

Vol. IX (nº 4) -AGOSTO DE 2001-

INDICE

Artículos originales

* Nutrición y seguridad alimentaria

* Harinas y panificación

ANMAT INFORMA

Disposición 5311

Ficha farmacológica

Losartán

Ficha Sistema Nacional de Farmacovigilancia

Ficha tecnovigilancia

MINISTRO DE SALUD
Dr. HÉCTOR LOMBARDO

SECRETARIO DE POLÍTICAS Y
REGULACIÓN SANITARIA
Dr. HÉCTOR MOGUILLEVSKY

A N M A T
ADMINISTRACIÓN
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGÍA MÉDICA

Dirección Nacional

Comisión Interventora en la ANMAT

Dr. Roberto Lugones
Dr. Norberto Pallavicini
Dr. Claudio Rubén Amenedo

Sub Dirección

Prof. Tit. Dra. Estela R. Giménez

Dto. de Relaciones Institucionales y Comunicación Social
Prof. Adj. Dr. Roberto Lede

Servicio de Comunicación Social
Dr. Pablo U. Copertari

Diagramación y textos
Lic. Martín De Biase
Juan José Fontana
Iván Marcos
Santiago Terrizzano

Diseño de portada
J.J.F.

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723
Copyright 1995 ANMAT
Printed in Argentina

ANMAT RESPONDE



**COSULTAS ACERCA DE
LA LEGALIDAD DE LOS
MEDICAMENTOS**



**RESPUESTA
AL USUARIO
ADQUIRENTE**


0800-333-1234


4342-4578


E-MAIL
responde@anmat.gov.ar

ANMAT

AV.DE MAYO 869, CAP. FED.

**CONSULTAS O DENUNCIAS SOBRE ALIMENTOS,
SUPLEMENTOS DIETARIOS O ALIMENTOS ESPECIALES:**

Vigilancia Alimentaria:

Tel. 4340-0800 ó 4340-0900 interno 3526 ó 3537
e-mail: tvelich@anmat.gov.ar

**CONSULTA SOBRE FALTA DE EFICACIA, FALLAS DE CALIDAD
Y EFECTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS:**

Farmacovigilancia

Tel. idem internos 1164/66
e-mail: snfvg@anmat.gov.ar

CONSULTAS SOBRE FARMACIAS Y DROGUERÍAS:

Dirección de Fiscalización Sanitaria
Tel. 4379-9000

Nutrición y seguridad alimentaria

**Instituto Nacional de Alimentos (INAL)
Coordinación Jurisdiccional**

Lic. Mariana Ilich - Lic. Ricardo Bayá Campos

Diariamente, por medio de los alimentos que ingerimos, enviamos al cuerpo las sustancias necesarias para reponer los tejidos que se gastan, y así obtener la energía para crecer, estudiar, trabajar, y tener una óptima calidad de vida.

Por ese motivo, es fundamental conocer los nutrientes que cada alimento nos aporta, y en qué cantidad debemos ingerirlos para alimentarnos adecuada y equilibradamente. Porque el solo hecho de comer no necesariamente implica que nos aseguremos un buen estado de nutrición. Si bien por intermedio de los alimentos conseguimos aportar hidratos de carbono, proteínas, grasas, vitaminas y minerales esenciales para mantener la vida, a veces cometemos errores en la selección en cuanto a cantidad y calidad; de ese modo, nuestra dieta puede resultar deficiente en algunos nutrientes y excesiva en algunos otros.

Alimentación y nutrición no son sinónimos, sino que son procesos relacionados: la alimentación es el primer tiempo de la nutrición, y su objetivo es la degradación de los alimentos. Es por ello que debemos destacar la diferencia entre principio alimenticio y principio nutritivo, ya que el primero son las sustancias normales integrantes de los alimentos, mientras que el segundo es toda sustancia que forma parte del organismo, y cuya ausencia en la alimentación o disminución por debajo de un límite mínimo ocasiona una enfermedad por carencia. Todo principio alimenticio es, indirectamente, un principio nutritivo, siendo algunos nutritivos y alimenticios a la vez. Es por eso que, cuanto más variada sea nuestra alimentación, mejor nos aseguraremos de ingerir todos los nutrientes esenciales para el organismo.

Para que nuestro organismo funcione correctamente, debemos proveerlo de nutrientes, sustancias químicas presentes en los alimentos que son esenciales para la vida. Éstos se clasifican en diversos grupos básicos:

- Hidratos de carbono
- Proteínas
- Grasas ó lípidos
- Vitaminas
- Minerales

Los glúcidos o hidratos de carbono se encuentran presentes en los azúcares, féculas, cereales y sus derivados. A través de su degradación conseguimos que se transformen en glucosa, el combustible necesario para

el organismo.

Las proteínas, en tanto, forman parte de los tejidos y los reparan. Desempeñan funciones metabólicas y reguladoras, como así también forman parte del sistema inmunológico y del código genético. Los alimentos fuentes son la carne, los pescados, las aves, la leche, los huevos y los quesos.

Por su parte, las grasas desempeñan una función energética y son esenciales para la absorción de algunas vitaminas. Debemos tener en cuenta que su exceso puede ocasionar patologías como la obesidad, el colesterol, la arteriosclerosis y los inconvenientes coronarios. Se encuentran presentes en los aceites, la manteca, las carnes y otros alimentos.

Las vitaminas, a su vez, son catalizadoras de funciones vitales. Se dividen en liposolubles e hidrosolubles, y pueden encontrarse dispersas en hortalizas y frutas.

Por último, los minerales son imprescindibles para el cuerpo, ya que nuestro organismo no los produce. Entre dichas sustancias podemos mencionar el calcio, el magnesio, el hierro, el yodo, etc.

Comer con moderación y equilibrio

No sólo comemos para alimentarnos, sino también porque resulta agradable a nuestro paladar; quizás algún plato nos recuerde lugares y otras veces utilizamos el alimento para gratificarnos en momentos difíciles de nuestra vida. Solemos elegir lo que llevamos a la boca en función de las más variadas pautas, pero lamentablemente dejamos de lado la prioritaria: proveer a nuestro organismo de los nutrientes que necesita en cantidad y calidad, a fin de que pueda desarrollar su potencial en plenitud. Para mantenernos con salud, es fundamental la moderación, el equilibrio y la variedad en el consumo de alimentos. La cantidad que debemos consumir depende de la edad, el sexo, la actividad, la situación biológica (embarazo, lactancia, crecimiento, etc.)

En el estado nutricional de una comunidad o consumidores confluyen una serie de variables. Es por ello que el estudio y el planteo de soluciones a los problemas nutricionales no son funciones exclusivas del sector de salud, sino que en ello deben estar comprometidos todos los sectores.

Es muy importante prestar atención a la calidad y a la inocuidad de los alimentos que consumimos diariamente. Una buena alimentación se refleja en nuestra apa-

riencia, y se la asocia con una estructura ósea bien desarrollada, un peso armónico de acuerdo con la estatura, estabilidad emocional, buen apetito, hábitos de sueño saludable, resistencia a la fatiga, buen humor, etc.

Por el contrario, la mala nutrición es la resultante de que las células no reciban las "provisiones" adecuadas de nutrientes esenciales, ya sea porque existe alguna enfermedad que impide su utilización correcta, o bien porque la alimentación es escasa o deficiente.

Como podemos apreciar, la nutrición es de interés para todas las personas, ya que tiene un impacto directo sobre la calidad de vida. A veces, cierta publicidad engañosa puede generarnos confusión, que sólo podemos combatir aprendiendo y conociendo lo que ya ha sido probado, y discriminando claramente entre la moda y los datos científicos.

Los efectos de la nutrición son acumulativos a lo largo de los años. Somos lo que comemos y, en función de lo que comemos hoy, seremos en el futuro. Nuestro estado nutricional, nuestra salud, y nuestras facultades físicas y mentales dependen de los alimentos que consumimos y de cómo lo hacemos.

El acceso a alimentos de buena calidad ha sido una de las principales preocupaciones del hombre desde los primeros días de su existencia. Por ello, la inocuidad de los alimentos es un requisito básico de su calidad. Ello se logra mediante la ausencia, o por lo menos el logro de unos niveles inocuos y aceptables, de contaminantes, adulterantes, toxinas y cualquier otra sustancia que pueda hacer nocivo el alimento para la salud con carácter agudo o crónico.

La calidad de los alimentos puede considerarse como una característica compleja que determina su valor o aceptabilidad para el consumidor. Además de la inocuidad, otras características de su calidad son el valor nutricional, las propiedades organolépticas como el aspecto, el color, la textura y el gusto, y propiedades funcionales.

Para poder alcanzar una alimentación adecuada y equilibrada, es importante conocer los nutrientes que cada alimento nos aporta, qué cantidad debemos ingerir y cuáles son sus posibles reemplazos. Es decir, qué alimentos tienen semejanza en su composición nutricional. Los alimentos que incorporamos a nuestro organismo deben cumplir con ciertos requisitos de calidad y control. Esa calidad implica la participación activa de todos los actores de la cadena alimentaria: productores, autoridades sanitarias, intermediarios y consumidores. Podríamos definir la Seguridad Alimentaria como la posibilidad de garantizar a toda la población una alimentación sana y adecuada, tanto en cantidad como en calidad, de tal forma que le permita satisfacer sus necesidades de calorías y nutrientes.

Para entender el concepto de Seguridad Alimentaria, debemos evaluar tres aspectos importantes:

- 1) La calidad y cantidad de nutrientes que requerimos para llevar una vida sana.
- 2) El papel del Estado en la Seguridad Alimentaria, definiendo políticas adecuadas.
- 3) Las acciones que la familia puede desarrollar para tener Seguridad Alimentaria.

"El aseguramiento de la calidad por parte de los organismos de la sanidad, infundirá confianza y tranquilidad en el consumo de todos los alimentos, evitando prácticas erróneas tales como descartar la cáscara de determinadas frutas o prolongados tiempos de cocción. Es aconsejable iniciar la limpieza inmediatamente finalizada la producción. De esta manera, se evita que los residuos presentes en la línea se adhieran aún más y dificulten su remoción posterior".

Los riesgos microbianos son originados por múltiples factores: malas técnicas de fertilización, riego con agua no potable o cortes de la cadena de frío en alimentos perecederos. También se deben a formas habituales de comercialización, como la venta a cajón abierto, que conllevan una carga importante de tierra y materia orgánica (en el caso de verdura de hoja).

El control deberá dirigirse, entonces, no sólo al productor, analizando su agua de riego, fertilizantes, normas de higiene en el empaque, etc., sino a toda la cadena de comercialización: transporte, estiba, envases y bocas de expendio al público.

El único medio de evitar esta contaminación es la HIGIENE, no sólo de los galpones de empaque y vehículos de transporte sino, sobre todo, en los lugares donde se vende al público. La aplicación de los códigos de prácticas del Codex en la producción de alimentos frescos e industrializados permiten la producción de alimentos en condiciones de higiene, que aseguren que los productos sean inocuos y nutritivos, limitando la aparición de riesgos y pérdidas a lo largo de la cadena de producción. Estas medidas aplicadas aseguran el acceso de las poblaciones a alimentos inocuos y nutritivos.

Referencias Bibliográficas

- 1) Alimentación y nutrición. Bromatología aplicada a la salud. Rolando Salinas. Editorial El Ateneo. 1988.
- 2) Conocimientos actuales sobre nutrición. Organización Panamericana de la Salud, 6ta. Edición. 1991.
- 3) Importancia de la inocuidad de los alimentos para la salud y el desarrollo. FAO/OMS 1984.
- 4) Introducción a la bioquímica y tecnología de los alimentos. Jean Claude Cheftel y Henri Cheftel. Editorial Acribia- Volumen 1. 1976.

Harinas y panificación

Instituto Nacional de Alimentos (INAL)

Coordinación Jurisdiccional

Lic. Mariana Ilich - Lic. Ricardo Bayá Campos

La presencia conocida de los cereales en la vida del ser humano se remonta a la era paleolítica. En Jericó, a orillas del río Jordán, se han descubierto restos de campamentos de cazadores/recolectores en los cuales se encontraron fósiles de trigo y cebada. Los historiadores señalan que dicha ciudad bíblica precisamente debió su opulencia, hace unos 10.000 años, al cultivo de estos cereales. Ellos fueron la base de los primeros asentamientos humanos permanentes, y dieron origen a civilizaciones enteras; de allí que haya una similitud no casual entre las palabras "cultura" y "cultivo" (en francés, ambos vocablos se dicen *culture*).

A lo largo y a lo ancho de todo el mundo antiguo, desde lo que hoy es Francia hasta el Japón, incluyendo la India y el norte de África, los cereales se encuentran íntimamente unidos al desarrollo de la humanidad. Se supone que el origen primigenio de éstos se sitúa en Asia.

Se ha investigado que alrededor del año 1700 A.C., en Egipto, a orillas del Nilo, aparecieron los primeros hornos y se elaboraron los primeros panes. En ese entonces, las semillas se trituraban entre piedras, resultando un amasijo de granos semipartidos, paja, pedazos más o menos pequeños de minerales y agua, que se cocía entre piedras previamente calentadas sobre llamas.

Desde ese momento, el mayor desafío consistió en conseguir del grano de trigo la harina tamizada (limpia de polvo y paja) para poder, junto al agua, levadura, grasa, miel o cualquier otro ingrediente a mano, finalmente formar el pan.

Pasando de los egipcios a los hebreos, que no conocían la levadura, y de allí a los romanos (que lo llevaron a las Galias y a la península ibérica) el pan fue conquistando todo el universo conocido.

Actualmente, en regiones en vías de desarrollo, el pan y los productos derivados de los cereales representan el mayor aporte calórico y de proteínas. Su valor nutritivo es bajo, por lo que se trata de conseguir, por medio de cruzamientos genéticos, variedades de trigo, maíz y arroz que, además de su alto rendimiento y resistencia, tengan una cifra mayor de proteínas (sobre todo de Lisina y Triptofano).

Hoy, la harina es un producto industrial que se obtiene por molienda y tamizado parcial de diferentes cereales. La de trigo es la más frecuentemente utilizada, y las harinas provenientes de este cereal se clasifican según el tipo de trigo del que provienen: el trigo pan o blando (*Triticum vulgare*) y el candeal o duro (*Triticum durum*), especial para la fabricación de pastas secas o fideos.

En nuestro país, la legislación alimentaria está contenida en el Código Alimentario Argentino, que contiene un capítulo dedicado a los cereales, harinas y productos derivados.

Según el artículo 661 de dicho código, "*con la denominación de harina, sin otro calificativo, se entiende el producto obtenido de la molienda del endosperma del grano de trigo que responda a las exigencias de éste*".

Para obtener harinas aptas para la posterior elaboración de productos panificados, los granos deben ser limpiados de partículas extrañas y de impurezas, apelando a procedimientos tales como las diferencias de tamaño o de densidad. Puede ser necesario acondicionar los granos: hay una humedad relativa óptima para la molturación y el tamizado, que depende de la variedad de trigo, pero que por término medio corresponde de un 15 a un 17 % de agua.

Para ello, primero los granos se Trituran y se muelen en forma progresiva. Para la molturación de trigos blandos se utilizan posteriormente cilindros lisos, a fin de reducir las sémolas en harinas. Básicamente, la harina tiene dos funciones importantes que están influenciadas por sus componentes mayoritarios:

1. Por su alto contenido de almidón, interviene en el espesamiento de los líquidos (gelatinización).
2. A través de sus proteínas, en contacto con un líquido forma el gluten, determinando la estructura de los productos horneados.

El pan

El pan, que sigue siendo el alimento por excelencia, se elabora principalmente con harina de tri-

go, aunque puede utilizarse cualquier harina o combinación de ellas. Lo mismo ocurre con todos los otros productos de panadería (galletas, galletitas, bizcochos, budines, facturas y otros).

Según el artículo 725 del Código Alimentario Argentino *“con la denominación genérica de pan se entiende el producto obtenido por la cocción en hornos y a temperatura conveniente de una masa fermentada o no, hecha con harina y agua potable, con o sin el agregado de levadura, con o sin la adición de sal, con o sin la adición de otras sustancias permitidas para esta clase de productos alimenticios”*. Existe una amplia variedad de panes, dependiente del tipo de elaboración del mismo y de sus ingredientes.

En general, todos sabemos qué es el pan y cuáles son sus principales ingredientes. Pero creemos que un desarrollo importante ha sido descubrir que el pan no sólo consiste en levadura, harina y sal, sino que es ahora un producto muy complejo, con muchos ingredientes. El ingrediente clave del pan, la harina de trigo, se ve influido por la calidad del trigo mismo, y esto se debe a parámetros genotípicos y fenotípicos. Debemos tener en cuenta que en la calidad del trigo y, consecuentemente, de la harina, intervienen factores determinantes como el clima, el suelo y las variedades. Es por eso que el trigo que se cultiva en el mundo tiene características muy distintas: como ya se observó, las variaciones de la calidad ocurren de acuerdo a modificaciones climatológicas y fenotípicas año tras año. Quienes procesan estos productos desean tener una calidad estandarizada y homogénea de harina.

El gluten es muy importante en la composición de la harina, por lo que es importante determinar su porcentaje y su calidad. A su vez, el almidón es el otro elemento importante para el desempeño de la levadura, por lo que debe analizarse la cantidad de almidón dañado.

Por otra parte, también es necesario analizar la cocción, para conocer las características de la masa y todas las propiedades relacionadas con el producto final (volumen, aspecto, suavidad, duración del producto, etc.). Un método común para determinar la calidad del pan o producto terminado es tener en cuenta propiedades como: forma, sabor, color y estructura de la miga.

En la preparación habitual de la masa de panade-

ría, a una mezcla apropiada de harinas se añade agua y cloruro de sodio y se amasa durante 10 a 20 minutos. El amasado permite la absorción de agua y el desarrollo de la elasticidad y extensibilidad del gluten, y una vez concluido ello se le adiciona la levadura. Luego, una fermentación de 2 a 3 horas origina una producción de anhídrido carbónico, y la pasta crece por formación de bolsas de gas.

Posteriormente, llegado el momento de la cocción, la pasta es colocada en el horno a una temperatura de alrededor de 250°C, durante 20 a 40 minutos. Durante la cocción coagulan algunas proteínas, fijando así la estructura esponjosa de la miga. Este tipo de preparación dura aproximadamente entre 4 y 8 horas, pero debemos tener en cuenta que pueden emplearse otros procedimientos o métodos en los que el tiempo de fabricación varía, según el procedimiento a utilizar.

También hay que señalar que la harina de trigo, y en menor escala la de centeno, son las únicas que resultan panificables, existiendo apreciables diferencias entre ellas, no sólo en la cantidad sino también en la calidad del gluten.

En la elaboración entran en juego otros ingredientes (los “mejoradores”). Entre ellos, hasta hace un tiempo se utilizaba el bromato de potasio por su poder oxidante, que coadyuvaba a la firmeza y elasticidad de la estructura de la masa.

Esta sustancia, a pesar de ser muy útil a los propósitos panaderos, tiene desventajas que hicieron que su uso fuera prohibido:

a- Su parecido con el azúcar o la sal favorecen la intoxicación accidental.

b- Su manipulación es peligrosa, ya que tiene tendencia a producir combustión espontánea y posee efectos tóxicos irreversibles sobre el riñón y los mutagénicos.

En la Argentina, el uso del bromato de potasio fue prohibido en 1998, y se reemplazó por otros productos menos peligrosos.

Podemos decir que, más allá de sus infinitas variantes, el pan, y como consecuencia, los cereales como su principal ingrediente, están presentes en todo el mundo y forman parte indispensable de las dietas y culturas de toda la humanidad.

ANMAT INFORMA

En el mes de junio del corriente, la ANMAT dio a conocer la Disposición 3311, que establece los requisitos bajo los cuales deben realizarse los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad de las especialidades medicinales que contengan, como principio activo individual, uno de los antirretrovirales utilizados para el tratamiento de la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana. A continuación, damos a conocer el texto completo de dicha norma.

Disposición 3311

VISTO la Ley 16463, el Decreto N° 150/92 y sus modificaciones, la Resolución de la Secretaría de Políticas y Regulación Sanitaria N° 40/01, las Disposiciones ANMAT N°3185/99 y 5330/97, el Expediente N° 1-47-6036/01-5, y

CONSIDERANDO

Que por la mencionada resolución secretarial se estableció la obligación de realizar estudios de bioequivalencia/biodisponibilidad, para todas las especialidades medicinales que contengan, como principio activo, por lo menos uno de los antirretrovirales utilizados para el tratamiento de la infección con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, y los que se vayan incorporando, con la formulación que se comercializa o se comercializará en el país, debiendo cumplirse con la normativa establecida por las Disposiciones ANMAT N°5330/97 y 3185/99.

Que, de conformidad a lo estipulado en el art 2° de la aludida resolución, esta Administración determinará las condiciones dentro de las cuales deberán realizarse los estudios de equivalencia y, eventualmente los de bioequivalencia/biodisponibilidad, de acuerdo, entre otros factores, a las características biofarmacéuticas de cada uno de los principios activos implicados, a través del dictado de las normas reglamentarias o de carácter operativo que hagan al cumplimiento de lo ordenado en la misma, implementando las medidas para su cumplimiento efectivo.

Que la epidemia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) constituye un relevante y creciente problema para la salud de nuestra población, el que es enfrentado, entre otros medios, mediante el empleo de drogas antirretrovirales, las cuales, utilizadas en forma apropiada, han demostrado aumentar el tiempo de sobrevida de los infectados y su calidad de vida, pese a la producción de efectos adversos significativos.

Que aunque no existe una clara evidencia de la duración óptima del tratamiento, el mismo suele ser prolongado, usualmente bajo la modalidad de varias drogas antirretrovirales combinadas, y frecuentemente con el agregado de otros medicamentos para el tratamiento o profilaxis de las complicaciones que pueden aparecer en el curso de la infección.

Que, por su frecuente asociación y largo período de administración las drogas antirretrovirales tienen una alta probabilidad de generar interacciones y/o efectos adversos de diferente magnitud.

Que la exposición del virus a las drogas antirretrovirales se acompaña de la selección de variantes resistentes al tratamiento, incluso multiresistentes, proceso que parece facilitado por la falta de adherencia al tratamiento y la resultante exposición a concentraciones subterapéuticas de estas drogas.

Que la aparición de resistencia contra estas drogas hace desaparecer los beneficios del tratamiento a nivel individual, y genera una amenaza cierta para el conjunto de la población.

Que el Ministerio de Salud de la Nación ha adoptado una política activa para garantizar el acceso de individuos infectados al tratamiento antirretroviral, constituyendo la medida que se adopta por la presente un complemento necesario de la misma.

Que, concordando con la posición de muchos organismos internacionales, es de interés nacional promover la adopción de políticas de garantía de calidad de medicamentos antirretrovirales, sean éstos de marca o genéricos, conforme a los patrones aceptados internacionalmente, incluyendo la exigencia de la realización de pruebas de bioequivalencia y biodisponibilidad.

Que las normativas nacionales vigentes posibilitan la autorización de la producción y comercialización de medicamentos, en base a su similitud con otras formulaciones existentes en nuestro país o en países de alta vigilancia sanitaria.

Que esta situación permite la presencia en el mercado local de medicamentos antirretrovirales de diferentes establecimientos productores, con principio activo de diverso origen y con diferente nombre comercial, lo cual es atípico y diferente con respecto a la existente en los países de alta vigilancia sanitaria.

Que oportunamente se elaboró una propuesta tentativa, la que fue consultada con las autoridades de la Unidad Coordinadora-Ejecutora de VIH/SIDA y ETS, con las cámaras representativas de los fabricantes de medicamentos a base de antirretrovirales y con organizaciones no gubernamentales, que oportunamente manifestaron su interés y preocupación en el tema, cuyas posiciones fueron tomadas en consideración.

Que en dicha propuesta se diferenciaban los principios activos entre los que requerían estudios formales de bioequivalencia *in vivo* y los que sólo requerían prueba de equivalencia farmacéutica *in vitro*.

Que el Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT ha registrado más de 100 comunicaciones de eventos adversos con diversas formulaciones de drogas antirretrovirales, incluyendo falta de eficacia, demostrando que estas drogas generan problemas en su uso cotidiano tanto en términos de efectos adversos como de falta de eficacia, pero que los mismos afectan a la mayoría de las marcas disponibles en nuestro mercado, sin permitir *a priori* atribuirlos preferentemente a alguna de ellas.

Que corresponde establecer las condiciones en las cuales deberán realizarse los estudios de bioequivalencia/biodisponibilidad de las drogas antirretrovirales, fijando además el cronograma operativo para dar cumplimiento a los mismos, de acuerdo a las características biofarmacéuticas de cada uno de los principios activos implicados.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en uso de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y 847/00, y por el art. 2° de la Resolución 40/01 de la Secretaría de Políticas y Regulación Sanitaria.

Por ello,

LA COMISIÓN INTERVENTORA EN LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA DISPONE:

Artículo 1°.- Establécense las condiciones en las cuales deberán realizarse los estudios de bioequivalencia/biodisponibilidad de las especialidades medicinales que contengan como principio activo individual, uno de los antirretrovirales utilizados para el tratamiento de la infección con el virus de inmunodeficiencia humana, tanto para las actualmente en comercialización, como las registradas y no comercializadas, de conformidad a lo determinado en los ANEXOS I y II de la presente disposición, que forman parte integrante de la misma. La ANMAT establecerá un cronograma complementario para las especialidades medicinales no contempladas en el Anexo I.

Artículo 2°.- Los estudios se realizarán de acuerdo a los procedimientos y principios establecidos en las Disposiciones N° 5330/97 y 3185/99.

Artículo 3°.- Los titulares de las especialidades medicinales de referencia que incumplan lo establecido en la

presente disposición, se harán pasibles de las sanciones establecidas en la ley 16463 y en el Decreto N° 341/92, en ejercicio de las atribuciones conferidas por el Decreto N° 1490/92.

Artículo 4º.- Anótese, comuníquese a CILFA, CAEME, COOPERALA, CAPGEN, CO.M.RA, SAFYBI, C.O.F.A., publíquese, dese a la Dirección Nacional del Registro Oficial. Cumplido, archívese PERMANENTE.

ANEXO I

- Sólo se incluirán en la primera serie de evaluaciones los preparados que contienen drogas antirretrovirales individuales en comercialización, y las registradas y aún no comercializadas. Las asociaciones o las formulaciones que se presenten en el futuro serán analizadas individualmente.
- El criterio general se basa en el sistema de clasificación biofarmacéutica de medicamentos: las drogas de alta solubilidad y alta permeabilidad deberán demostrar equivalencia *in vitro*; el resto deberá realizar estudios *in vitro* e *in vivo*.
- La siguiente Tabla presenta el cronograma a utilizar para la presentación de los resultados de los estudios:

DROGA	ENSAYO A REALIZAR	FECHA LÍMITE
ABACAVIR	IN VITRO	30 días a partir de la publicación en Boletín Oficial
ESTAVUDINA	IN VITRO	30 días a partir de la publicación en Boletín Oficial
LAMIVUDINA	IN VITRO	30 días a partir de la publicación en Boletín Oficial
ZALCITABINA	IN VITRO	30 días a partir de la publicación en Boletín Oficial
ZIDOVUDINA	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la aprobación del estudio
AMPRENAVIR	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la aprobación del estudio
DELAVIDINA	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la aprobación del estudio
DIDANOSINA	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la aprobación del estudio
EFAVIRENZ	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la aprobación del estudio
INDINAVIR	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la aprobación del estudio
NELFINAVIR	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la aprobación del estudio
NEVIRAPINA	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la aprobación del estudio
RITONAVIR	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la aprobación del estudio
SAQUINAVIR	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la aprobación del estudio

4. Las empresas titulares de más de un certificado de productos que requieran estudios *in vitro* e *in vivo*, podrán presentar una propuesta de desdoblamiento de fechas, a condición de que al menos uno de ellos tenga los resultados de su estudio *in vivo* presentados para el 31-12-2001, y el resto esté completado para el 31-12-02. La decisión final sobre la razonabilidad de tales propuestas, y el orden en que serán estudiadas las especialidades medicinales involucradas, será tomada por la ANMAT en el término de 15 días.

ANEXO II

Para asegurar que los lotes de productos que serán sometidos a estudios de biodisponibilidad posean características consistentes con las de los lotes administrados a pacientes, se hace necesario calificar, en forma inequívoca, los parámetros técnicos inherentes al proceso de producción, comenzando con la calidad de las materias primas, hasta las posibles variaciones en la liberación del fármaco que podrían producirse a lo largo de la vida útil del producto.

Los estudios que se consideran a continuación constituyen una guía de las especificaciones que es necesario establecer para asegurar la reproducibilidad de las características de un lote. En todos los casos, el aporte de datos históricos de lotes anteriores puede ser un elemento valioso en la evaluación de la documentación presentada.

Esta guía se aplicará cada vez que sea necesario remitir a la autoridad sanitaria la documentación para obtener la autorización para realizar los ensayos establecidos en la presente disposición, aunque parte de la información deber ser generada durante el desarrollo del producto.

PROCEDIMIENTO

A continuación, se detalla la información que es necesario adjuntar para su evaluación a cumplir con los objetivos de la presente reglamentación.

Parte general

Se deberá remitir la información que se detalla a continuación:

Nombre y domicilio del laboratorio titular del registro.

Nombre del director técnico.

Nombre y domicilio del elaborador (consignar todos los laboratorios externos que intervienen en el proceso productivo y en qué etapa lo hacen).

Fórmula cuali-cuantitativa completa.

Número de lote y tamaño, indicando si se trata de un lote industrial o piloto (*).

(*) En todos los casos se deberán reservar 4 (cuatro) porciones del lote a utilizar en el estudio, según el siguiente esquema:

1) Una porción se utilizará para realizar el estudio.

2) Otra porción lacrada será retenida por el laboratorio y utilizada en casos de fallas en el estudio.

3) Una porción, en cantidad suficiente para repetir 5 (cinco) veces todos los ensayos de control de calidad, será lacrada y conservada por el INAME.

4) Una porción igual que la anterior será mantenida por el laboratorio

5) El resto del lote será conservado por el laboratorio y reservado para verificaciones futuras.

Materias primas

PRINCIPIO ACTIVO

Ensayos y especificaciones que incluyan: identificación, ensayos de pureza y valoración. Validación de los métodos analíticos, en el caso de los métodos no codificados en farmacopeas reconocidas internacionalmente.

Otras propiedades fisicoquímicas: en algunas drogas, propiedades fisicoquímicas particulares pueden tener un impacto significativo en la biodisponibilidad, de acuerdo a la información científica internacional publicada y disponible; en tales casos, deben realizarse los estudios correspondientes empleando un procedimiento apropiado.

EXCIPIENTES

Se deberá presentar para cada excipiente, independientemente de la cantidad presente en la fórmula, aparezcan o no en el producto terminado:

Ensayos y especificaciones que incluyan: identificación, ensayos de pureza y valoración. Validación de los métodos analíticos en el caso de métodos no codificados en farmacopeas reconocidas internacionalmente.

Tecnología de producción

Metodología: deberá detallarse la metodología de producción, y el laboratorio deberá demostrar en forma fehaciente que está en condiciones de asegurar consistencia en los resultados obtenidos con diferentes lotes.

Producto semielaborado y terminado

Ensayos y especificaciones que incluyan: identificación y valoración; validación de los métodos analíticos en el caso de métodos no codificados en farmacopeas reconocidas internacionalmente.

Propiedades fisicoquímicas de los productos intermedios: en general, las características fisicoquímicas de los productos semielaborados constituyen parámetros críticos, cuyos límites de aceptación podrán establecerse para obtener lotes de producto terminado reproducibles.

Disolución: se deberá aportar la metodología y especificaciones de la prueba de disolución y los resultados obtenidos con el lote bajo estudio. En caso de que la prueba de disolución no esté codificada en alguna farmacopea internacionalmente reconocida, se deberá adjuntar la validación del método analítico empleado en la prueba.

Observaciones

Una vez completados y aceptados los estudios de biodisponibilidad, deberá remitirse al INAME una copia de los resultados, a fin de validar las especificaciones de calidad "in vitro" establecidas, y que sirvan como referencia para ulteriores modificaciones del medicamento.-

Losartan**Categoría**

Antihipertensivo; antagonista del receptor de angiotensina II.

Indicaciones aceptadas

Tratamiento de la hipertensión: puede ser utilizado solo o combinado con otras drogas antihipertensivas.

Características fisicoquímicas

Peso molecular (sal potásica): 461.01

Mecanismo de acción

Losartán es un antagonista no peptídico del receptor de la angiotensina II, y presenta alta afinidad y selectividad por los receptores AT1. Bloquea la vasoconstricción y los efectos secretores de la aldosterona, por inhibición de la unión de la angiotensina II al receptor AT1. El bloqueo de este receptor produce un incremento en la actividad de la renina, seguida por un aumento en la concentración plasmática de angiotensina II.

Farmacocinética

Absorción: la biodisponibilidad oral es de aproximadamente un 33%, y se absorbe por esta vía con rapidez. Unión a proteínas plasmáticas: 98.7% para Losartán, y 99.8% para el metabolito del ácido 5 carboxílico.

Biotransformación: la droga sufre un importante metabolismo de primer paso por el sistema citocromo P450. Uno de los metabolitos resultantes, el del ácido 5-carboxílico (EXP-3174), es antagonista no competitivo de los receptores AT1, y es de 10 a 40 veces más potente que Losartán. Pero no por ello Losartán debe considerarse como un profármaco, ya que el bloqueo de los receptores se debe a los efectos combinados de la droga y de dicho metabolito. Además, se forman otros 5 metabolitos de mucha menor actividad que Losartán.

Vida media: Para Losartán 2 horas, y para el EXP-3174 de 6 a 9 horas.

Tiempo al pico de concentración: Para Losartán aprox. 1 hora, y para el EXP-3174 aprox. de 2 a 4 hs.

Duración del efecto farmacológico: 24 horas o más (luego de una sola dosis).

Eliminación

Renal: aprox. 35% (4% Losartán y 6% EXP-3174).

Fecal (biliar): aprox. 60%.

Diálisis: tanto Losartán como EXP-3174 no pueden ser removidos por hemodiálisis.

Precauciones

Mutagenicidad: no mostró mutagenicidad en ensayos "in vitro" e "in vivo".

Embarazo y reproducción: la Food and Drug Administration (FDA) la incluye en la categoría C durante el primer trimestre del embarazo, y en la categoría D durante el segundo y el tercero.

Las drogas que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, cuando son administradas a mujeres embarazadas, pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. La medicación debe discontinuarse si se detecta embarazo.

La exposición fetal a drogas que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, durante el segundo y tercer trimestre de gestación, ha sido asociada con hipotensión, hipoplasia craneal, anuria, falla renal, y muerte. También se han detectado casos de oligohidramnios. Esta patología se ha asociado con deformaciones cráneo-faciales y anomalías en el desarrollo pulmonar.

Los infantes expuestos "in utero" a Losartán deberían ser cuidadosamente controlados por hipotensión, oliguria e hipercalcemia.

Si se observa oligohidramnios, esta medicación debe ser discontinuada, a menos que se considere indispensable para la vida de la madre. Sin embargo, esta patología puede presentarse luego de que el feto ha sufrido un daño sustancialmente irreversible.

Lactancia: no se conoce aún si Losartán se distribuye en la leche materna. Se encontraron concentraciones significativas de la droga y de su metabolito activo en leche de ratas.

Niños: no hay información disponible en cuanto a los efectos observados en pacientes pediátricos. La seguridad y eficacia no han sido determinadas.

Ancianos: el uso de Losartán, en pacientes mayores de 65 años, no ha presentado problemas geriátricos específicos que pudieran limitar su uso.

Interacciones Medicamentosas

Las siguientes interacciones y/o problemas relacionados se seleccionaron según sus potenciales significancias clínicas:

- Pacientes medicados con diuréticos pueden presentar hipotensión al iniciar un tratamiento con Losartán.
- El uso concurrente de Losartán con las siguientes drogas puede producir hipotensión por potenciación de efectos:

- Alcohol.
- Anestésicos generales.
- Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO).
- Antidepresivos tricíclicos.
- Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA).
- Antihipertensivos.
- Benzodiacepinas.
- Bloqueantes beta-adrenérgicos.
- Diuréticos.
- Opioides.
- Algunas drogas antipsicóticas como clozapina y haloperidol.

- Los AINEs, especialmente indometacina, pueden antagonizar los efectos antihipertensivos de Losartán, por inhibir la síntesis de prostaglandinas renales y/o producir retención de sodio y líquidos.

- La administración conjunta de Losartán con fármacos ahorradores de potasio (por ejemplo suplementos dietarios, diuréticos ahorradores de potasio, fármacos que contienen potasio) puede causar hipercalemia. En estos pacientes, es necesario realizar monitoreo de los niveles séricos de potasio.

- Las drogas simpaticomiméticas pueden reducir el efecto antihipertensivo de Losartán.

Consideraciones medicas. Contraindicaciones

La relación riesgo-beneficio debe ser considerada en pacientes que padezcan los siguientes trastornos:

- Deterioro de la función hepática: puede observarse un aumento en los niveles plasmáticos de la droga (el *clearance* plasmático total puede ser un 50% menor, y la biodisponibilidad dos veces mayor a la de los individuos con función hepática normal). En estos pacientes, se recomienda el uso de dosis más bajas.

- Estenosis arterial renal: se incrementa el riesgo de daño de la función renal.

- Pacientes con hiponatremia o hipovolemia pueden pre-

sentar hipotensión al iniciar una terapia con Losartán. Estos trastornos deben ser corregidos, o debe iniciarse la terapia con dosis menores de Losartán.

- Deterioro de la función renal, de moderado a severo (el área bajo la curva de Losartán puede aumentar en un 50%). Sin embargo, no es necesario el ajuste de la dosis, a menos que se trate de un paciente hipovolémico. Los pacientes cuya función renal depende del sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente aquellos con falla cardíaca congestiva, pueden tener riesgo de falla renal inducida por la droga.

- Sensibilidad a la droga.

Monitoreo a pacientes

- Presión sanguínea: se recomienda medición de la presión arterial a intervalos periódicos.

- Determinación de la función renal: se recomienda realizar determinaciones a intervalos periódicos, especialmente en pacientes hiponatremicos o hipovolémicos por terapia con diuréticos o con falla congestiva cardíaca severa.

Efectos adversos

Trastornos que requieren de atención médica

- De menor incidencia: mareos, infección de las vías aéreas superiores.

Trastornos que necesitan de atención médica solamente en caso de persistencia

- De mayor incidencia: cefalea.
- De menor incidencia: dolor de espaldas, diarrea, fatiga, congestión nasal.
- De rara incidencia: tos seca, insomnio, mialgia.

Sobredosis

Puede presentarse bradicardia por estimulación vagal, hipotensión o taquicardia.

Tratamiento de la sobredosis

Sintomático y de soporte.

En casos de sobredosis contactarse con:

Cátedra de Toxicología del Hospital General de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (Tel: 4962-2247 /6666).

Cátedra de Toxicología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires (Tel: 4964-8200 int.8284).