

GZR/MPV/npc
Ref.: RE716834/15

**DETERMINA RÉGIMEN DE CONTROL A
APLICAR AL PRODUCTO 4PO.**

RESOLUCIÓN EXENTA Nº _____/

SANTIAGO, **4179** 12.10.2016

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La solicitud electrónica de fecha 10 de noviembre de 2015, (referencia RE716834), mediante la cual solicita evaluar y determinar régimen de control a aplicar para el producto **4PO**, presentado por Baroni Consultores Ltda.; el acuerdo de la Sesión Nº 4/16 del Comité de Expertos Asesor en Régimen de Control Aplicable, realizada el 30 de mayo de 2016; la Resolución Exenta Nº 2682, de fecha 29 de junio de 2016, del Instituto de Salud Pública, que fuera publicada en el Diario Oficial del 14 de julio de 2016 y que abrió periodo de información pública en el procedimiento de régimen de control aplicable respecto de este producto; y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que el producto se presenta en forma de solución para gotas orales y declara la siguiente fórmula: Cada frasco contiene infusión de: HINOJO (*FOENICULUM VULGARE MILLER*), JALEA REAL (*APIS MELÍFICA*), PINGO PINGO (*EPHEDRA CHILENSIS*), AGUA DESMINERALIZADA CSP;

SEGUNDO: Que, como finalidad de uso, declara: "para tomas orales sobre jugos, te u otros líquidos", "Para tomas continuas e indicadas", "Aromaterapia", "Favorece los procesos digestivos", "Favorece los procesos metabólicos normales y generales del organismo", por último indica que "Por su composición y por ser una infusión de orden natural el producto es inocuo e inofensivo;

TERCERO: Que 4PO, fue evaluado en la Sesión Nº 4/16, de fecha 30 de mayo de 2016, del Comité de Expertos Asesor en Régimen de Control Aplicable, tal como consta en el acta correspondiente, en la que se concluyó, por unanimidad, que él debe ser clasificado como producto farmacéutico, por los siguientes motivos:

- a) Se trata de una formulación destinada al uso oral en forma de líquido;
- b) Se le atribuyen finalidades de uso terapéutico relacionadas con trastornos digestivos y metabólicos del organismo;
- c) El ingrediente vegetal *Ephedra chilensis* K. Presl., presente en este producto se debe usar con restricción ya que contiene el ingrediente activo efedrina utilizada en formulaciones farmacéuticas que cuentan con registro sanitario vigente y con uso bajo receta retenida, por acción agonista adrenérgica. De acuerdo a lo señalado se trata de un producto en forma de infusión que contiene un mezcla de jalea real y dos ingredientes vegetales, para los cuales no se indica la parte usada ni la cantidad que cada uno de ellos aporta a la mezcla total, respecto de los cuales se puede señalar lo siguiente:
 - a. **HINOJO (*FOENICULUM VULGARE MILLER*):** Corresponde a la planta *Foeniculum vulgare*., pero no indica la parte usada. Respecto de este vegetal descrito en esta preparación se encontró la siguiente información, en el texto "Medicinal Plants in China", World Health Organization, Regional Office for Western Pacific, Manila, Second Printing, 1997: Fructus Foeniculi: El fruto de *Foeniculum vulgare* Mill. se indica en casos de sensación de frío y dolores de estómago y

(Ref.: RE716834/15)

Cont. res. rég. control aplicable **4PO**

abdomen más bajo. Dosis: 3-10 g. Se ha evaluado en RCA el producto Super Power que contenía dentro de su formulación frutos de *Foeniculum*, quedando clasificado como producto farmacéutico. Este instituto posee una gran variedad de productos registrados como cosméticos que contienen extracto de diversas partes de esta planta (semilla, frutos) y existe un producto registrado como homeopático que contiene dentro de sus ingredientes TM de *Foeniculum*. La OMS tiene una monografía autorizada para "Fructus Foeniculi", que consiste en los frutos maduros de *Foeniculum vulgare* Mill. (*Apiaceae*), que se pueden administrar en forma de frutos secos, jarabe y tinturas. No tiene usos medicinales respaldados por datos clínicos, los usos descritos en farmacopeas, se refieren a el tratamiento sintomático de la dispepsia, distensión abdominal y flatulencia y como un expectorante para inflamación leve de las vías respiratorias superiores, así como en el tratamiento del dolor en hernia escrotal, y dismenorrea. En sistemas de medicina tradicional, se describen usos en el tratamiento de la blefaritis, bronquitis, estreñimiento, conjuntivitis, diabetes, diarrea, disnea, fiebre, gastritis, dolor de cabeza, dolor, falta de apetito e infecciones de las vías respiratorias y urinarias. Como afrodisíaco, antihelmíntico, emenagogo, galactagogo y vermicida. Dosis diaria de frutos 5-7 g como infusión o preparación similar. Dosis mayores a 7 g no deben consumirse por más de varias semanas sin consejo médico. (*WHO monographs on selected medicinal plants, Volume 3, World Health Organization, Geneva, 2007, pag. 136-146*). Por otra parte la Norma Técnica N° 133, que fuera aprobada por el Decreto Exento N° 25, de fecha 18/01/2012, del Ministerio de Salud, ha catalogado a la planta entera (partes aéreas, raíz, semillas, frutos) de *Foeniculum vulgare* como medicamento herbario tradicional (artículo 27°, del Decreto N° 3, de 2010), para los siguientes usos internos: "trastornos digestivos (diarrea, cólicos, flatulencia, padecimientos hepáticos), afecciones de las vías urinarias, favorece la producción de leche materna". Se debe administrar por vía oral, en forma de infusión, la cual se prepara con 1 cucharada del vegetal y 1 litro de agua recién hervida: "beber 1 taza 3 veces al día". Por último el fruto de *Foeniculum vulgare* (hinojo), pueden ser consideradas hierbas aromáticas, de acuerdo a lo establecido en el Párrafo IV, del Título XXIV, del D.S. N° 977/96, siempre y cuando se destinen a la preparación de infusiones, lo cual no corresponde a este caso, ya que este ingrediente activo está mezclado con otras plantas y se presenta en forma de infusión ya elaborada.

- b. **JALEA REAL (APIS MELÍFICA)** Este ingrediente activo podría ser usado en alimentos ya que tal como se señala: En el Reglamento Sanitario de los Alimentos N° 977, Párrafo III, de la miel, Artículo 393: La denominación de "miel", o "miel de abeja" o "miel virgen", está sólo y exclusivamente reservada para designar el producto natural elaborado por la abeja *Apis melífera*, con el néctar de las flores y exudado de plantas aromáticas. En consecuencia no constituyen ni pueden clasificarse, como miel, los productos apícolas tales como polen y jalea real, que se comercializarán como alimento previa declaración de su composición respectiva y que deberán justificar las propiedades nutricionales que en cada caso se le atribuyan, si así se hiciera. Artículo 394: La miel líquida o cristalina deberá tener las características siguientes: letra b) no contener polen, cera u otras materias insolubles en agua, en proporción superior al 1%, calculado en base seca.
- c. **PINGO PINGO (EPHEDRA CHILENSIS)**, En el año 2009, se elaboró un informe relacionado con los productos que contenían efedra, el que se señala lo siguiente: La *Ephedra spp.*, corresponde a la denominación botánica genérica para diferentes especies de Efedras, plantas pertenecientes a la familia Ephedraceae, que se caracterizan, principalmente, por poseer alcaloides de efedrina.

(Ref.: RE716834/15)

Cont. res. rég. control aplicable **4PO**

Las especies que contienen cantidades sustanciales de estos alcaloides son principalmente asiáticas: *Ephedra equisetina* Bunge y *E. Sínica* Stapf. de China; *E. Intermedia* Schrenk y C.A. Meyer, y *E. Gerardiana* Wall ex Stapf. De India y Paquistán. En medicina oriental las efedras son conocidas como ma-huang. (*Farmacognosia y fitoquímica, "Pharmacognosy, Phytochemistry. Medicinal Plants; Jean Bruneton. Lavoisier, 1995"*), Según la monografía de la OMS se emplean los tallos o partes aéreas con fines medicinales. La comisión E alemana plantea que la efedra es la droga principal para el tratamiento del asma y bronquitis en las medicinas orientales y ha sido usada por miles de años en la medicina tradicional China. En la actualidad, la efedra es oficial en las farmacopeas nacionales de China, Alemania y Japón, en la India está considerada en la Farmacopea Ayurvédica. Bruneton describe como principal constituyente de las efedras a la efedrina, que se encuentra en concentraciones de un 40-90% de la fracción alcaloidea total, acompañada por pseudoefedrina. Otros alcaloides trazas en el complejo alcaloideo incluyen: norefedrina, norpseudoefedrina, metilefedrina y metilpseudoefedrina. El contenido de alcaloides totales puede exceder el 2% dependiendo de la especie. No todas las especies de *Ephedra* contienen efedrina o alcaloides. En la monografía de la OMS para *Ephedra spp.* dice que se encuentran respaldadas por datos clínicos las preparaciones usadas en el tratamiento de la congestión nasal, debida a fiebre de heno, rinitis alérgica, coriza aguda, resfriado común y sinusitis. Además es usada como broncodilatador en el tratamiento del asma bronquial. También dice que se describen en farmacopeas y sistemas de medicina tradicional usos en el tratamiento de: urticaria, enuresis, narcolepsia, miastenia gravis e hipotensión postural crónica. Y en medicina folklórica se describen los usos que a continuación se señalan, los cuales no tienen respaldo de datos experimentales o clínicos: analgésico, agente antiviral, antitusivo y expectorante, antibacteriano y estimulante inmune. En cuanto a su acción farmacológica la OMS dice que la efedrina y la pseudoefedrina, dos de los principales constituyentes activos de *Herba Ephedrae*, son potentes simpaticomiméticos que estimulan los adrenoreceptores α , α_1 y α_2 , lo cual explica las acciones farmacológicas de estas especies vegetales: En la acción cardiovascular la efedrina excita el sistema nervioso simpático, causando vasoconstricción y estimulación cardíaca. Estimula la frecuencia cardíaca, así como el débito cardíaco, y aumenta la resistencia periférica, produciendo una duradera alza de presión. Los efectos cardiovasculares de la efedrina persisten durante un largo tiempo de forma semejante que la epinefrina. La efedrina estimula el sistema nervioso central, razón por la cual se usa este vegetal y otras especies de *Ephedra* en terapias de reducción de peso y termogénesis, sin embargo su seguridad y eficacia para estos fines no ha sido establecida. En el WHO Pharmaceutical Newsletter se plantea que debido a los problemas de efectos adversos y dependencia detectados por el uso de Ma-Huang o *Ephedra equisetina* u otras especies de efedra que contengan efedrina, han derivado en que tanto la OMS como el Gobierno Alemán, a través de grupos de expertos conformados para evaluar la seguridad y eficacia de las plantas medicinales, recomiendan que el tratamiento con preparados de esta planta se realice sólo por periodos breves (3 a 7 días). En la monografía publicada por la OMS para las especies de *Ephedra* indica que cuando aparecen algunos efectos adversos tales como: inhibición del apetito, náuseas o vómitos, se debe suspender el tratamiento. En WHO Pharmaceutical Newsletter se plantea que más de 800 casos, que incluyen 50 muertes, se han presentado con suplementos alimenticios que contienen Ma-huang (*Ephedra equisetina* u otras especies), en que la cantidad de efedrina que se aporta por cada 24 horas es igual o superior a 24 mg. En 1997 la FDA propuso una serie de acciones en respuesta a enfermedades y lesiones serias,

(Ref.: RE716834/15)

Cont. res. rég. control aplicable **4PO**

incluyendo casos con resultado de muerte, asociados con el consumo de productos que contienen alcaloides de efedrina. Estas proposiciones incluyeron prohibir que los rótulos de los productos formulados con efedrina y por extensión con especies de *Ephedra*, señalen usos no respaldados científicamente, como, por ejemplo, que son útiles para disminuir el peso corporal. Otra recomendación fue la prohibición del uso de alcaloides de efedrina con ingredientes que tengan conocidos efectos estimulantes, por el riesgo de interacciones. Argentina prohibió la venta de suplementos alimenticios que contienen efedrina, incluyéndose en este grupo a las preparaciones que se venden bajo la denominación de: *Ma Huang*, *Ephedra China*, extracto de *Mahuang*, *Ephedra*, *Ephedra sínica*, polvo de hierba *Ephedra* o "epitonin", por las reacciones adversas asociadas con su uso y porque se promueven para aumentar el desempeño atlético, vendiéndose a jóvenes, incluso menores de 18 años. En información de internet de reportes de efectos adversos se plantea que hay un aumento de reportes acerca de personas que se están haciendo adictas a estimulantes OTC, tales como: efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina y mahuang, puesto que ellos son consumidos en grandes dosis por sus efectos similares a anfetamina. En el informe de CENIMEF, de fecha 5 de enero de 2004, se señala que: La Efedra está siendo utilizada por un alto porcentaje de la población mundial, como suplemento dietético principalmente con fines de reducir el peso corporal o aumentar el rendimiento físico de los deportistas y que el FDA desde el año 1997 ha propuesto restricciones para los productos que contienen Efedra, las que se han basado en el mecanismo de acción que ejerce la Efedra en el organismo por su efecto estimulante del tipo Adrenalina tanto a nivel del Sistema Nervioso Central como a nivel cardiovascular. También señala que en la revista *Ned Tijdsch Geneekd*, el artículo "Health risk raised by ephedra in food supplements" se indica que los factores de riesgo más importantes para la salud son las altas cantidades de alcaloides de Efedra en las preparaciones disponibles, la variación en las concentraciones en distintos lotes de un mismo producto, el aumento de la dosis por el usuario a fin de obtener mejores resultados y las interacciones que se pueden producir con el uso concomitante de otros estimulantes y medicamentos. La publicación del *J. Neurol*, 2004, en su artículo "Ischemic stroke after using over the counter products containing ephedra" señala que la Efedrina como otros agentes simpaticomiméticos predispone a infartos cerebrales isquémicos y hemorrágicos, que es el mayor riesgo al que están sometidos los pacientes que utilizan estos productos. Dice que en las publicaciones también se describen casos de psicosis persistente en pacientes que han tomado suplementos con Efedra y que en Estados Unidos y Europa se han detectado efectos adversos severos principalmente cardiovasculares e infartos cerebrales con riesgo vital y muerte. El 30 de diciembre de 2003, la FDA publicó una alerta a los consumidores denominado: "FDA, plan de regulación y prohibición de la venta de suplementos dietarios que contienen Ephedra y consejos a los consumidores para terminar con el consumo de estos productos", donde dice que la FDA alerta al público sobre el riesgo excesivo para la salud por el consumo de suplementos dietarios que contienen efedra, la agencia notificó a las empresas que se va a prohibir su venta la cual se hará efectiva 60 días después de su publicación. Las medidas se tomaron en forma paulatina, pues en junio de 1997 la FDA hizo una declaración donde propone que los suplementos dietarios con efedra, no deben ser usados por más de 7 días. La FDA prohibió la efedra porque produce alza de la presión sanguínea y está relacionada con ataques cardiacos y accidentes cerebrovasculares.

(Ref.: RE716834/15)

Cont. res. rég. control aplicable **4PO**

- Actualmente se le ha consultado a farmacovigilancia si hay algún reporte de reacciones adversas con productos con efedra o que contengan efedrina, frente a lo cual se indica que se han detectado sólo tres reportes por el uso de efedrina entre el año 2013 y 2016, dos de los cuales corresponden a reportes de reacciones relacionados con el efecto farmacológico descrito para este medicamento y el tercero sólo está relacionado con signos subjetivos del paciente. En Chile la Norma Técnica N° 133, que fuera aprobada por el Decreto Exento N° 25, de fecha 18/01/2012, del Ministerio de Salud, ha catalogado a las partes aéreas de *Ephedra chilensis* como medicamento herbario tradicional (artículo 27°, del Decreto N° 3, de 2010), para los siguientes usos internos: "problemas urinarios y prostáticos, problemas estomacales, resfríos". Se debe administrar por vía oral, en forma de infusión, la cual se prepara con 1 cucharada del vegetal y 1 litro de agua recién hervida: "beber 1 taza 3 veces al día", pero con fecha 30 de enero de 2006, en el acta N°44 de la COMISIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMPLEMENTARIOS NUEVOS, se trabajó sobre el listado de plantas propuestas por la unidad de Medicina Tradicional del MINSAL y se las clasificó en diferentes grupos de acuerdo a criterios, de eficacia y seguridad, quedando la planta *Ephedra chilensis* K. Presl en la categoría III de "Existen antecedentes de riesgo de toxicidad". Sin respaldo científico, potencial riesgo de *Ephedra spp.* Aunque esta planta corresponde por ahora a un medicamento herbario tradicional, este producto no se ajusta a lo señalado en el artículo 27°, del Decreto N° 3, de 2010, ya que en esta formulación se encuentra mezclada con otros ingredientes y además está en forma de infusión.
- d) Este producto no corresponde a un medicamento herbario tradicional, ni tampoco cumple con la definición de hierba aromática o de agrado no tiene un fin alimenticio, dado que algunos de sus ingredientes ya han sido clasificados en otros productos como producto farmacéutico;
 - e) Por lo tanto, dada la composición y finalidad de uso el producto 4PO, cumple con la definición de producto farmacéutico y para poder comercializarse en Chile debe contar previamente con un registro sanitario que demuestre calidad, seguridad y eficacia;

CUARTO: Que, mediante la Resolución Exenta N° 2682, de fecha 29 de junio de 2016, de este Instituto, que fuera publicada en el Diario Oficial del 14 de julio de 2016, se abrió periodo de información pública en el procedimiento administrativo de determinación del régimen de control que corresponde aplicar a este producto, de 10 días hábiles, contados desde la publicación de dicha resolución en el Diario Oficial, no habiéndose recibido en ese plazo ninguna observación para este procedimiento; y

TENIENDO PRESENTE: Lo dispuesto en el artículo 96° del Código Sanitario; en los artículos 8° y 9° del Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, aprobado por el Decreto N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud; la Resolución Exenta N° 4.023, del 4 de diciembre de 2013, del Instituto de Salud Pública de Chile; el artículo 59° letra b), del Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley N° 2.763, de 1.979 y de las Leyes N° 18.933 y N° 18.469, del Ministerio de Salud; lo dispuesto en el Reglamento del Instituto de Salud Pública de Chile, aprobado por el Decreto Supremo Núm. 1.222, de 1.996, de la misma Secretaría de Estado; y las facultades delegadas por la Resolución Exenta N° 292, del 12 de febrero del 2.014, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

(Ref.: RE716834/15)
Cont. res. rég. control aplicable **4PO**

R E S O L U C I Ó N

1. **ESTABLÉCESE** que el régimen que corresponde aplicar al producto **4PO**, presentado por BARONI CONSULTORES LTDA., es el propio de los **Productos Farmacéuticos**.
2. Por lo tanto, deberá regirse por las disposiciones del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, Decreto N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud.
3. De acuerdo a lo señalado en el artículo 8°, del Decreto N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud, desde la fecha de notificación de la presente resolución y mientras no se obtenga el registro sanitario de este medicamento, éste deberá ser retirado del mercado por parte de quien lo distribuye o expende, sin perjuicio de las responsabilidades sanitarias a que ello diere lugar.
4. Lo dispuesto en la presente resolución también será aplicable al resto de los productos que contengan el o los componentes declarados como propios de un producto farmacéutico (artículo 8°, del Decreto N° 3 de 2010).

**ANÓTESE, COMUNÍQUESE, PUBLÍQUESE
EN EL DIARIO OFICIAL Y EN LA PÁGINA WEB ISP**

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE



DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:

- Baroni Consultores Ltda.
- Depto. Políticas Farmacéuticas y Profesiones Médicas, MINSAL
- SEREMI de Salud RM, Internaciones de Alimento
- Subdepto. Inspecciones
- Sección Registro Productos Farmacéuticos (1 original y 1 copia)
- Comunicaciones-ISP
- Gestión de Trámites
- SGD



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe