

XGF/JMC/HNH/spp
Nº Ref.: RF477735/13

**CONCEDE A OPKO CHILE S.A., EL REGISTRO
SANITARIO Nº F-20813/14 RESPECTO DEL
PRODUCTO FARMACÉUTICO CLOTRIMAZOL /
BETAMETASONA DIPROPIONATO 1/0,05
CREMA TÓPICA.**

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 1274/14

Santiago, 21 de enero de 2014

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de Opko Chile S.A., por la que solicita registro sanitario de acuerdo a lo señalado en el artículo 52º del D.S. Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **CLOTRIMAZOL/BETAMETASONA DIPROPIONATO 1/0,05 CREMA TÓPICA**, para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado como producto terminado y procedente de Renova Life Sciences Private Ltd, Hajipur, India, de acuerdo a convenio de fabricación suscrito entre las partes; el acuerdo de la Primera Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Simplificados, de fecha 10 de enero de 2014; el Informe Técnico respectivo; y

CONSIDERANDO: Los resultados obtenidos del Estudio de Estabilidad a 30°C presentado y evaluado; y

TENIENDO PRESENTE: Las disposiciones de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 1553 de 13 de julio de 2012, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **INSCRÍBASE** en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, bajo el Nº F-20813/14, el producto farmacéutico **CLOTRIMAZOL/BETAMETASONA DIPROPIONATO 1/0,05 CREMA TÓPICA**, a nombre de Opko Chile S.A., para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado como producto terminado y procedente de Renova Life Sciences Private Ltd, ubicado en Near. Sabar Dairy, Talod Road. Hajipur -383006 Nº 38300, Hajipur, India, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será importado como producto terminado por la Sociedad Comercializadora de Productos Farmacéuticos de propiedad de Opko Chile S.A., ubicada en Agustinas Nº 640, Santiago, Chile y distribuido por Biomedical Distribution Chile (Droguería Bomi), ubicada en Lo Boza Nº 120-B, Pudahuel, Santiago; y/o ALS Distribuidora Ltda., ubicada en Teniente Bisson Nº 702, Independencia, por cuenta de Opko Chile S.A, como propietario del registro sanitario.

b) El principio activo CLOTRIMAZOL será fabricado por Guangzhou Hanpu Pharmaceutical Co. Ltd, ubicado en Jufeng North Road, aotou Town, 9 Conghua China y el principio activo BETAMETASONA DIPROPIONATO, será fabricado por Unimax Laboratories Pvt Ltd, ubicado en M.I.D.C. Boisar 401506, Dist. Thane W-50b Tarapur, India.

c) Periodo de Eficacia: 36 meses, almacenado a no más de 30°C, protegido del calor y humedad.

d) Presentaciones:

Venta Público: Estuche de cartulina impreso, debidamente sellado, que contiene un tubo de Aluminio colapsible, rotulado, con tapa de polietileno de alta densidad, con 1 a 60 gramos de crema tópica, más folleto de información al paciente en su interior.

Muestra Médica: Estuche de cartulina impreso, debidamente sellado, que contiene un tubo de Aluminio colapsible, rotulado, con tapa de polietileno de alta densidad, con 1 a 30 gramos de crema tópica, más folleto de información al paciente en su interior.

Envase Clínico: Estuche de cartulina impreso o caja de cartón etiquetada, debidamente sellada, que contiene 1 a 1000 tubos de Aluminio colapsible, rotulados, con tapa de polietileno de alta densidad, con 1 a 60 gramos de crema tópica, cada uno, más folleto de información al paciente en su interior.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLÍNICO SÓLO PARA ESTABLECIMIENTOS MÉDICO-ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: Receta Médica en Establecimientos Tipo A.

f) Grupo Terapéutico: Combinaciones de Corticosteroides potentes con Antibióticos..

Código ATC : D07CC01

2.- La fórmula aprobada corresponde a la detallada en el anexo adjunto, el cual forma parte de la presente resolución.

3.- Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente Resolución, copia de los cuales se adjunta a ella para su cumplimiento, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 74º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, D.S. Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud y cumplir con lo señalado en las Resoluciones Exentas Nº 1260/00 y 850/84 del Instituto de Salud Pública de Chile.

4.- La indicación aprobada para este producto es: "Clotrimazol/Betametasona dipropionato ha sido formulado para el tratamiento de infecciones micóticas de la piel, complicadas con inflamaciones y prurito, causadas por hongos sensibles como trichophyton, epidermophyton, micosporum canis, candida y malasseria furfur".

5.- Las especificaciones de calidad del producto terminado, deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá solicitarse oportunamente a este Instituto.

6.- La metodología analítica aprobada corresponde a la presentada junto a la solicitud.

7.- Opko Chile S.A. se responsabilizará de la calidad del producto que importa, debiendo efectuar las operaciones analíticas correspondientes antes de su distribución en los Laboratorios Externos de Control de Calidad de propiedad de Condecál Ltda., ubicado en Alberto Riesco Nº 0245, Huechuraba, Santiago; y/o Laboratorios Davis S.A., ubicado en Avenida Gladys Marín Nº 6366, Estación Central; y/o Garden House Farmacéutica S.A., ubicado en Av. Jorge Alessandri R. Nº 12310, San Bernardo, Santiago; y/o CEQUC- Pontificia Universidad Católica de Chile, ubicado en Av.Libertador Bernardo O'Higgins Nº 340, Santiago; y/u Opko Chile S.A., ubicado en Flex Center Lo Boza, Camino Lo Boza Nº 107, bodega A-9, Pudahuel; y/o Pharma Isa Ltda., ubicado en Alcalde Guzmán Nº 1420, Quilicura, según convenio notarial de prestación de servicios, quienes serán responsables, cuando corresponda, de la toma de muestras del producto a analizar, sin perjuicio de la responsabilidad que le compete a Opko Chile S.A., como propietario del registro sanitario.

8.- La prestación de servicios autorizada deberá figurar en los rótulos, individualizando con su nombre y dirección al fabricante y distribuidor.

9.- El titular del registro sanitario, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y disposición de las partidas internadas, en conformidad a las disposiciones de la Ley N° 18164 y del Decreto Supremo N° 3 de 2010 del Ministerio de Salud.

10.- Opko Chile S.A., deberá comunicar a este Instituto la distribución de la primera partida o serie que se importe de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

11.- El solicitante deberá cumplir fielmente con lo dispuesto en el Art.71° del D.S. N°3 de 2010, relativo a las obligaciones de los titulares de registros sanitarios, teniendo presente que la autoridad regulatoria podrá requerir de los titulares, cualquier documento legal debidamente actualizado, que acredite el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura del fabricante y la fórmula del producto, en cualquier instante de la vida administrativa del Registro.

12.- Déjese establecido, que la información evaluada en la solicitud para la aprobación del presente registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos conforme a lo dispuesto en el artículo 210° del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria para su verificación cuando ésta lo requiera.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UGASI
GESTIÓN DE TRÁMITES


DRA. Q.F. MARÍA GLORIA OLATE RUZ
JEFA (S)
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe



Nº Ref.:RF477735/13
XGF/JMC/HNH/spp

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 1274/14
Santiago, 21 de enero de 2014

"CLOTRIMAZOL/BETAMETASONA DIPROPIONATO 1/0,05 CREMA TÓPICA"
Registro ISP Nº F-20813/14

Cada 100 gramos de crema contiene:

Betametasona dipropionato
(equivalente a 0,05 g de Betametasona)

0,064 g



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLOTRIMAZOL/BETAMETASONA DIPROPIONATO 100/05
CREMA TÓPICA



Cada 100 g de Crema Tópica contiene

Betametasona (como dipropionato) 0,050 g

Clotrimazol 1,000 g

Excipientes: Parafina blanca blanda, Alcohol cetosteárico, Cetomacrogol 1000, Parafina líquida liviana, Propilen glicol, Clorocresol, Agua purificada c.s.p.

Presentación: pomo de aluminio con X g.

CLASIFICACION TERAPEUTICA:

Antifúngico, Antiinflamatorio.

ACCION FARMACOLOGICA.

Esta crema combina el efecto antiinflamatorio, antiprurítico y vasoconstrictor sostenido por el dipropionato de betametasona que es un corticosteroide efectivo en el tratamiento de dermatosis que responde a la corticoterapia; con la acción antimicótica de amplio espectro del clotrimazol.

La experiencia clínica que el grado de absorción de la crema de dipropionato de betametasona no ha sido asociado a efectos adversos clínicamente significativos cuando se utiliza de acuerdo a las indicaciones. Por lo tanto, no son necesarios estudios adicionales.

En un estudio con clotrimazol crema 1% se administró diariamente a la piel intacta o lesionada de conejos durante 3 semanas sin producir niveles séricos medibles. Se obtuvieron resultados similares al clotrimazol 1% radiomarcada administrada a la piel intacta o inflamada de humano.

Se detectaron niveles muy bajos (0,001 mg/L) de clotrimazol en suero y la concentración del fármaco en orina fue menor al 0,5% de la cantidad administrada a la piel

INDICACIÓN: ~~Este medicamento está indicado para el tratamiento de micosis que se acompaña de prurito o inflamación.~~

Clotrimazol/Betametasona dipropionato ha sido formulado para el tratamiento de infecciones micóticas de la piel, complicadas con inflamaciones y prurito, causadas por hongos sensibles como Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum Canis, Candida y Malassezia Furfur.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

REACCIONES ADVERSAS: Reacciones de hipersensibilidad (alergia), tales como ronchas en la piel, hinchazón; dificultad para respirar, úlceras, quemazón, sequedad o descamación de la piel.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLOTRIMAZOL/BETAMETASONA DIPROPIONATO 1/0,05
CREMA TÓPICA

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Para conseguir una curación completa de la infección es muy importante que complete el tratamiento descrito por su médico, en términos de frecuencia y días de utilización, aunque los síntomas hayan desaparecido antes. Debe evitar el contacto de la crema con los ojos. Si después de unos días, sus síntomas no mejoran o empeoran debe consultar con su médico.

No debe utilizar este medicamento para el tratamiento de acné, quemaduras, infecciones o desordenes de pigmentación.

Evite usarlo en zonas cercanas a los ojos y en el rostro en general, sobre zona genital o rectal y en pliegues de la piel.

No debe usar este medicamento en los siguientes casos:

Si ha presentado síntomas de alergia a betametasona, clotrimazol u otro antifúngico azólico.

Si ha presentado alergia a algún excipiente de la formulación.

INTERACCIONES:

No se sabe de ninguna interacción significativa con otro medicamento. De todas

maneras, no utilice ningún otro medicamento, jabones fuertes, maquillajes medicados o productos que contengan alcohol a menos que su profesional médico le haya dado permiso.

Lleve una lista consigo de todos sus medicamentos: con receta, de venta libre, suplementos, remedios naturales y vitaminas. Asegúrese de informar a todos los profesionales médicos que lo tratan sobre todos los productos que esté tomando.

SOBREDOSIS:

La sobredosis por aplicación tópica estará referida fundamentalmente a la toxicidad que pudieran ocasionar cada uno de sus componentes individuales. Se sabe que la absorción por la piel de clotrimazol es mínima y por lo tanto los síntomas de toxicidad referidos a este son prácticamente nulos, la betametasona si se absorbe y puede presentar efectos sistémicas con la posibilidad de supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, con manifestaciones del síndrome de Cushing, hiperglicemia y glucosuria, luego el tratamiento de la sobredosis crónica se referirá exclusivamente a esta última. Ya que no existe un antídoto específico disponible, el tratamiento consistirá en discontinuar la administración en forma gradual y tratar los síntomas que pudieran aparecer. En caso de ingesta accidental oral la terapia consiste en dilución **con** líquidos. La cantidad contenida en 1 pomo no es capaz de producir intoxicación sistémica: 0.05 g de betametasona, 1g de clotrimazol. Adicionalmente el clotrimazol no se absorbe por vía gastrointestinal. De tal manera que la intoxicación por esta vía es difícil de ocurrir.

REF: RF 477735/13 REGISTRO ISP N° F-20813/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLOTRIMAZOL/BETAMETASONA DIPROPIONATO 1/0,05
CREMA TÓPICA

POSOLOGIA:

Aplicar cubriendo el área afectada y la piel circundante dos veces al día (mañana y noche).

La duración del tratamiento es variable y depende de la extensión y localización de la enfermedad.

Pomo con X g de crema contiene Clotrimazol / Betametasona.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Mantenga en un lugar fresco y seco, a no más de 30°C

Mantenga fuera del alcance de los niños.

REFERENCIAS

1.- AHFS Drug Information 2009

2.- VADEMECUM. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/indicec.htm>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
CLOTRIMAZOL/BETAMETASONA DIPROPIONATO 1/0,05 CREMA TÓPICA

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento.

Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está segura de algo pregunte a su médico o al químico-farmacéutico. Guarde este folleto para poder necesitar leerlo nuevamente

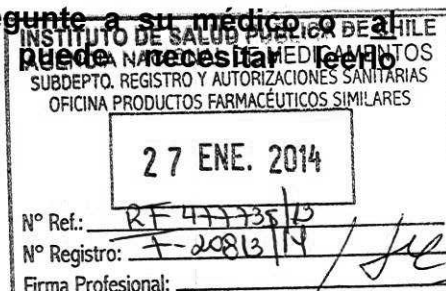
COMPOSICIÓN Y PRESENTACIÓN:

Cada 100 g de Crema contiene

Betametasona (como dipropionato) 0,050 g

Clotrimazol 1,000 g

Excipientes: Parafina blanca blanda, Alcohol cetosteárfico, Cetomacrogol 1000, Parafina líquida liviana, Propilen glicol, Clorocresol, Agua purificada c.s.p.



Presentación: pomo de aluminio con x g

1.- ¿PARA QUÉ SE USA?

Esta asociación de medicamentos está indicada para el tratamiento de la micosis que se acompaña de prurito o inflamación.

Este medicamento exige diagnóstico y supervisión médica.

2.- ADMINISTRACIÓN (TÓPICA)

- Rango y frecuencia

Usted debe usarlo en la dosis y frecuencia recomendada por su médico, no obstante se recomienda aplicar la crema dos veces al día en el área afectada.

Debe evitar olvidar alguna aplicación y respetar los horarios. Si no cumple el tratamiento lo más probable es que la enfermedad se vuelva a presentar con mayor intensidad y este medicamento ya no le servirá para detener la infección.

- Consejo de cómo administrarlo

Lave la zona afectada antes de administrar el medicamento, para eliminar escamas y restos del último tratamiento.

No debe utilizar vendajes que no permitan transpirar a la zona de infección.

Debe lavar sus manos antes y después de cada aplicación.

Se recomienda tomar bastante líquido.

- Uso prolongado

En general se utiliza solo en tratamientos cortos de 1 a 14 días. No debe usarlo por más o menos tiempo que el señalado por su médico.

No lo use por periodos prolongados de tiempo y / o en áreas extensas de la piel.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
CLOTRIMAZOL/BETAMETASONA DIPROPIONATO 1/0,05 CREMA TÓPICA

3.- PRECAUCIONES**- Mayores de 60 años**

Estos pacientes son más sensibles a los efectos adversos del medicamento, el médico debe ir evaluando cuidadosamente la cantidad a aplicar y la frecuencia.

- Manejo de vehículos

Es poco probable que el medicamento afecte su capacidad de concentración y estado de alerta.

- Embarazo

Este medicamento se absorbe por la piel y puede dañar al feto, por lo que debe hablar con su médico la conveniencia de usar este medicamento si está embarazada.

- Lactancia

Este medicamento es absorbido por la piel y puede pasar a la leche materna, por lo que debe discutir con su médico la conveniencia de usar este medicamento si está amamantando. No debe aplicar este medicamento en el pecho antes de amamantar al niño.

- Lactantes y niños

No se debe evitar aplicar en áreas extensas de la piel o por periodos prolongados de tiempo, el pediatra debe evaluar la necesidad de usar este medicamento en su niño.

- Precauciones especiales

Para conseguir una curación completa de la infección es muy importante que complete el tratamiento descrito por su médico, en términos de frecuencia y días de utilización, aunque los síntomas hayan desaparecido antes.

Debe evitar el contacto de la crema con los ojos.

Si después de unos días, sus síntomas no mejoran o empeoran debe consultar con su médico.

No debe utilizar este medicamento para el tratamiento de acné, quemaduras, infecciones o desordenes de pigmentación.

Evite usarlo en zonas cercanas a los ojos y en el rostro en general, sobre zona genital o rectal y en pliegues de la piel.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
CLOTRIMAZOL/BETAMETASONA DIPROPIONATO 1/0,05 CREMA TÓPICA

4.- USTED NO DEBE USAR ESTE MEDICAMENTO EN LOS SIGUIENTES CASOS:

Si ha presentado síntomas de alergia a betametasona, clotrimazol u otro anti fúngico azólico.

Si ha presentado alergia a algún excipiente de la formulación.

5.- INTERACCIONES**- Medicamentos**

Usted debe consultar con su médico la conveniencia de usar este medicamento, si está utilizando otros, aunque al aplicarlo sobre la piel el riesgo de interacciones es bajo.

No debe aplicar, junto a este medicamento, preparaciones que contengan alcohol sobre la zona afectada.

- Enfermedades

Usted debe consultar a su médico, antes de tomar cualquier medicamento si presenta una enfermedad al hígado, riñón, cardiovascular o cualquier otra enfermedad crónica y severa.

En el caso particular de este medicamento, si padece de varicela, herpes simple, herpes zoster, tuberculosis.

6.- EFECTOS ADVERSOS

Existen efectos que se presentan rara vez, pero son severos y en caso de presentarse debe acudir en forma inmediata al médico: reacciones de hipersensibilidad (alergia), tales como ronchas en la piel, hinchazón, dificultad para respirar, úlceras, quemazón, sequedad o descamación de la piel.

- Otros efectos

Pueden presentarse otros efectos que habitualmente no necesitan atención médica, los cuales pueden desaparecer durante el tratamiento, a medida que su cuerpo se adapta al medicamento. Sin embargo consulte a su médico si cualquiera de estos efectos persisten o se intensifican: irritación local, sensación de quemaduras, picazón, acné, crecimiento de vello (especialmente en la cara).

7.- SOBREDOSIS

Si se aplica sobre heridas, áreas extensas de la piel o si se aplica con vendaje, existe la posibilidad de una mayor absorción y aparición de efectos adversos. Lavar con abundante agua.

Debe recurrir a un centro asistencial para evaluar la gravedad de la intoxicación y tratarla adecuadamente, llevando el envase del medicamento que se ha tomado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
CLOTRIMAZOL/BETAMETASONA DIPROPIONATO 1/0,05 CREMA TÓPICA

8.-CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Mantener **fuera** ~~lejos~~ del alcance de los niños, mantener en su envase original, en un lugar fresco y seco, a no más de 30°C

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico

No recomiende este medicamento a otra persona

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

**CLOTRIMAZOL / BETAMETASONA DIPROPIONATO 1/0,05
CREMA TÓPICA**

ESPECIFICACIONES

ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO TERMINADO

Test		Especificación	Método
Descripción		Crema blanca blanda libre de partículas extrañas	Inspección visual
Identificación HPLC Betametasona dipropionato Clotrimazol		Cumple según USP	Tiempos de retención similares a estándar
Llenado mínimo		El peso promedio neto de 10 tubos llenos no tienen menos de la cantidad declarada en la etiqueta del producto terminado y el contenido neto ninguno de estos tubos es no menos de 90% de lo declarado en rótulo del producto terminado.	Según USP
Valoración de Clotrimazol compuesto relacionado A HPLC		No más de 5% de la cantidad de Clotrimazol declarada en la etiqueta	Según USP
Control Microbiológico	a.- Staphylococcus aureus	Ausente	Según USP
	b.- Pseudomona aeruginosa	Ausente	
Valoración HPLC	Betametasona dipropionato USP equivalente a Betametasona 0,05% p/p	Teórico: 0,05 g/100 g de crema Rango estabilidad: 90,0% - 110,0% de lo declarado 0,045 – 0,055 g/100 gramos de crema Liberación no menor al 95%: 0,0475 g/100 gr	Según USP
	Clotrimazol 1,0 % p/p	Teórico: 1,0 g/100 g de crema Rango estabilidad: 90,0% - 110,0% de lo declarado 0,90 – 1,10 g/100 gramos de crema Liberación no menor al 95%: 0,95 g/100 gr	
Tipo de envase		Tubo de aluminio con recubrimiento interno de laca epoxifenólica, tapa de polietileno de alta densidad. Todo debidamente impreso, sellado y con folio de información al paciente.	Inspección visual

