtendrán plazo para liquidar existencias.
  - GENTAMICINA = En etiquetas (empaques y prospectos si los hubiere) debe aparecer la siguiente "ADVERTENCIA: Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No debe ser administrado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia. Durante el tratamiento deben realizarse estudios hematológicos de la función renal, ótica y dosaje de transaminasas." AL GREMIO MEDICO: nal, ótica y dosaje de transaminasas." AL GREMIO MEDICO: nalizarse estudios de la función ótica vestibular y auditiva, de la función renal, del cuadro hemático, así como dosificade la función simultánea con otras drogas neurotóxicas o nefro ministración simultánea con otras drogas neurotóxicas o nefro tóxicas, tales como estreptomicina y kanamicina. En lo posible, la Gentamicina no debe administrarse a pacientes con a fecciones renales."
    - 15) ESTUDIOS CLINICOS EXPERIMENTALES DE DROGAS y PRODUCTOS FARMA-CEUTICOS - REQUISITOS MINIMOS (Ver Capítulo I - Grupo G - No. 26, Revista del I.N.H., vol.II, Ns. 3 y 4, 1969, pág. 37):
      - I) Sustituyase la Norma 26a., por la siguiente: Presentación al Despacho del plan detallado de la investigación proyectada, autenticado por el o por los médicos responsables de dichos estudios, el cual debe ser aprobado:
      - a) Por el Departamento Científico de la Casa o Laboratorio fabricante.

- Por una "Comisión técnica" de la Institución en la cual se ha de realizar la investigación. NOTA: No son acep tables los planes de trabajo que no contemplen pruebas objetivas de la actividad y toxicidad de la droga (prue bas doblemente ciegas, uso de placebos adecuados, prue bas de laboratorio clínico, etc.)
- II) Insértese la siguiente Norma en la pág. 38, luego de la letra g, córranse las siguientes:
  - h) El investigador debe conducir los estudios en conformidad con la "Declaración de Helsinki" y explicar cómo la investigación será adaptada a los principios contenidos en esa Declaración.

NOTA: En el apéndice de la presente obra figuran los textos del "Código de Nuremberg" y de la "Declaración de Helsinki"

- III) Insértese luego de la letra i, pág. 38, córranse las si guientes:
  - i) El investigador debe llevar un archivo detallado de los casos estudiados. También deberá hacer asequible, los datos contenidos en dicho archivo y cualquier otro, al Despacho de Sanidad cuando éste lo requiera.
- 6) PANTALLAS ANTISOLARES Requisitos mínimos para bronceadores sometidos a registro sanitario:
  - a) Estudios sobre toxicología aguda y subaguda.
  - Estudios sobre la capacidad de desarrollar irrita ción y sensibilización.
  - e) Estudios sobre la posibilidad de absorción percutánea.

Los interesados de construr. La efectividad relativa del producto-para inhihir el eritore y permitir el bronceado, utilizando luz solar de diversas longitudes de onda ( entre 2.400 a 3.725 A )

Caracas, septiembre 1977

JUAN DI PRISCO

JUAN DI PRISCO.

ROGER VIVAS DECANIO

CARLOS A. BARRIOS F.

RAFAEL CAMPO

JOSE RAFAEL RANGEL ROJAS