

**LOTRICOMB® 0,643mg - 10mg/g CREMA TÓPICA**

(Dipropionato de Betametasona-Clotrimazol)

**1 DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO**

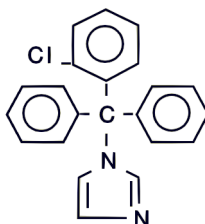
LOTRICOMB Crema, (SCH 370) contiene una combinación de clotrimazol (SCH 15335, figura 1.1), un agente antifúngico sintético y, dipropionato de betametasona (SCH 11460; figura 1.2), un corticosteroide sintético con actividad antiinflamatoria que debe ser administrado tópicamente.

**1.1 SUSTANCIAS ACTIVAS****1.1.1. Clotrimazol**

Clotrimazol es una sustancia cristalina blanca, inodora. Es prácticamente insoluble en agua, escasamente soluble en éter, y muy soluble en Polietilenglicol 400, etanol y cloroformo.

Tiene un peso molecular de 344,84 y la siguiente fórmula empírica  $C_{22}H_{17}ClN_2$ ; su nombre químico es 1-(o-cloro- $\alpha$ - $\alpha$ -difenilbencil)imidazol y tiene la siguiente fórmula estructural:

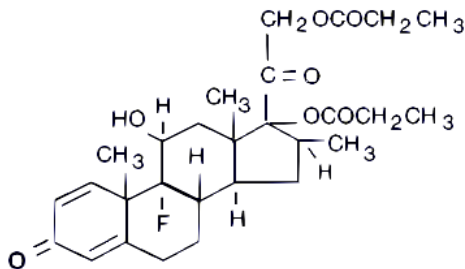
FIGURA 1.1: Estructura Química del Clotrimazol (SCH 15335)

**1.1.2 Dipropionato de Betametasona**

Dipropionato de Betametasona es un polvo blanco a blanco cremoso inodoro cristalino insoluble en agua; libremente soluble en acetona y en cloroformo; escasamente soluble en alcohol.

Tiene un peso molecular de 504,59 y la siguiente fórmula empírica  $C_{28}H_{37}FO_7$ ; su nombre químico es 9-fluoro-11 $\beta$ , 17, 21-trihidrox-16 $\beta$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona 17,21-dipropionato y tiene la siguiente fórmula estructural:

FIGURA 1.2: Estructura Química del Dipropionato de Betametasona



## 1.2 PRODUCTO TERMINADO

LOTRICOMB Crema está diseñado y formulado para administración tópica.

### 1.2.1 LOTRICOMB Crema

#### 1.2.1.1 Composición

Cada gramo de LOTRICOMB Crema contiene 10 mg (1%) de clotrimazol y 0,643 mg (0,05 %) de dipropionato de betametasona, equivalente a 0,5 mg de betametasona.

#### 1.2.1.2 Lista de Excipientes

La base de la crema contiene vaselina líquida, vaselina blanca, , alcohol cetosteárico, polietilenglicol monocetil éter, fosfato de sodio monobásico, ácido fosfórico, propilenglicol, agua purificada y alcohol bencílico como conservante.

### 1.2.3 Precauciones Especiales para Almacenamiento

LOTRICOMB Crema: Consérvese a temperaturas inferiores a 30°C.

## 2 INFORMACIÓN PRECLÍNICA

### 2.1 CLOTRIMAZOL

#### 2.1.1 Propiedades Farmacodinámicas

Clotrimazol es un antifúngico de amplio espectro que se utiliza para tratamiento de las infecciones cutáneas causadas por diversas especies de dermatofitos, levaduras y *Malassezia furfur*. La acción primaria del clotrimazol se opone a la división y crecimiento de los organismos al parecer actúa sobre la membrana celular de los hongos causando pérdidas de contenido celular.

#### 2.1.2 Información Microbiológica

Mecanismo de acción: Clotrimazol es un agente antimicótico imidazol.

Los imidazoles inhiben la 14- $\alpha$ -desmetilación del lanosterol en hongos por unión a una de las enzimas del citocromo P-450. Esto conduce a la acumulación de 14-metilesteroles y a concentraciones reducidas de ergosterol, un esteroles esencial para una membrana citoplasmática fúngica normal. Los metilesteroles pueden afectar al sistema de transporte de electrones, inhibiendo así el crecimiento de hongos.

Actividad *In Vivo*: Se ha demostrado que el clotrimazol es activo contra la mayoría de las cepas de los siguientes dermatofitos, tanto in vitro como en las infecciones clínicas, tal como se describe en la sección de Indicaciones y Uso.

*Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum*. Estudios in vivo en cobayos infectados con *Trichophyton mentagrophytes* no han demostrado una pérdida medible de la actividad del clotrimazol debido a la combinación con dipropionato de betametasona.

Actividad *In Vitro*: El clotrimazol in vitro presenta actividad fungistática y fungicida contra aislamientos de *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis* y especies *Candida*, incluyendo *Candida albicans*. En general, la actividad in vitro del clotrimazol corresponde a la del tolnafto y la griseofulvina contra el micelio de dermatofitos (*Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*) y a de los polienos (anfotericina B y nistatina) contra los hongos en gemación (*Candida*). Utilizando un sistema de ensayo *in vivo* (ratón) y un sistema de ensayo in vitro (homogenato de riñón de ratón) el clotrimazol y el miconazol fueron igualmente eficaces en la prevención del crecimiento de las formas de pseudomicelio y levadura de *Candida albicans*.

No se han notificado cepas de hongos con resistencia natural al clotrimazol.

Durante los pasados sucesivos de *Trichophyton mentagrophytes* no se ha desarrollado resistencia a clotrimazol en un solo paso o múltiples pasos.

### 2.1.3 Información Preclínica

Un estudio de dosis oral de 18 meses con clotrimazol en ratas no ha revelado ningún efecto carcinogénico.

En las pruebas de mutagénesis, los cromosomas de los espermátóforos de hámsters chinos que habían sido expuestos a clotrimazol fueron examinados para los cambios estructurales durante la metafase. Antes de la prueba, los hámsters habían recibido dosis diarias de clotrimazol oral de 100 mg/kg de peso corporal. Los resultados de este estudio mostraron que el clotrimazol no tenía efecto mutagénico.

Se realizó un estudio de segmento I (fertilización y reproducción general) de clotrimazol en ratas. Machos y hembras se dosificaron oralmente (mezcla en la dieta) a dosis de 5, 10, 25, o 50 mg/kg/día durante diez semanas antes del apareamiento. A 50 mg/kg hubo un efecto adverso sobre la ganancia de peso materno y la crianza de la descendencia. Las dosis de 25 mg/kg e inferiores fueron bien toleradas y no produjeron efectos adversos sobre la fertilidad o la reproducción.

Los estudios en ratas gestantes con dosis intravaginales de hasta 100 mg/kg no han revelado evidencia de daño al feto debido al clotrimazol.

Los estudios de segmento II (teratología) se realizaron por vía oral (mediante sonda) en ratas, ratones y conejos. En ratas a las que se les administraron 25, 50, 100, o 200 mg/kg de clotrimazol, no se observó aumento en las malformaciones a dosis de hasta 200 mg/kg. Las dosis de 100 y 200 mg/kg fueron embriotóxicas (aumento de las resorpciones) y tóxicas para la madre, mientras que las dosis de 25 y 50 mg/kg fueron bien toleradas tanto por las presas como por los fetos.

En ratones preñados, el clotrimazol a dosis orales de 25, 50, 100, o 200 mg/kg/día no fue teratogénico y fue bien tolerado tanto por las madres como por los fetos. No se observó evidencia de toxicidad materna o embriotoxicidad en conejas gestantes dosificadas por vía oral con 60, 120, o 180 mg/kg/día.

Dosis orales de clotrimazol en ratones resultaron en una disminución del tamaño de la camada a una dosis de 120 mg/kg y mayores.

## 2.2 DIPROPIONATO DE BETAMETASONA

### 2.2.1 Propiedades farmacodinámicas

El dipropionato de betametasona es un corticosteroide sintético con propiedades antipruríticas, vasoconstrictoras y antiinflamatorias. Se ha demostrado que tiene efectos tópicos (dermatológicos) y farmacológicos sistémicos y metabólicos característicos de esta clase de fármaco.

### 2.2.2 Farmacocinética

El grado de absorción percutánea de corticosteroides tópicos está determinado por muchos factores incluyendo el vehículo, la integridad de la barrera epidérmica y el uso de apósitos oclusivos. (Consultar la sección de **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**). Los corticosteroides tópicos pueden absorberse desde la piel normal intacta. La inflamación y/u otros procesos de enfermedad en la piel pueden aumentar la absorción percutánea de corticosteroides tópicos. Los apósitos oclusivos aumentan sustancialmente la absorción percutánea de corticosteroides tópicos. (Consultar la sección de **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).

Una vez absorbidos a través de la piel, la farmacocinética de los corticosteroides tópicos es similar a la de los corticosteroides administrados sistémicamente, los corticosteroides se unen a las proteínas plasmáticas en grados variables. Los corticosteroides se metabolizan principalmente en el hígado y luego son excretados por los riñones. Algunos de los corticosteroides tópicos y sus metabolitos también se excretan en la bilis.

### 2.2.3 Datos Preclínicos de Seguridad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del dipropionato de betametasona o el efecto sobre la fertilidad de los corticosteroides aplicados tópicamente.

El dipropionato de betametasona fue negativo en el ensayo de mutagenicidad bacteriana (*Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*) y en el ensayo de mutagenicidad en células de mamífero (CHO/HGPRT). Fue positivo en el ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos in vitro y dudoso en el ensayo in vivo de micronúcleo de médula ósea de ratón. Este patrón de respuesta es similar al de betametasona e hidrocortisona.

El dipropionato de betametasona ha demostrado ser fetotóxico (aumento de la incidencia de resorciones) y teratogénico en conejos cuando se administra por vía intramuscular a dosis de 0,015, 0,05 y 1,0 mg/kg. Las anomalías observadas incluyeron hernias umbilicales (0,015 y 0,05 mg/kg), cefalocele y paladar hendido (0,05 mg/kg). También se observó una mayor incidencia de resorción en todos los niveles. En ratones hasta 33 mg/kg por la vía intramuscular no indicó ningún deterioro de la fertilidad a excepción de los aumentos relacionados con la dosis en las tasas de resorción fetal de las especies.

Se ha demostrado que otros corticosteroides son teratogénicos en animales de laboratorio cuando se administran sistémicamente a dosis relativamente bajas y se ha demostrado que algunos corticosteroides son teratogénicos después de la aplicación dérmica.

## 3 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 3.1 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

#### 3.1.1 Clotrimazol

El clotrimazol parece ser bien absorbido en los seres humanos después de la administración oral y se elimina principalmente como metabolitos inactivos. Después de la administración tópica y vaginal, sin embargo, el clotrimazol parece ser absorbido mínimamente.

Se ha estudiado la penetración cutánea y la absorción sistémica del clotrimazol después de la aplicación tópica de LOTRICOMB Crema. La siguiente información se obtuvo usando formulaciones de clotrimazol al 1% en crema y en solución. Seis horas después de la aplicación de clotrimazol radioactivo al 1% de crema y 1% de solución en piel intacta y con inflamación aguda, la concentración de clotrimazol varió de 100 mcg/cm<sup>3</sup> en el estrato córneo a 0,5 a 1 mcg/cm<sup>3</sup> en la dermis reticular y 0,1 mcg/cm<sup>3</sup> en el subcutis. No se encontró ninguna cantidad medible de radioactividad (<0,001 mcg/mL) en el suero dentro de las 48 horas después de la aplicación bajo vendaje oclusivo de 0,5 mL de la solución o 0,6 g de la crema. Solo el 0,5% o menos de la radioactividad aplicada se excretó en la orina.

Después de la administración intravaginal de 100 mg de tabletas vaginales de <sup>14</sup>C-clotrimazol a nueve hembras adultas, se alcanzó un nivel sérico medio máximo de 0,03 mcg equivalentes/mL de clotrimazol 1 a 2 días después de la aplicación. Después de la administración intravaginal de 5 g de crema vaginal <sup>14</sup>C-clotrimazol que contenía 50 mg de fármaco activo a cinco sujetos (uno con colpitis por candida), se alcanzaron niveles séricos correspondientes a aproximadamente 0,01 mcg equivalentes/mL entre 8 y 24 horas después de la aplicación.

### 3.1.2 Dipropionato de Betametasona

Los corticosteroides tópicos como el dipropionato de betametasona son eficaces en el tratamiento de las dermatosis sensibles a los corticosteroides principalmente debido a sus acciones antiinflamatorias antipruríticas y vasoconstrictoras. Aunque los efectos fisiológicos farmacológicos y clínicos de los corticosteroides son bien conocidos los mecanismos exactos de sus acciones en cada enfermedad son inciertas. Sin embargo, se cree que los corticosteroides actúan por inducción de proteínas inhibitoras de la fosfolipasa A<sub>2</sub> denominadas colectivamente lipocortinas. Se postula que estas proteínas controlan la biosíntesis de mediadores potentes de la inflamación tales como prostaglandinas y leucotrienos al inhibir la liberación de su precursor común ácido araquidónico. El ácido araquidónico se libera de los fosfolípidos de la membrana por la fosfolipasa A.

El grado de absorción percutánea de los corticosteroides tópicos está determinado por muchos factores incluyendo el vehículo, la integridad de la barrera epidérmica y el uso de apósitos oclusivos.

Mientras que los corticosteroides tópicos pueden absorberse desde la piel intacta normal, la inflamación dérmica y/u otros procesos de enfermedad dermatológica pueden aumentar la absorción percutánea. Los apósitos oclusivos aumentan sustancialmente la absorción percutánea de corticosteroides tópicos.

Después de la absorción dérmica, los corticosteroides tópicos entran en vías farmacocinéticas similares a las de los corticosteroides administrados sistemáticamente. En diversos grados los corticosteroides se unen a las proteínas plasmáticas. Se metabolizan principalmente en el hígado y se excretan por los riñones. Algunos corticosteroides tópicos y sus metabolitos sufren excreción biliar.

## 4 INDICACIONES Y USO

### 4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento de dermatomicosis inflamatorias agudas.

LOTRICOMB Crema está indicado para el tratamiento tópico de las siguientes infecciones dérmicas: Tinea pedis, Tinea cruris y Tinea corporis causadas por *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* y *Microsporum canis*; candidiasis (monoliasis) causada por *Candida albicans*.

## 5 INFORMACIÓN BÁSICA CORPORATIVA DE SEGURIDAD

### 5.1 CONTRAINDICACIONES

LOTRICOMB Crema está contraindicado en pacientes con historia de reacciones de sensibilidad a cualquiera de sus componentes o a otros corticosteroides o imidazoles.

### 5.2 PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

LOTRICOMB Crema no debe usarse bajo apósitos oclusivos.

Si ocurre irritación o sensibilización con el uso del LOTRICOMB Crema el tratamiento debe suspenderse e instituirse las medidas terapéuticas apropiadas.

En presencia de infección bacteriana debe administrarse concomitantemente un agente antibacteriano apropiado. Si no se obtiene rápidamente una respuesta favorable, se debe suspender la administración de LOTRICOMB Crema hasta que la infección se haya controlado del modo adecuado.

Cualquiera de los efectos secundarios comunicados después del uso sistémico de corticosteroides, incluso depresión suprarrenal, manifestaciones del síndrome de Cushing, hiperglucemia y glucosuria, puede ocurrir también con los corticosteroides tópicos.

La absorción sistémica de corticosteroides tópicos aumentara con el uso de agentes corticosteroides más potentes, con la administración prolongada, o si se están tratando áreas extensas de superficie corporal. Por consiguiente, los pacientes que reciben dosis elevadas de corticosteroides tópicos potentes aplicadas a un área superficial extensa, deben ser evaluados periódicamente para determinar cualquier evidencia de depresión en el eje HPS. Si ocurre depresión del eje HPS se debe intentar suspender el fármaco, reducir la frecuencia de la aplicación o sustituir el agente con un corticosteroide menos potente.

La recuperación de la función del eje HPS es generalmente rápida y completa al suspenderse el fármaco. En raros casos pueden ocurrir signos y síntomas de carencia de corticosteroides y necesitarse corticoterapia sistémica suplementaria.

La alteración visual puede ser reportada con el uso sistémico y tópico (incluyendo, intranasal, inhalado e intraocular) de corticosteroides. Si un paciente se presenta con síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar remitir al paciente a un oftalmólogo para la evaluación de posibles causas de trastornos visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR, por sus siglas en inglés) las cuales han sido reportadas después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

LOTRICOMB Crema no es para uso oftálmico.

*Prueba de Laboratorio:* Si no se observa respuesta a LOTRICOMB Crema, se deben repetir los estudios microbiológicos apropiados para confirmar el diagnóstico y descartar la posibilidad de otros patógenos responsables antes de instituir otro curso de tratamiento antimicótico (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, información sobre la supervisión de la función del eje HPA).

*Embarazo:* Efectos Teratogénicos No hay estudios adecuados y bien controlados del potencial teratogénico de la combinación aplicada tópicamente de clotrimazol y dipropionato de betametasona en mujeres embarazadas. Por lo tanto LOTRICOMB Crema debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

*Lactancia:* No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana.

Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución cuando un producto LOTRICOMB Crema es utilizado por una mujer que está amamantando.

### 5.3 EFECTOS ADVERSOS

Las siguientes reacciones adversas han sido comunicadas con poca frecuencia con el uso combinado de clotrimazol y dipropionato de betametasona: parestesias, erupción maculopapular, edema e infección secundaria.

Las reacciones adversas comunicadas con el uso de clotrimazol incluyen eritema, escozor, ampollas, descamación, edema, prurito, urticaria e irritación general de la piel.

Las siguientes reacciones adversas locales han sido comunicadas con el uso de los corticosteroides tópicos: ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, hipertrichosis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica contacto, maceración de la piel, infección secundaria, atrofia cutánea, estrías y miliaria, fragilidad capilar (equimosis), sensibilización y trastornos de la piel, entre los que se incluyen la atrofia de la piel.

También se han notificado reacciones adversas sistémicas, como visión borrosa, con el uso de corticosteroides tópicos.

En niños tratados con corticosteroides tópicos se ha comunicado depresión del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPS), síndrome de Cushing e hipertensión intracraneal. Las manifestaciones de depresión suprarrenal en niños incluyen retardo lineal del crecimiento, aumento tardío de peso, concentraciones plasmáticas reducidas de cortisol y carencia de respuesta al estímulo con ACTH. Las manifestaciones de hipertensión intracraneal incluyen fontanelas salientes, cefaleas y papiledema bilateral.

### 5.4 ABUSO Y DEPENDENCIA DE FÁRMACOS

No hay información para indicar que el abuso o dependencia ocurren con clotrimazol o dipropionato de betametasona.

### 5.5 SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosificación aguda con la aplicación tópica de clotrimazol es improbable y no se espera que conduzca a una situación de riesgo para la vida.

El uso extenso y prolongado de esteroides tópicos puede suprimir la función hipotalámica-hipófisis-suprarrenal, lo que resulta en insuficiencia suprarrenal, si se observa la supresión del eje HPA, se debe intentar retirar el fármaco, reducir la frecuencia de aplicación o sustituir por un esteroide menos potente.

### 5.6 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Ninguna identificada

### 5.7 INTERFERENCIA CON PRUEBAS DE LABORATORIO

Ninguna identificada

### 5.8 OTRA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD RELEVANTE

Ninguna identificada.

## 6 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Únicamente para uso dermatológico

Masajear suavemente suficiente cantidad de LOTRICOMB Crema sobre el área afectada y la piel circundante, dos veces al día a la mañana y noche, durante dos semanas en casos de Tinea cruris, Tinea corporis y candidiasis, y durante cuatro semanas en casos de Tinea pedis.

**DURACION DEL TRATAMIENTO:**

Normalmente se observa mejoría clínica, con alivio del eritema y prurito, dentro de los primeros tres a cinco días de tratamiento. Si un paciente con Tinea cruris, Tinea corporis o candidiasis no muestra mejoría clínica al cabo de una semana de tratamiento con LOTRICOMB Crema debe volverse a examinar el diagnóstico. En casos de Tinea pedis, el tratamiento debe aplicarse durante dos semanas antes de tomar esa decisión.

Si la afección persiste después de dos semanas en casos de Tinea cruris y Tinea corporis, y después de cuatro semanas en Tinea pedis, el tratamiento con LOTRICOMB Crema debe suspenderse. Puede entonces instituirse un tratamiento diferente con solo un agente antimicótico apropiado. No se recomienda el uso de LOTRICOMB Crema por períodos de más de cuatro semanas de duración.

Los proveedores de atención de salud deben ser informados si el área de aplicación presenta signos de aumento de la irritación (enrojecimiento, picazón, ardor, formación de ampollas, hinchazón, secreciones) indicadores de posible sensibilización.

En presencia de infección bacteriana, un agente antibacteriano debe administrarse concomitantemente. Si no ocurre prontamente una respuesta favorable, el tratamiento con LOTRICOMB Crema debe discontinuarse hasta que la infección se haya controlado adecuadamente.

**7 INFORMACIÓN LOCAL**

Lotricomb 0,643mg - 10mg/g Crema Tópica E.F.28.297/17



RIF J-30623432-2