

Vol. VII (nº 4) -SEPTIEMBRE DE 1999-

Artículos originales

- * Inmunizaciones y farmacovigilancia
- * Proyecto SIDRA Genuina (primera fase año 1998)

Ficha farmacológica

Bupropión.

ANMAT INFORMA

- * Se secuestran más medicamentos apócrifos.
- * Las nuevas vacunas y los aspectos regulatorios.

MINISTRO DE SALUD
Dr. ALBERTO JOSÉ MAZZA

SECRETARIO DE POLÍTICA Y
REGULACIÓN DE SALUD
DR. GUILLERMO R. BONAMASSA

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

Dirección Nacional ANMAT

Prof. Extraordinario Emérito
Dr. Pablo M. Bazerque

Sub Dirección

Dr. Andrés Mario Pinard

Consejo Asesor Permanente

Dr. Alberto Alvarez
Prof. Tit. Dra. Estela Giménez
Lic. Carlos Napolitani
Prof. Tit. Rodolfo Rothlin
Prof. Tit. Luis María Zieher

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

Servicio de Comunicación Social
Dr. Pablo U. Copertari

Supervisión
Prof. Adj. Dr. Mauricio Garfinkel

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

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

ANMAT RESPONDE



CONSULTAS ACERCA
DE LA LEGALIDAD DE
MEDICAMENTOS



**ANMAT
RESPONDE**

RESPUESTA
AL USUARIO
ADQUIRENTE

ANMAT

AV.DE MAYO 869, CAP. FED.



0800-333-1234



4342-4578



E-MAIL

responde@anmat.gov.ar

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

CONSULTAS 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

Inmunizaciones y Farmacovigilancia

Farm. Viviana G. Bologna - Jefe de Servicio de Información

Farm. María Beatriz Cardoso - Jefe de Servicio de Seg. y Eficacia

Departamento de Farmacovigilancia - ANMAT

Introducción

Si indagamos en el pasado, podremos advertir que el uso de las inmunizaciones para la prevención de las enfermedades es anterior al conocimiento de las infecciones, y también al de la inmunología y de la ingeniería genética. Si bien aquellas prácticas eran empíricas, científicos como Pasteur, Koch, Ehrlich y Behring, entre otros, se basaron en observaciones (casuales o experimentales) y en estudios científicos para conducir sus experiencias. Así, arribaron al concepto actual de las inmunizaciones, que actualmente están basadas en la respuesta inmunológica del huésped, en la tecnología, en la biología molecular, en la bioingeniería y en las consideraciones económicas, éticas y culturales.

Aunque el aporte de las inmunizaciones a la Salud Pública ha sido un gran adelanto en los últimos tiempos, aún quedan desafíos por enfrentar como los de enfermedades infectocontagiosas (SIDA, entre otras).

Hay dos tipos de inmunización. La denominada activa se basa en la posibilidad de desencadenar mecanismos inmunes apropiados para la defensa, ante un organismo agresor. Esta exposición inicia una serie de diferentes mecanismos celulares (respuesta celular) y moleculares (respuesta humoral), que se caracterizan por su especificidad, memoria, variedad y secuencia molecular.

Una vacuna eficaz estimulará una respuesta inmune de la magnitud suficiente como para producir una resistencia eficaz al agente infeccioso. Además, la memoria deberá proporcionar una protección prolongada y, en algunos casos, protección de por vida (ej.: vacuna contra el sarampión). De este modo, una vacuna intenta simular la inmunidad natural, por medio de la estimulación de la respuesta inmune activa similar a la que sigue a una infección.

La inmunidad pasiva, en cambio, es aquella que se obtiene por la administración de anticuerpos, y su ejemplo fisiológico es la transferencia de anticuerpos IgG maternos a través de la placenta del bebé. Originalmente se intentó reproducir este fenómeno fisiológico mediante la incorporación de cuerpos exógenos, y así surgieron primitivamente antiseros animales contra agentes infecciosos específicos, que se administraban a pacientes luego de producida la infección (poliomielitis, hepatitis y sarampión). Los inconvenientes que se planteaban eran que

los resultados obtenidos eran limitados al período en que se administraba la vacuna y las reacciones de hipersensibilidad a los antígenos animales usados. Posteriormente, llegó la inmunoglobulina sérica humana de administración intramuscular. Estas vacunas tenían efectos indeseables provocados por los aditivos usados en su preparación.

A partir del primer cuarto del Siglo XX, los investigadores explicaron el funcionamiento del sistema inmune por su mecanismo químico, que proporcionó todo el conocimiento y el subsiguiente desarrollo de los mismos, generándose nuevas vacunas.

Durante todo este siglo y el pasado, el objetivo de las inmunizaciones fue erradicar las enfermedades infecciosas contagiosas y su prevención, y en los próximos años el desafío se orientará a generar vacunas, no sólo preventivas sino también terapéuticas.

Perspectivas de las inmunizaciones

Los avances logrados hasta el momento en el campo de la inmunología, junto al desarrollo de la biología molecular y la ingeniería genética, nos sitúan en un nivel de conocimiento y tecnología que posibilitará en los próximos años, según algunos investigadores, la creación de nuevas vacunas y agentes inmunomoduladores para dar respuesta a las necesidades de prevención o tratamiento de enfermedades como cáncer, sida y enfermedades autoinmunes (lupus, esclerodermias). Es un hecho que en los últimos 20 años se han desarrollado numerosas vacunas y mejorado las que ya existían.

Pero una vacuna, además de prevenir enfermedades, ¿podrá curarlas? ¿Podrá comunicar al sistema inmune la información necesaria para dar una respuesta eficaz para erradicar enfermedades para las cuales los medicamentos actuales son sólo paliativos?

Las respuestas a estas preguntas quizás puedan encontrarse en los próximos años, orientándose al desarrollo de vacunas para el herpes genital (VHS-2), el papilomavirus (PVH) *Helicobacter pylori* (HP) y el virus del Sida (HIV), las enfermedades alérgicas, lupus, etc.

Las investigaciones de la última década han aportado la determinación de subtipos de células y acciones biológicas, el hallazgo de las células T colaboradoras, la interleuquina, la inmunidad de las mucosas.

La superficie de las mucosas es la primera barrera para los agentes infecciosos y el disponer de vacunas que actúan a este nivel será la primera barrera en la misma puerta de entrada del agente agresor.

Si a estos hallazgos le sumamos la clonación de genes y su expresión en bacterias y genes, el uso de vectores para la obtención de vacunas recombinantes, las proteínas transgénicas y el ADN desnudo, los métodos de purificación y absorción de inmunógenos y la obtención de nuevas cepas con menores efectos adversos, podemos observar que ellos están cambiando el concepto de la inmunidad clásica, basada en la administración de vacunas con antígenos o anticuerpos. Con estas perspectivas, el concepto original de la palabra vacuna como medida preventiva irá cambiando hacia una definición de vacuna que contemple cualquier procedimiento que genere una respuesta inmune dada, independientemente de que se quiera evitar una infección o se modifique el devenir de una enfermedad previamente contraída.

Los últimos esfuerzos están orientados a desarrollar vacunas para ser administradas por vía oral, que sean estables a temperatura ambiente, con menores efectos adversos, que sean polivalentes y de acción local sobre las mucosas.

Notificaciones de efectos adversos asociados a vacunas

Desde la creación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, el Departamento de Farmacovigilancia ha recibido periódicamente notificaciones de efectos adversos y fallas de calidad de los medicamentos comercializados en la Argentina. Su evolución se muestra en el gráfico 1.

La tasa de notificaciones anual es de 3 por cien mil habitantes para el año 1998, con un promedio de 92 notificaciones por mes. Al 30 de abril de 1999 se recibieron 3977 notificaciones, de las cuales el 12 % (495 notificaciones) están relacionadas con fallas de calidad del producto (gráfico 2). El 88 % (3482) corresponde a notificaciones de efectos adversos producidos por medicamentos, de los cuales el 4 % (144) son efectos adversos asociados a vacunas (gráfico 3).

La OMS define los eventos relacionados a la administración de vacunas como: un incidente médico que tiene lugar luego de la administración de una inmunización, y que se sospecha que puede ser causado por ella (Field guide for managers of immunization program-WHO 1997).

Si se analiza a qué tipo de vacunas corresponde el 4 % notificado, puede observarse que el mayor porcentaje corresponde a la vacuna de antimeningocócica BC (114) (gráfico 4). Esto es consecuencia de que en el período en que se notificaron estos datos, se estaba desarrollando el plan de vacunación en distintas regiones de nuestro país. Los siguientes Centros fueron quienes notificaron sus observaciones al Sistema Nacional de

Farmacovigilancia:

Departamento de Enfermedades Agudas Prevalentes - Ministerio de Salud.

Dirección de Epidemiología de la Dirección Nacional de Medicina Sanitaria.

Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Plata - Pcia. de Buenos Aires.

Sociedad Argentina de Pediatría.

Notificaciones espontáneas de profesionales de la Provincia de Buenos Aires, Capital Federal (Ciudad Autónoma de Buenos Aires) y Provincia de Santa Fe.

El análisis de estas notificaciones recibidas por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, expresados en el Informe Interno realizado por el Departamento de Farmacovigilancia, dio como resultado el cambio del prospecto con el cual había sido aprobado originalmente el producto (Disp. Nº 1650/94), incorporándose las reacciones adversas observadas.

Esos efectos reportados fueron: hipotensión, pulso filiforme, mala perfusión, eritema polimorfo, edema en el sitio de aplicación, rash, púrpura, entre otros. Es importante destacar que estas reacciones revertían en breve tiempo.

El 81% de las notificaciones de efectos adversos por vacunas corresponden a la vacuna antimeningocócica, y el 11% a la vacuna de Hepatitis B. Estos últimos fueron de intensidad moderada o leve.

Con respecto al porcentaje restante (8%) de notificaciones corresponde a diferentes vacunas, registrándose una notificación de cada una de ellas.

Los profesionales de la salud necesitan actualizar regularmente su conocimiento sobre vacunas específicas y su empleo, porque la información concerniente a la seguridad y la eficacia de las mismas, y las recomendaciones relativas a su administración continúa desarrollándose después de la aprobación por la autoridad sanitaria.

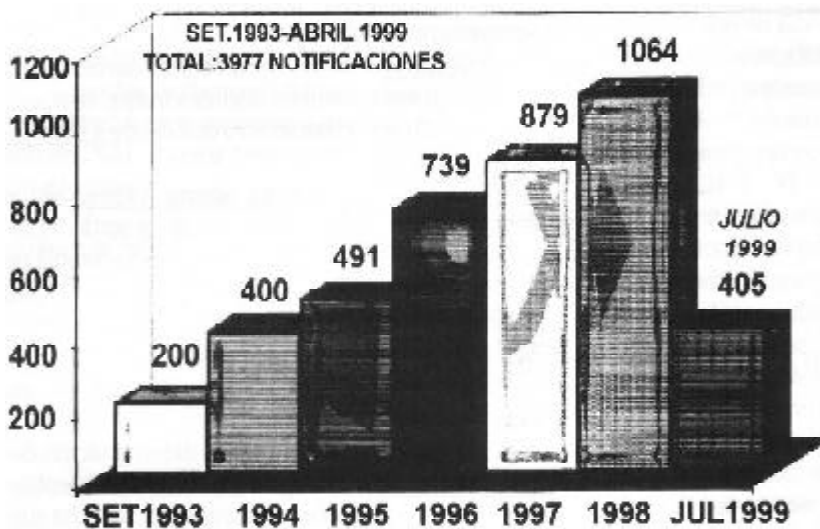
Participación del profesional de la salud en la notificación de efectos adversos

Las reacciones adversas por medicamentos producen signos y/o síntomas que pueden ser difíciles de distinguir de patologías que padece el paciente, no obstante los profesionales que observan un evento de esta naturaleza no deben descartar la sospecha de que un medicamento pueda haberla causado. De esta manera, es importante que comuniquen sus observaciones al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, y de este modo colaborar recolectando datos que puedan determinar un perfil epidemiológico de las reacciones adversas en nuestro país. Asimismo, esas apreciaciones pueden ser las primeras y servir como señal de alerta a otros profesionales y a esta Administración Nacional, permitiendo tomar medidas sanitarias adecuadas.

Los médicos interesados en comunicarse con

los miembros del Sistema Nacional de Farmacovigilancia pueden hacerlo por teléfono o carta. Las preguntas específicas se pueden dirigir directamente a: *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Mé-*

dica Departamento de Farmacovigilancia. Av. de Mayo 869 piso 11° (1084)Capital Federal - Argentina Te/fax: 0541-4-340-0866 E-mail: snfvg anmat.gov.ar. Buenos Aires, julio de 1999



PORCENTAJE DE EFECTOS ADVERSOS POR VACUNAS NOTIFICADOS AL SNFVG SET.1993-ABRIL 1999



TIPO DE NOTIFICACIONES RECIBIDAS POR EL SNFVG SET.1993-ABRIL 1999



N° DE NOTIFICACIONES DE REACCIONES ADVERSAS SEGUN TIPO DE VACUNA

Dto. de FARMACOVIGILANCIA ANMAT



Bibliografía

Vacunas combinadas de uso autorizado (EE.UU.).
 Revista Panamericana de la Salud Pública – OPS – pág. 51 y 52 - 5(1), 1999.
 Las vacunas: los fármacos del futuro - Revista Investigación y Ciencia – pág. 35-39 - Noviembre 1997.
 Surveillance of adverse events following immunization – World Health Organization – OMS – 1997.
 Biotecnología de fármacos - Revista Investigación y Ciencia – pág. 52-60 - Noviembre 1997.
 Temas de transferencia terapéutica en la terapia génica – Pharmaceutical Technology – vol. 22 n°6, junio 1998.
 Consenso sobre actualización en vacunas – Archivos Argentinos de Pediatría – Separata del n°1, vol. 96, año 1998.
 Guía de Diagnóstico y Tratamiento – Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez – 3° Ed. – 1995.
 CVI newswatch n°1 – may 1999 CVI/new/99.1.
 Primer on allergic and immunologic diseases – Journal of the American Association – vol. 258, n° 20 – Noviembre 1989
 Red book - Enfermedades infecciosas en pediatría – 23° Ed. – 1994.
 CVI newswatch n°16 – jul 1998 CVI/new/98.2.
 Programa ampliado de inmunizaciones – PAI – Serie HSP-UNI/Manuales operativos PALTEX – OMS – Fundación W:K:Kellogg – vol. II parte II, pág. 79-124 - 1996.
 ADN vaccine – Science 282, 476-80 - 1998.

PROYECTO SIDRA GENUINA

PRIMERA FASE AÑO 1998

INTRODUCCIÓN

Durante el transcurso del año 1997, el Instituto Nacional de Alimentos (INAL) y las autoridades bromatológicas de las Provincias de Río Negro y Mendoza recibieron una inquietud por parte de distintos representantes de la industria sidrera. Los empresarios señalaron la posible existencia de adulteración de sidras, las cuales se estarían elaborando a partir de materias primas distintas de la manzana (otras frutas y/o sustancias azucaradas). La situación no era sencilla debido a que, si bien dichos componentes no se encuentran incluidos en el art. 1085 del Código Alimentario Argentino (CAA), los productos finales responderían a las exigencias de dicha norma.

En consecuencia, surgió entonces la necesidad de establecer parámetros actualizados para la elaboración de sidras. Con ese objetivo, se realizaron en el INAL dos reuniones preparatorias durante los meses de enero y febrero de 1998. En los encuentros también participaron, además de funcionarios del Instituto, representantes de las siguientes reparticiones: Dirección de Higiene de la Alimentación y Dirección de Fiscalización y Comercio (ambas de la Provincia de Mendoza), Dirección de Bromatología y Química de la Provincia de Santa Fe y Dirección de Salud Ambiental de la Provincia de Río Negro.

Como resultado de las reuniones, se decidió llevar adelante un proyecto de elaboración en planta piloto, que permitiera establecer nuevos parámetros o especificaciones para la sidra genuina y permitieran detectar distintos tipos de adulteraciones. El proyecto consistía en la elaboración, partiendo de materia prima conocida, de un producto genuino y otro no genuino. Se decidió trabajar en forma separada sobre fruta proveniente de las provincias de Río Negro y Mendoza, a fin de poder evaluar las posibles diferencias que se pudieran producir debido a la zona de cultivo.

Durante los encuentros llevados a cabo en el INAL, la información intercambiada por los participantes permitió establecer que las principales materias primas empleadas como adulterantes son: azúcar, jarabe de maíz, uva, glicerina y pera en cantidades superiores a lo autorizado. Todas ellas se utilizaban como fuente de azúcar para la producción de alcohol, a los efectos de aumentar los valores de extracto seco reducido. En ocasiones, y dependiendo de las condiciones del mercado, también se consideraron el melón, el membrillo y otras frutas como parámetros específicos de especial interés.

a) **Densidad isotópica:** determinación de la re-

lación $d^{13}C_{\infty}$ en el componente alcohólico del producto, ya que este parámetro permitiría establecer fehacientemente el agregado de azúcar y/o jarabe de maíz en la fermentación. Sin embargo, no se cuenta hasta la fecha con valores para los alcoholes provenientes de las frutas de nuestro país.

b) **Glicerina:** siendo éste un compuesto que se produce durante la fermentación, también se hace necesario contar con valores producto de dicho proceso en la fermentación de manzana, en las condiciones del art. 1085. De ese modo, podrá evaluarse si la misma es agregada posteriormente

c) **Sorbitol:** siendo éste un componente natural del jugo, cuyo valor varía en distintas frutas, se considera que podría ser un parámetro que ayude a establecer la genuinidad.

d) **Prolina y perfil de aminoácidos:** es un parámetro característico de cada fruta, y sería importante para establecer si se empleó otra fruta distinta de la manzana y pera en proporciones adecuadas. Debido a que esta determinación por HPLC no se realiza en ningún lugar del país (sólo para aminoácidos esenciales), se optó por hacerlo por cromatografía en capa fina monodimensional.

e) **Metanol:** se programó su determinación debido a que, en algunas empresas, se empleaban enzimas que hacían presumir la presencia de dicha sustancia en el producto final, en cantidades que podían representar un riesgo para la salud.

DESARROLLO DEL TRABAJO

Se trajeron de la provincia de Río Negro jugos obtenidos en fábrica y fruta fresca. Estas materias primas se procesaron en la planta piloto de la cátedra de Bioquímica e Industrias de la Fermentación y Extractivas, Área de Agroalimentos, de la Facultad de Agronomía de la UBA.

Dicho proceso consistió en reproducir las condiciones de fermentación que se llevan a cabo en las industrias, hasta llegar a la "sidra natural" (sin gasificar ni edulcorar) como producto final.

Se trabajó con las siguientes variantes:

- 1) 100% manzana.
- 2) 90% manzana y 10% pera.
- 3) 50% manzana y 50% pera.
- 4) 100% pera.

Respecto de la fruta de Mendoza, se procesó en la planta piloto del CITEF-CEMCUYO en la localidad de Luján de Cuyo. Se molió la fruta y se llevó a cabo todo el proceso de fermentación, hasta llegar a la "sidra natural". Es importante mencionar que, en este caso, no se pudo reproducir exactamente el proceso industrial. Por ese motivo, en la evaluación final se desestimaron los datos analíticos obtenidos sobre los productos fina-

les, con excepción de algunas determinaciones que no se ven afectadas por el proceso de elaboración.

Se trabajó con las siguientes variantes:

- 1) 100% manzana (2/3 Red Delicious 1/3 Granny Smith).
- 2) 90% manzana (" " " " " ") y 10% pera Williams.
- 3) 50% manzana y 50% pera.
- 4) 70% manzana y 30% caldo de borra vínico.
- 5) 30% manzana y 70% caldo de borra vínico.
- 6) 50% manzana y 50% Jarabe de Maíz.
- 7) 100% jugo de pera.
- 8) 100% jarabe de maíz.

Todos los productos elaborados (jugos frescos y fermentados) fueron recibidos y analizados en el laboratorio del INAL Buenos Aires y derivados a las siguientes instituciones:

BROMATOLOGÍA DE RÍO NEGRO:

Recibe todos los productos fermentados, elaborados con las frutas de dicha provincia, para su análisis en el

laboratorio de Viedma y su derivación al CIATI (determinación de sorbitol y glicerina).

INAME :

Se enviaron muestras testigo de "sidra natural", obtenidas de jugos con y sin tratamiento enzimático de maceración (Macerex -Extra), para la determinación de metanol.

INGEIS :

Se enviaron los destilados alcohólicos concentrados de todas las muestras, para la determinación de la densidad isotópica.

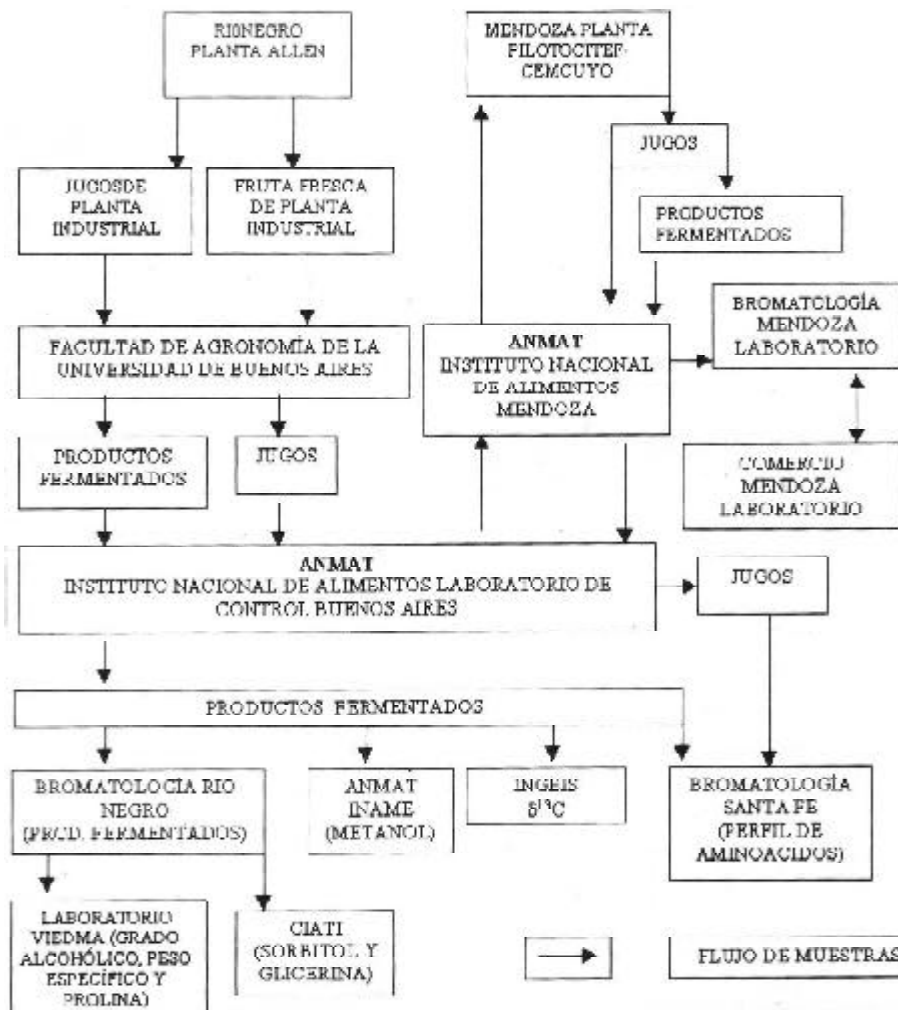
BROMATOLOGÍA DE SANTA FE:

Se enviaron todas las muestras, para la determinación del perfil de aminoácidos por cromatografía planar monodimensional.

INAL MENDOZA:

Derivó sus muestras al INAL Buenos Aires para las determinaciones correspondientes, y a la Bromatología y Comercio de Mendoza para las determinaciones de grado alcohólico, extracto seco, cenizas, etc.

FLUJOGRAMA DE MUESTRAS



INAL BUENOS AIRES, LABORATORIO DE CONTROL, SECTOR ALCOHOLES Y BEBIDAS

Determinaciones efectuadas: extracto seco, prolina, alcohol, cenizas, acidez total y volátil, densidad, nitrógeno de aminoácidos, azúcares, pH, sólidos solubles, etc.

FLUJOGRAMA DE RESULTADOS ANALÍTICOS

Este trabajo, correspondiente al año 1998, representa la primera etapa de un proyecto integral que contempla los análisis de las distintos productos obtenidos de frutas de distintas variedades, épocas del año, cosechas, provincias de origen, frutas de frigoríficos, etc.

Como resultante del mismo, se obtiene una nueva caracterización de la sidra genuina.

AUTORES:

Almenar, Lilitiana; Bosso, Silvio; Fezza, Claudia; Gravina, Susana; Moirano María Celia, Río, Ana María; Gandía, Susana; Etcheber, Silvia; Benzi, Carlos. **Instituto Nacional de Alimentos – Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica – Ministerio de Salud y Acción Social.**

Arias Vilma. **Bromatología de la Pcia. de Mendoza.** Garriga, Pablo. **Comercio de la Pcia. de Mendoza.**

Di Pietro, Silvana; Carmody, Nelsa; Haritchabelet, Karina; **Bromatología de la Pcia. de Río Negro.**

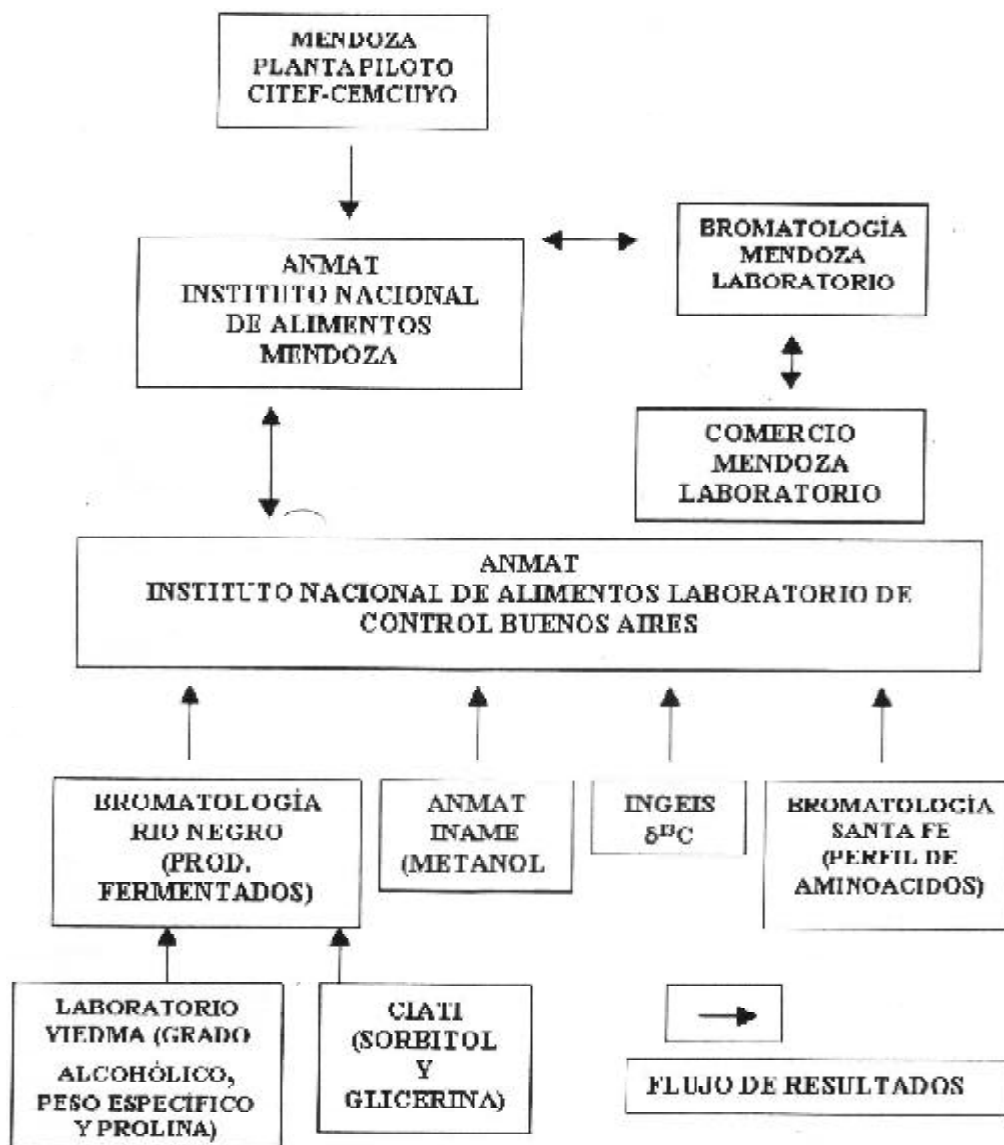
Jullier, Griselda; **Bromatología de la Pcia. de Sta Fe.**

COLABORADORES:

Carlos Camaño, **Facultad de Agronomía UBA.**

INAME Instituto Nacional de Medicamentos ANMAT.

FLUJOGRAMA DE RESULTADOS ANALÍTICOS



SE SECUESTRAN MAS MEDICAMENTOS APÓCRIFOS

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), del Ministerio de Salud y Acción Social, informa que el día 3 de agosto pasado se realizaron 29 allanamientos dirigidos a detectar la producción ilegal de medicamentos.

En los procedimientos participaron inspectores del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), organismo que depende de la ANMAT, conjuntamente con personal de la Policía Federal y funcionarios judiciales que forman parte de la Comisión de Fiscales dedicada a investigar la elaboración y comercialización de fármacos falsificados.

Como resultado de los operativos se identificaron cuatro laboratorios clandestinos, dos de ellos ubicados en la provincia de Buenos Aires, uno en la de Mendoza y otro en la Capital Federal. Además, fueron detenidas 16 personas y se hallaron dos imprentas y un taller donde se realizaba la folia, prospectos y estuchado secundario de los productos apócrifos.

Los especialidades medicinales ilegítimas que se detectaron fueron las siguientes:

1- Novalgina comprimidos

Lotes

U475, vto. 08/01.
 U475, vto. 10/01 (env. sec.).
 1U484, vto. 08/01.
 DLHU, vto. 07/00.
 U473, vto. 07/01.
 U443, vto. 05/01.
 443, vto. 05/01.
 1U495, vto. 10/01 (env. sec.).
 U456, vto. jun/01.
 2819, vto. 09/02.
 C535, vto. 04/02.

2- Sertal Compuesto x 50 comprimidos

Lotes

38828, vto. 09/00.
 39301, vto. 10/00.
 45742, vto. 06/01.
 41233, vto. 12/00.
 36279, sin fecha de vto.

3- Bayaspirina comprimidos

Lotes

790314, vto. 01/00.
 694794, vto. 11/99.

704031, vto. 09/01.
 892698, vto. 05/01 (env. sec.).
 940113, vto. 07/00.

4- Cafiaspirina x 100 comprimidos

Lote 704031, vto. 09/01.

5- Ibu- Evanol x 20 comprimidos

Lotes

X150RE, vto. 05/00.
 SA0877, vto. 02/01.
 SD2486, vto. 03/01.
 SA0855, vto. 12/00.

6- Dorixina x 50 comprimidos

Lotes

50780, vto. 11/01.
 26911, vto. 10/00.
 34626, sin fecha de vto.

7- Migral 500 x 50 comprimidos

Lotes

P036, vto. 07/2000.
 174, vto. 04/01.
 149, vto. 03/01.

8- Buscapina Compositum N x 50 comp.

Lotes

M0110, vto. 02/2004.
 L0054, vto. ene/2003.
 K1089, vto. dic/2002.
 L0058, vto. ene/2003.
 0324, vto. ago/2003.

9- Bacticort Complex crema x 15 g.

Lote 592086, sin fecha de vto.

10- Dolex x 10 comp.

Lotes

002, vto. 11/00.
 C107, vto. 10/00.
 001, vto. 11/00.
 C121, vto. 10/00.
 C120, vto. 10/00.

BUPROPIÓN**Categoría**

Antidepresivo, auxiliar para dejar de fumar.

Indicaciones

Desorden mayor depresivo (tratamiento).

Bupropión es indicado para el tratamiento de la depresión mayor. Tratamiento de agudos episodios depresivos típicos, requieren de 6 ó 12 meses de terapia antidepresiva. Pacientes con depresión recurrente o crónica pueden requerir tratamiento de largo tiempo.

Nicotina dependencia (tratamiento auxiliar).

La formulación de liberación prolongada de Bupropión es indicada como auxiliar en el tratamiento para dejar de fumar.

El programa para dejar de fumar debe incluir intervenciones de comportamiento, consejos, y/o otros servicios de sostén.

Farmacología y Farmacocinética**Mecanismo de Acción**

Antidepresivo.

Aunque el mecanismo exacto de la acción antidepresiva es poco claro, se piensa que es mediado por efectos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos.

Bupropión es un débil inhibidor neuronal de la captación de norepinefrina y dopamina, no obstante la inhibición de la captación ocurre a mayores dosis de las que son requeridas para los efectos antidepresivos del Bupropión.

Hidroximetilbupropión es un metabolito activo del Bupropión, tiene débil actividad de bloqueo de la recaptación de norepinefrina, pero si alcanza concentraciones altas produce significativo bloqueo de norepinefrina, y puede tener un significativo efecto clínico antidepresivo.

Estudios en animales han sugerido que la actividad antidepresiva del Bupropión puede estar mediada por una senda continua noradrenérgica comprendiendo el Locus Coeruleus.

Absorción

Aproximadamente el 80% es absorbido rápidamente desde el tracto gastrointestinal; sin embargo, el metabolismo presistémico extensivo limita la biodisponibilidad.

Distribución

Atraviesa fácilmente sangre, barrera hematoencefálica y placenta.

Estudios han demostrado que el Bupropión y su metabolito son distribuidos en la leche materna.

Unión a Proteínas

Bupropión: 84%.

Hidroximetilbupropión: 77%.

Biotransformación

Bupropión es extensivamente metabolizado, incluyendo metabolismo presistémico.

Tiene tres metabolitos que presentan actividad:

Hidroximetilbupropión: formado principalmente por el citocromo P450 2B6 (CYP2B6).

De comparable potencia al Bupropión.

Trihidrobupropión y eritrobupropión: isómeros aminoalcohol, formado por hidroxilación y/o reducción.

Esto tienen la mitad de potencia del Bupropión

Vida Media Distribución

3-4 horas.

Eliminación

Estudios con única dosis demostraron modelos de eliminación de primer orden con un bajo clearance corporal total, de aproximadamente 2L/h/Kg.

Bupropión: estado continuo bajo 21+/- 9 hs.

Hidroximetilbupropión: baja aprox.20 hs.

Inicio de Acción

Antidepresivo: 1 a 3 semanas.

El efecto máximo puede requerir de 4 o más semanas de ejecución.

Eliminación

Renal: menos del 1% es excretado en orina inalterado. Otro 60% es excretado como metabolito dentro de las 24 hs. Otro 80% dentro de las 96 hs.

Fecal: Menos del 10% es excretado en heces, primeramente como metabolitos.

Precauciones a Considerar**Embarazo / Reproducción**

Fertilidad: Estudios específicos en ratas y conejos con dosis por encima de 300 mg./kg./día no han demostrado evidencia de deterioro de la fertilidad.

Embarazo: Adecuados y bien controlados estudios en humanos no han sido aún terminados.

FDA: Categoría B

Leche Materna

Bupropión es acumulado en leche materna, y la potencial existencia causa serios efectos adversos en los infantes.

Pediátricos

Seguridad y eficacia de Bupropión en chicos menores de 18 años de edad no han sido aún establecidas.

Geriátricos

Pacientes mayores muestran probable relación edad/empeoramiento de función hepática y renal, lo cual puede requerir ajustamiento de las dosis en pacientes que reciben Bupropión.

Interacciones con drogas y/o problemas relacionados

Nota: El citocromo P450 2B6 (CyP2B6) isoenzima, está involucrada en el metabolismo del Bupropión, dando el metabolito activo Hidroximetilbupropión.

La existencia potencial de interacciones entre Bupropión y otra medicación que afecte al citocromo, como lo es Orfenadrina y Ciclofosfamida.

Combinaciones conteniendo alguna de las siguientes medicaciones, dependiendo de la cantidad presente, pueden también interaccionar.

Alcohol

El uso concurrente o la cesación del uso crónico de alcohol durante la terapia puede disminuir el comienzo de ataque y aumentar el riesgo de los mismos.

Inductores de enzimas hepáticas

El uso concurrente puede incrementar el metabolismo del Bupropión.

Carbamazepina: en terapia crónica disminuye conc. plasm. Pico y AUC de cc f (tpo) del Bupropión y aumenta conc. plasm. Pico y AUC de cc f (tpo) del Hidrometilbupropión.

Inhibidores de enzimas hepáticas

La siguiente medicación puede inhibir las enzimas microsomales hepáticas, con lo cual disminuye el metabolismo y aumenta las concentraciones séricas de Bupropión.

Levodopa. Gran incidencia de efectos adversos. Pequeñas dosis iniciales de Bupropión y aumento de dosaje gradual son recomendados durante la terapia concurrente.

MAO. Contraindicado. Puede incrementar el riesgo de toxicidad aguda de Bupropión.

Debe transcurrir un intervalo libre de medicación de más de 14 días .

Nicotina. Aunque la nicotina transdermal sistémica puede ser usada concurrentemente con Bupropión en el tratamiento de dependencia a nicotina, la combinación puede estar asociada con hipertensión.

Ritonavir. El ritonavir tiene alta afinidad por el citocromo P450 y puede aumentar la concentración plasmática de Bupropión, y por lo tanto aumentar el riesgo de ataques.

Medicación que puede aumentar el riesgo de ataques motores:

ADT. Clozapina, Fluoxetina, Haloperidol, Litio, Loxapina, Maprotilina, Molindona, Fenotiazinas, Tioxantenos, Trazodona.

Alteraciones de pruebas de laboratorio

Conteo de células blancas sanguíneas: disminuye del 10% al 14%, durante los primeros 12 meses

de terapia.

Consideraciones medicas/contraindicaciones.

-Anorexia nerviosa, o historia de anorexia.

-Bulimia o historia de bulimia.

-Desordenes/Ataques.

Riesgo/beneficio deben ser considerados cuando los siguientes problemas médicos existen:

-Desordenes Bipolares.

-CNS tumor.

-Traumatismo de cráneo.

-Empeoramiento neurológico , incluyendo retardo de desarrollo mental.

-Ataques espontáneos o historia de ataques.

-Abuso de drogas: pacientes con historia de abuso de anfetaminas o estimulantes pueden ser atraídas por Bupropión, debido a que tiene moderada actividad semejante a las anfetaminas, especialmente en altas dosis.

Riesgos de ataques pueden ser incrementados en pacientes con adicción a opioides, cocaína y estimulantes.

Enfermedad cardíaca.

Empeoramiento de la función hepática y renal.

Hipertensión.

Psicosis, desordenes esquizofrénicos, depresión.

Sensibilidad al Bupropión.

Efectos adversos

Indicencias más frecuentes:

Agitación , ansiedad.

Incidencia menos frecuentes:

*Dolor de cabeza severo, rash cutáneo, urticaria o co-
mezón, tinnitus.*

Incidentes raros:

*Desmayos, efectos neuropsiquiátricos, incluyendo con-
fusión, alucinaciones, paranoia o problemas de con-
centración.*

La incidencia de ataques con Bupropión ocurre con más frecuencia a altas dosis, y está ampliamente relacionada con la Formulación: 0.1% dosis 300 mg/d y 0.4% dosis 400mg/d con formula de liberación prolongada y 0.4% dosis 300mg/d y 400mg/d con formulación de acción rápida.

Indicaciones que necesitan de atención médica solamente si estas persisten o molestan:

Incidencias más frecuentes:

*Dolor abdominal, anorexia, constipación, disinesia, se-
quedad bucal, aumento de la sudoración, insomnio,
náuseas y vómitos, temblor.*

Incidencias menos frecuentes.

*Visión borrosa, palpitaciones, somnolencia, gustos per-
versos.*

Seguridad y eficacia en niños menores de 18 años no han sido aún establecidas.

La ANMAT ha aprobado hasta la fecha 3 productos conteniendo Bupropión Clorhidrato como único

P.A., bajo la forma farmacéutica comprimidos recubiertos de liberación prolongada en concentraciones de 150 mg y 100 mg.

Dosis Adulta Usual	Tabletas	Tabletas de Liberación Prolongada
Antidepresivo	Inicial: 100 mg 2 veces/día Incremento: 100 mg 3 veces/día	Inicial: 150mg/día x 3 días Luego: 150mg 2 veces/día Incremento:200mg 2 veces/día
Auxiliar para dejar de fumar		Inicial: 150mg/día x 3 días Luego: 150mg 2 veces/día Por 7 ó 12 semanas
Límites prescriptos Antidepresivo	450mg/d con dosis simples que no excedan 150mg	400mg/d con dosis simples que no excedan los 200 mg
Límites prescriptos Auxiliar para dejar de fumar		300mg/d con dosis simples que no excedan los 150mg
	Entre 15°C a 30°C	20°C a 25°C en envases resistentes a la luz

SUSCRIPCIÓN PARA RECIBIR EL BOLETIN PARA PROFESIONALES DE LA ANMAT

Nombre y Apellido.....
 Domicilio.....
 Piso.....Localidad.....
 Cod. Postal.....Provincia.....
 Teléfono.....Fax.....
 Profesión.....email.....
 Observaciones.....

 Firma.....

LAS NUEVAS VACUNAS Y LOS ASPECTOS REGULATORIOS

La Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) define técnicamente a una vacuna como "un inmunógeno, cuya administración está prevista para estimular el sistema inmune con el resultado de prevenir, mejorar o tratar alguna enfermedad o infección".

Las formas de obtención de las vacunas son muy diversas: a partir de la preparación de bacterias, virus o parásitos inactivados (muertos), de organismos enteros, de células vivas irradiadas, de fracciones puras crudas o inmunógenos purificados (incluyendo los recombinantes producidos por DNA de células huéspedes) o de conjugados productos de uniones covalentes. También de antígenos de síntesis, de polinucleósidos (tales como vacunas a plásmidos de DNA), de vectores a células vivas, de expresión de inmunógenos heterólogos específicos y de células modificadas por antígenos. Pueden surgir, asimismo, de combinaciones de las anteriores.

El avance de las tecnologías y el desarrollo de estos biológicos representan, sin duda, nuevos desafíos para el control de su eficacia y calidad, y por ende para los aspectos reglamentarios de su comercialización.

Por ser productos biológicos, es frecuente la dificultad para obtener y normatizar el proceso de elaboración y control, así como la estandarización de los métodos de verificación, que frecuentemente son también de origen biológico. Unido a esto, queda implícita la cuestión de la seguridad en relación al origen de las materias primas.

Desde el punto de vista de la eficacia clínica, el tema central es que las vacunas, a diferencia de otros medicamentos, son dirigidas usualmente a población sana y en edades tempranas de su desarrollo y crecimiento. En general, su efectividad estará en concordancia con la realidad epidemiológica, pero se aspira a que sea la más alta, independientemente de diferencias étnicas o poblacionales.

La revisión de los aspectos regulatorios muestra que, en el pasado, el esfuerzo por asegurar la calidad de las vacunas recaía principalmente sobre los análisis de productos finales en el laboratorio, donde se utilizaban métodos capaces de verificar la esterilidad, potencia e inmunogenicidad. Aunque esto era posible (incluso los métodos de laboratorio se han optimizado para cubrir los requerimientos técnicos generales), el resultado no puede compararse con el que se obtiene con las nuevas vacunas, las cuales tienen asociados métodos específicos para producciones únicas en su tipo. En otras palabras, cada vacuna tiende a ser específica y, por lo tanto, única y no comparable a otras.

El enfoque regulatorio de los '90 evoluciona en

el sentido continuo de la revisión integral de los parámetros y actores intervinientes, que abarca desde la producción bajo Buenas Prácticas de Manufactura hasta los aspectos de la puesta en el mercado y su vigilancia post registro. Este enfoque ha provocado la necesidad de contar con autoridades de regulación que puedan responder a tal demanda y problemática de las vacunas en el marco de los medicamentos. En definitiva, agencias que sirvan de interlocutoras válidas entre los productores y los usuarios para velar por la calidad de las vacunas. Ejemplo de esta modalidad en los países americanos son la FDA en USA, el INVIMA en Colombia y la ANMAT en la Argentina.

Las recomendaciones internacionales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los trabajos de los expertos han trazado nuevos caminos que, aunque en permanente revisión, contribuyen a un nuevo enfoque integral regulatorio de las vacunas. Esta nueva visión presupone la competencia técnica en: 1) el registro de vacunas como herramienta armonizada apta para la autorización de la comercialización 2) la liberación lote a lote, por evaluación propia o de protocolos certificados de origen, tanto de aquellas que lleguen al mercado o de las que sean utilizadas en los programas de inmunización. Ello a los fines de poder verificar, ante hechos inesperados, su relación con este tipo de lote o en contribución a la vigilancia 3) el análisis de los ensayos clínicos en nuevos productos en las fases prerregistro (preclínicos o de seguridad -Fase I-, seguridad e inmunogenicidad -Fase II- o eficacia protectora -Fase III-), o en los que devengan durante la comercialización 4) la inspección de los establecimientos elaboradores, a fin de verificar la observancia de las Buenas Prácticas de Manufactura 5) el análisis en laboratorios de parte certificados y 6) la vigilancia de las vacunas durante la comercialización, que abarca un control de que las condiciones antes mencionadas funcionan, y de que cualquier hecho inesperado resultado de la aplicación será registrado, para contribuir a la toma de decisiones.

El análisis de tendencia de los nuevos desarrollos y de la disponibilidad de nuevas vacunas en el contexto regulatorio mencionado merece dos comentarios:

- En primer lugar, debe destacarse el incremento en número de nuevas vacunas que ya están en uso. Según los resultados del Informe Jordan, en los últimos 20 años se han incorporado al mercado aproximadamente 30 nuevas, lo cual representa más del 80 % de las disponibles desde su aparición en 1930. En el ámbito local, aproximadamente el 60 % de las vacunas del registro se han efectuado desde la creación de la ANMAT, en 1992.

- Por otra parte, existe una búsqueda de protec-

ción a los niños mediante las vacunaciones combinadas, ya que ello permite una reducción de las oportunidades perdidas de vacunación. Desde el punto de vista técnico, el concepto de vacuna combinada o múltiple contra una o varias enfermedades no es nuevo. Sin embargo, desde el aspecto regulatorio, resulta complejo corroborar que la protección de los componentes individuales se mantiene tal como cuando los inmunógenos

se utilizaban en forma independiente: esta suposición sólo se ha demostrado, en la mayoría de los casos, a través de pruebas clínicas. Asimismo, la variación en las posibilidades de combinaciones cada vez mayores deben ser claramente denominadas y reconocidas, pues la simple denominación de vacuna doble, triple, cuádruple o pentavalente no alcanza y puede ser fuente de confusiones.

VACUNA COMBINADAS y/o MULTIVALENTES REGISTRADAS EN ARGENTINA

BACTERIANAS	VIRALES	BACTERIANAS Y VIRALES
Difteria Tetanos (DT) usualmente identificada como dTa adultos	Polio Oral (Polivirus Tipos I, II y III POV)	DPTw-IPV/DPTa-IPV/ DPTa-IPV+HiB (Mezcla Extemporánea)
DT y Pertussis componente entero o Acelular (DPT w y DPTa)	Pollo Inactivado (Polivirus I,II y III PIV)	DPTw-HB/DPTa-HB/DPT-HB+HiB (Mezcla Extemporánea)
DPTw y/o DPT a con Haemophilus Influenza tipo B DPTw HiB y DPTa HiB	Influenza (Trivalente contra tipo A, usualment dos subtipos y contra tipo B)	HB+HIB
Neumococcus (23 tipos diferentes)	Hepatitis A y Hepatitis B HA/HB	Influenza, T. Tetanico
Meningococos contra Cepas A & C o	Rubeola Sarampion o Parotiditis (MMR)	Influenza, TT
Meningococos contra Cepas A,C Y y W135	Rubeola y Sarampion (MR)	

PARTICIPACIÓN DE LA ANMAT EN PROGRAMA DE LA OPS

En los últimos diez años, la División de Vacunas e Inmunizaciones (HVP) de la Organización Panamericana de la Salud, a través del Programa de Acceso a Tecnología de Vacunas (HVA), ha trabajado en el fortalecimiento de las Redes Nacionales de Laboratorios (LNC) de Controles de Calidad de Vacunas. Además, desde 1997, también ha contribuido al reforzamiento de las Redes de Autoridades Nacionales Reguladoras (ARN).

En este marco, la ANMAT, reconocida como la ARN de la Argentina, ha estado representada en Washington, en la sede central de la OPS, entre los meses de abril y junio de este año. De acuerdo a las recomendaciones efectuadas en la reunión de Redes de Laboratorio y de ARN, realizada en mayo de 1998, en enero pasado comenzó un programa de rotación de consultores. Integrado por representantes de las diferentes ARN, dicho programa pretende fortalecer en la región las seis funciones críticas preconizadas por la Organización Mundial de la Salud, en relación con la calidad de las vacunas. Estas funciones son: ensayos clínicos, cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura, registro de productos, liberación lote a lote, vigilancia post registro y acceso a laboratorio.

La rotación se inició con el Doctor Epifanio Selman, del CECMED de Cuba, reemplazado por la Lic. Analía C. Pérez de la ANMAT. Dicha profesional fue reemplazada, a su vez, por la Lic. María Teresa Ibarz, del INH "Rafael Rangel" de Venezuela.

La experiencia también representó para la ANMAT la oportunidad de participar en otras actividades de importancia:

- La reunión del "Grupo Técnico Asesor de la OPS sobre enfermedades prevenibles por vacunación" (Cánada, 12 a 16 de abril de 1999).
- La asistencia técnica conjunta con agentes del FDA al "Curso sobre registro y liberación de lote vacunas para países no productores de vacunas", realizado entre el 3 y el 7 de mayo de 1999.
- La visita, durante el mes de junio, a los laboratorios y ARN de Ecuador, Colombia, Venezuela y Nicaragua.