

MPV/npc

Ref.: UCD122/17

**DETERMINA RÉGIMEN DE CONTROL A APLICAR
A LACTASA ENZIMA: DIOLASA COMPRIMIDOS
MASTICABLES y DIAVITAN COMPRIMIDOS.**

RESOLUCIÓN EXENTA Nº _____/

SANTIAGO, 3308 *11.07.2017

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La solicitud s/Nº de referencia de fecha 5 de septiembre de 2016, mediante la cual se solicita el régimen de control a aplicar a **LACTASA ENZIMA: DIOLASA COMPRIMIDOS MASTICABLES y DIAVITAN COMPRIMIDOS**, requisados por el Subdepartamento de Farmacia, en visita inspectiva de fecha 15 de julio del 2016 (Acta Nº 613/16, Folio F-608 del (RG-001-IT-470.00-003) y el Acta de Comité de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos (CVSM) de fecha 26 de julio de 2016, que refiere el hallazgo del producto DIOLASA comercializándose en el país, en circunstancias que dicho producto solo cuenta con un Registro Exclusivo de Exportación correspondiente al Nº FX-76/13; el acuerdo de la Sesión Nº8/16 del Comité de Expertos Asesor en Régimen de Control Aplicable, realizada el 6 de octubre de 2016, en que deja pendiente a LACTASA ENZIMA: DIOLASA COMPRIMIDOS MASTICABLES y DIAVITAN COMPRIMIDOS; los nuevos antecedentes de fecha 15 de diciembre del 2016, Ref: Nº12816/16, que adjunta la presentación de la Dra. Mariana Alegre del DSM Productos Nutricionais Brasil S.A: "Uso de enzimas en alimentos, Lactasa"; el acuerdo de la Sesión Nº2/17 del Comité de Expertos Asesor en Régimen de Control Aplicable, realizada el 6 de octubre de 2016, la Resolución Exenta Nº 2169, de fecha 4 de mayo de 2017, del Instituto de Salud Pública, que fuera publicada en el Diario Oficial del 30 de mayo de 2017 y que abrió periodo de información pública en el procedimiento de régimen de control aplicable; y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que ambos productos se presentan en forma de comprimidos; con la siguiente composición:

DIOLASA COMPRIMIDOS MASTICABLES: Cada comprimido contiene: 111,28 mg +35% de exceso de Lactasa (LACTASA 9000 ALU), 135,00 mg de Celulosa microcristalina; 8,80 mg de Citrato de sodio dihidrato, 498,30 mg de Manitol granulado, 70,40 mg de Almidon glicolato de sodio, 4,40 mg de Sucralosa polvo, 2,20 mg de Esencia de vainilla, dry seal, 10,00 mg de Estearil fumarato de sodio.

DIAVITAN: Cada comprimido contiene: Mínimo 100.000 FCC/g de Lactasa (como preparación enzimática: Equivalente a 9000 FCC + 20% exceso), 6,0 mg/cp de Citrato de sodio, 1,0 mg/cp de Dióxido de silicio coloidal, 10,0 mg/cp de Estearato de magnesio, 205,00 mg/cp de Celulosa cristalina.

SEGUNDO: Que, se promocionan como Suplemento Alimenticio, pero su finalidad de uso es degradar la lactosa en el organismo, producto de la acción enzimática del ingrediente activo lactasa;

TERCERO: Que **LACTASA ENZIMA: DIOLASA COMPRIMIDOS MASTICABLES y DIAVITAN COMPRIMIDOS** fueron evaluados en la Sesión Nº 2/17, de fecha 29 de marzo de 2017 del Comité de Expertos Asesor en Régimen de Control Aplicable, tal como consta en el acta correspondiente, en la

(Ref.: UCD122/17)

Cont. res. rég. control aplicable **LACTASA ENZIMA: DIOLASA COMPRIMIDOS MASTICABLES y DIAVITAN COMPRIMIDOS**

que la totalidad de los miembros concluyó que LACTASA ENZIMA: DIOLASA COMPRIMIDOS MASTICABLES y DIAVITAN COMPRIMIDOS deben clasificarse como productos farmacéuticos, por los siguientes motivos:

- a) Se presentan en forma de comprimidos de administración oral;
- b) Se les atribuyen propiedades terapéuticas relacionadas con ayudar a prevenir Meteorismo y Distensión Abdominal, Diarrea, Flatulencia generadas por el consumo de productos lácteos en personas Intolerantes a la Lactosa;
- c) De acuerdo a lo señalado ambos productos contienen como ingrediente activo la enzima Lactasa. Respecto a lo cual se puede señalar lo siguiente:

- a. **Uso de Lactasa exógena o B-galactosidasa exógena:** En humanos la terapia de sustitución enzimática con lactasa exógena (obtenidos a partir de levaduras u hongos) representa una posible estrategia para la deficiencia primaria de lactasa. Existen varios productos que contienen Lactasa en diferentes dosis, que se comercializan como Suplementos alimentarios fuera de Chile. En los alimentos lácteos la enzima Lactasa se puede añadir en forma líquida a la leche antes de su consumo. En Chile la industria láctea adiciona la enzima soluble a la leche antes de su consumo lo que le permite obtener "leche preincubada" como es el caso de las leches, yogurts y helados comercializadas como "SIN LACTOSA", los que han demostrado ser eficaces y prácticos, sin detectarse efectos secundarios. De acuerdo a la publicación *Effect of exogenous Lactase Administration on Hydrogen Breath Excretion and Intestinal Symptoms in Patients Presenting lactose malabsorption an Intolerance*. Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International. Volume 2014, article ID680196. Ivan Ibba, Agnese Gilli, Maria Francesca Boi, and Paolo Usai, Department of Internal Medicine, Cagliari University, A.O.U. Policlinico di Monserrato, SS 554, 4,500 Km, 09042 Monserrato, Italy. es bien conocido que los productos de leche fermentada mejoran la digestión y los síntomas de intolerancia a la lactosa en los que padecen este trastorno. El uso de leche fermentada se basa en la presencia de actividad de la lactasa endógena de dos especies de bacterias, *L. bulgaricus* y *S. thermophilus*. Experimentalmente se demostró que a individuos a los que se les proporcionó una solución de lactosa de una tableta de 7500 Unidades β galactosidasa de *Aspergillus oryzae*: esta fue capaz de hidrolizar 16 gr de lactosa. Así 2 tabletas de β galactosidasa (15.000 unidades) deberían ser suficiente para hidrolizar 25 gr de lactosa en solución. (600 unidades x gr de lactosa) obtenidas de la fermentación de *Aspergillus oryzae*.
- b. La malabsorción de la lactosa es una condición muy común caracterizada por la deficiencia intestinal de la enzima Lactasa. El trastorno primario (también denominado lactasa no persistente) es un déficit de producción de la enzima lactasa de las vellosidades intestinales, como condición hereditaria presente en la mayoría de la población mundial. En adultos del norte de Europa, los norteamericanos, australianos y asiáticos tienen las menores tasas de prevalencia, con el 5% la población británica al 17% en Finlandia y norte de Francia. En Sudamérica, África y

(Ref.: UCD122/17)

Cont. res. rég. control aplicable **LACTASA ENZIMA: DIOLASA COMPRIMIDOS MASTICABLES y DIAVITAN COMPRIMIDOS**

Asia, sobre el 50% de la población es Lactasa no persistente y en algunos países asiáticos la tasa es de casi el 100%. En individuos con mezcla étnica se observa una baja prevalencia de lactasa no persistente mientras que una alta prevalencia es detectada en el grupo étnico nativo. (*Review Article: Lactose Intolerance in Clinical Practica - Myths and Realities. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27 (2): 93-103. M.C.E. Lomer; G.C. Parkes; J. D. Sanderson.*) El trastorno secundario Hipolactasia puede ser consecuencia de una enfermedad intestinal. La presencia de Lactosa no absorbida en el lumen del colon causa síntomas gastrointestinales. La Lactosa no hidrolizada es fermentada por la micro flora presente en el colon con producción de hidrógeno (detectable en la excreción pulmonar). La condición es conocida como Intolerancia a la lactosa. El diagnóstico de la intolerancia a la lactosa es normalmente efectuado sobre la base clínica y en respuesta a ensayos empíricos de reducción de lactosa dietaria. El test de hidrógeno en el aliento es actualmente un test útil y simple usado en personas sospechosas de ser intolerantes a la lactosa. En ausencia de Recomendaciones para el enfoque terapéutico común se tiende a excluir la leche y productos lácteos de la dieta. Sin embargo, la estrategia puede tener desventajas nutricionales serias como reducción de la densidad mineral ósea y mayor riesgo de desarrollar osteoporosis. Se han realizado varios estudios para encontrar enfoques alternativos de manejar los síntomas gastrointestinales, tales como el consumo de Beta-galactosidasa exógena, yogurt y probióticos debido a que su actividad bacteriana contribuye a la hidrólisis de la lactosa así como estrategias farmacológicas y no farmacológicas que pueden prolongar el tiempo de contacto entre la enzima y el substrato. (*Management and treatment of lactose malabsorption. World J Gastroenterol. 2006. 12(2): 187-191. Massimo Montalto, Valentina Curigliano, Luca Santoro, Monica Vastola, Giovanni Cammarota, Raffaele Manna, Antonio Gasbarrini, and Giovanni Gasbarrini.*)

- c. **La opinión científica del EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies** European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy; relativa a la enzima lactasa y la hidrólisis de la lactosa. (ID 1697, 1818) de conformidad al Artículo 13(1) de la Regulación (EC) No 1924/2006, informó en su evaluación, que el componente alimentario la enzima lactasa que es el objeto de la alegación, está suficientemente caracterizado por su importancia en el efecto que se argumenta para la salud humana, "la digestión". La población objetivo son las personas cuya propia enzima lactasa es insuficiente para descomponer la lactosa. En el contexto de la evaluación el Grupo asume que el efecto que se argumenta se refiere a la descomposición de la lactosa (es decir, hidrolizar la lactosa). La deficiencia en la digestión de la lactosa es una afección común caracterizada por la deficiencia de lactasa intestinal. En Europa, alrededor del 5% - 22% de la población tiene la deficiencia la lactosa primaria, pero por lo general son capaces de tolerar pequeñas cantidades de lactosa. La deficiencia en la digestión de la lactosa es una deficiencia hereditaria presente en la mayor parte de la población mundial, y es más frecuente en países asiáticos, africanos, hispanos y poblaciones indígenas. Las personas que muestren una prueba de la excreción de

(Ref.: UCD122/17)

Cont. res. rég. control aplicable **LACTASA ENZIMA: DIOLASA COMPRIMIDOS MASTICABLES y DIAVITAN COMPRIMIDOS**

hidrógeno respiratorio anormal, (la prueba estándar para el diagnóstico de la mala digestión de la lactosa), a menudo pueden tolerar hasta 12 g de lactosa (alrededor de 240 ml de leche de vaca). Sin embargo, algunas personas pueden reaccionar a cantidades más bajas con síntomas intestinales. Estas incluyen hinchazón, dolor abdominal, náuseas, diarrea, calambres y distensión. El alivio de los síntomas de intolerancia a la lactosa puede ser un beneficio para la salud debido a la enzima lactasa que administrada externamente hidroliza la lactosa. El Grupo Especial del **EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, European Food Safety Authority** considera que la ayuda para descomponer la lactosa puede ser beneficioso para la salud de las personas sintomáticas de insuficiente digestión de la lactosa.

- i. el efecto declarado del alimento es beneficioso para la salud humana.
 - ii. se establece una relación de causa y efecto entre el consumo del alimento y el efecto declarado en seres humanos y si la magnitud del efecto está relacionado con la cantidad consumida.
 - iii. la cantidad de alimento y el patrón de consumo requeridos para obtener el efecto declarado puede alcanzarse razonablemente como parte de una dieta equilibrada.
 - iv. el grupo de estudio específico (s) en el que la evidencia fue obtenida es representativa de la población objetivo para el que se destina la declaración.
 - v. La EFSA considera también que se debería proporcionar asesoramiento, cuando sea apropiado: en la aplicación adecuada del artículo 10 (2) (c) y (d) en el Reglamento, que establece los requisitos de etiquetado adicionales dirigidas a personas que deberían evitar el consumo del alimento; y/o advertencias para los productos que puedan presentar un riesgo para la salud si se consumen en exceso.
- d. Se agrega un resumen del extenso estudio titulado **"Lactose Intolerance and Health"** efectuado por la **Minnesota Evidence-based Practice Center, Minneapolis, MN** por encargo de la **Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services**. www.ahrq.gov. AHRQ Publication No. 10-E004 February 2010, efectuó una revisión sistemática de la evidencia científica en estudios originales publicados en Inglés entre los años 1967 y 2009. Uno de sus objetivos fue el de determinar la prevalencia de intolerancia a la lactosa (IL), la salud ósea después de las dietas que excluyeron los productos lácteos, las probables dosis tolerables de lactosa en sujetos con diagnóstico de IL y el manejo de esta condición de salud. Entre las conclusiones refieren que existen diferencias de raza y edad en la prevalencia del IL; que la evidencia es insuficiente para evaluar con precisión la prevalencia entre la población de EE.UU; que los niños que consumen lácteos reducidos en lactosa pueden alcanzar una adecuada salud ósea. También demostraron que la mayoría de las personas con presunta IL o con Malabsorción de lactosa (ML) pueden tolerar 12-15 gramos de lactosa (aproximadamente 1 taza de leche). Establecieron que se necesita investigación adicional para determinar la efectividad de los tratamientos de reducción a la exposición alimentaria a la lactosa, asegurando la ingesta de

(Ref.: UCD122/17)

Cont. res. rég. control aplicable **LACTASA ENZIMA: DIOLASA COMPRIMIDOS MASTICABLES y DIAVITAN COMPRIMIDOS**

calcio y vitaminas de los productos lácteos. Esto consiste en una dieta restringida en lactosa o el consumo de leche en la que la lactosa se ha pre-hidrolizado a través de tratamiento con suplementos de lactasa y, el consumo de Suplementos de lactosa disponibles comercialmente, tomadas por vía oral en el momento de la ingestión de leche.

- e. **Exposición de los Consumidores a la Lactosa en alimentos y medicamentos:** La lactosa está presente naturalmente en la dieta basada en leche de mamíferos y sus lácteos como bovinos, caprinos, ovinos, y humanos. Las cantidades varían considerablemente desde la presencia de solo trazas en la mantequilla hasta 52,9g/100 g en la leche desnatada en polvo que al diluir alcanza a < de 5g/100 ml. La lactosa ha sido y es ampliamente usada en la industria alimentaria como regulador de acidez, conservante, como texturizante, agente de pardeamiento no enzimático y la caramelización. Por otra parte en la industria farmacéutica su uso tradicional como excipiente en formulaciones sólidas de uso oral ha motivado que las Agencias de medicamentos de los países más desarrollados (EMA, FDA) normen la declaración del contenido de Lactosa en los envases de los medicamentos. Sólo en los Estados Unidos de Norteamérica, la fabricación de lactosa experimentó un gran aumento entre los años 1979 y 2004 de 50 millones de Kg por año hasta 300 millones Kg/año. (*Review Article: Lactose Intolerance in Clinical Practica – Myths and Realities. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27 (2): 93-103. M.C.E. Lomer; G.C. Parkes; J. D. Sanderson*). La lactosa está incluida en la lista de aditivos alimentarios cuyo uso se permite en los alimentos. (*Food Chemical Codex, RSA, etc.*). Respecto de la declaración en las etiquetas, de acuerdo al *Codex alimentarius*, se indica en:
- f. **Etiquetado cuantitativo de los ingredientes:** Según el *Codex alimentarius* cuando el etiquetado de un alimento destaque la presencia de uno o más ingredientes valiosos y/o caracterizantes, o cuando la descripción del alimento produzca el mismo efecto, se deberá declarar el porcentaje inicial del ingrediente (m/m) en el momento de la fabricación, (Etiquetado de los alimentos. Textos Completos, Revisión 2001. Pág. 14. *Codex alimentarius*. Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias. COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS. ISSN 1020 2579), y por otra parte, debido a que el uso de lactasa como aditivo y no como ingrediente caracterizante de un alimento en Chile (aun cuando la descripción del lácteo "Sin Lactosa" produce el mismo efecto) no es necesariamente regulatorio declarar el porcentaje inicial o la cantidad usada en los alimentos y que es definida por la Buenas Prácticas de Manufactura. El Reglamento Sanitario de los Alimentos, (RSA) Decreto, DS 977 de 1996 en su ARTÍCULO 132 establece que los efectos del reglamento "se consideran aditivos alimentarios permitidos, aquellos cuyo carácter inocuo ha sido evaluado toxicológicamente, considerando especialmente los efectos carcinogénicos, mutagénicos y teratogénicos, en diferentes especies de animales como asimismo en estudios bioquímicos y metabólicos y **"Se prohíbe la adición a alimentos de sustancias con principios terapéuticamente activos o sustancias calificadas como productos farmacéuticos"**.

(Ref.: UCD122/17)

Cont. res. rég. control aplicable **LACTASA ENZIMA: DIOLASA COMPRIMIDOS MASTICABLES y DIAVITAN COMPRIMIDOS**

- g. Según el RSA en su **ARTÍCULO 133**: Sólo se permite la incorporación de un aditivo a un alimento si a) cumple con un fin tecnológico, tanto en la producción, elaboración, preparación, acondicionamiento, envasado, transporte o almacenamiento de un alimento; b) contribuye a mantener la calidad nutritiva del alimento, previniendo la destrucción de componentes valiosos del mismo; c) permite mejorar sus características organolépticas.
- h. Con la información de la evidencia disponible en Chile para que se considere la enzima lactasa como un suplemento alimentario, los titulares deben hacer una solicitud expresa al MINSAL, puesto que esto requiere una modificación del Reglamento Sanitario de los Alimentos (DS N°977/96), para lo cual puede tenerse en consideración los antecedentes incluidos en esta resolución.
- i. El ISP ha clasificado en Régimen de Control a Aplicar como medicamentos a 5 productos de administración oral, que presentaban lactasa, todos los cuales estaban destinados a tratar o prevenir los síntomas gastrointestinales de la intolerancia a la lactosa: Resolución Exenta N° 97, de 14/01/2010, del producto ENZIMA LACTASA (LACTASE ENZYME); Resolución Exenta RW N° 10146, de 26/07/2010, LACTOMOL-D; Resolución Exenta N° 2133, de 21/10/2011, COLIPREV, Resolución Exenta N° 268 de 11/08/15, DIGEST GOLD + PROBIÓTICOS y Resolución Exenta N°1524 de 12/04/16, CÁPSULAS DE ENZIMAS DIGESTIVAS.
- j. En este instituto se encuentran registrados los siguientes productos farmacéuticos como registro de exportación, cuyo ingrediente activo es la enzima Lactasa:

Registro	Nombre comercial	Principio activo
BX-4/16	DIAVITAL COMPRIMIDOS	108 mg (LACTASA) parte Lactasa como preparación enzimática.
BX-1/13 Res. Ex. RW 4076/13 de 25/02/2013	DIOLASA COMPRIMIDOS	LACTASA 9000 ALU. Basado en una potencia de 80.500 alu/G Exceso 35%
FX-76/13 Res. Ex. RW3495/13 de 13 02/2013	DIOLASA COMPRIMIDOS MASTICABLES	Lactasa 9000 ALU
FX -90/13 Res. Ex. RW18389/13 del 29/08/2013	DIOLASA COMPRIMIDOS	111,780 mg. A 9000 FCC basado en una potencia de 80500 FCC/ G

- d) No existen límites para enzimas que permitan su empleo como ingredientes en suplementos alimentarios (artículos 534-538, del Decreto N° 977, de 1996, del Ministerio de Salud);
- e) Los productos que contienen Lactasa enzima deben clasificarse como producto farmacéutico, por indicación, y porque este Instituto ya ha clasificado otros productos con el mismo ingrediente activo, lactasa, como producto farmacéutico, además los productos con lactasa están destinados a suplir un déficit enzimático en el organismo;
- f) Por lo tanto, dada la composición y finalidad de uso del principio activo Lactasa así como a los antecedentes antes descritos, LACTASA ENZIMA: DIOLASA COMPRIMIDOS MASTICABLES y DIAVITAN COMPRIMIDOS y todos los productos que la contengan cumplen con la definición de producto farmacéutico y para poder comercializarse en Chile deben contar previamente con un registro sanitario que demuestre, calidad, seguridad y eficacia;



(Ref.: UCD122/17)

Cont. res. rég. control aplicable **LACTASA ENZIMA: DIOLASA COMPRIMIDOS MASTICABLES y DIAVITAN COMPRIMIDOS**

CUARTO: Que, mediante la Resolución Exenta N° 2169, de fecha 4 de mayo de 2017, de este Instituto, que fuera publicada en el Diario Oficial del 30 de mayo de 2017, 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 formulado observaciones dentro del periodo de información pública iniciado por la Resolución Exenta N° 2169 de 2017; 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:

R E S O L U C I Ó N

1. **ESTABLÉCESE** que el régimen que corresponde aplicar a los productos **LACTASA ENZIMA: DIOLASA COMPRIMIDOS MASTICABLES y DIAVITAN COMPRIMIDOS**, requisados por el Subdepartamento Farmacia, en visita inspectiva, 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.

(Ref.: UCD122/17)

Cont. res. rég. control aplicable **LACTASA ENZIMA: DIOLASA COMPRIMIDOS MASTICABLES y DIAVITAN COMPRIMIDOS**

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 8º, del Decreto N° 3 de 2010).

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



**Q.F. ISABEL SÁNCHEZ CEREZZO
JEFA (S) DEPARTAMENTO
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

DISTRIBUCIÓN:

- Subdepto. Farmacia
- Depto. Políticas Farmacéuticas y Profesiones Médicas, MINSAL
- SEREMI de Salud RM, Internaciones de Alimento
- Subdepto. Fiscalización
- Unidad Régimen Control Sanitario
- Comunicaciones-ISP ✓
- Gestión de Trámites
- UCD



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe