

Nº Ref.: RF197013/10
MLPV/GCHC/AMM/npc

**CONCEDE A LABORATORIOS ANDRÓMACO S.A. EL
REGISTRO SANITARIO Nº F-18586/11 RESPECTO DEL
PRODUCTO FARMACÉUTICO NORMIX COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 200 mg**

Resolución RW Nº 4768/11

Santiago, 12 de abril de 2011

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de Laboratorios Andrómaco S.A., por la que solicita registro sanitario de acuerdo a lo señalado en el artículo 30º Letra a) del D.S. Nº 1876/95, del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **NORMIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**, para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado, procedente y en uso de licencia de Alfa Wassermann S.P.A., Alanno, Italia; el Certificado de Libre Venta correspondiente; el acuerdo de la Décima Sesión de Comisión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Nuevos, de fecha 28 de noviembre de 2010; el Informe Técnico respectivo; y

CONSIDERANDO: La Resolución Exenta Nº 813 de fecha 10 de noviembre de 2010 del Ministerio de Salud, mediante la cual se acogió parcialmente el recurso de reclamación interpuesto por Laboratorios Andrómaco S.A., en contra de la Resolución RW Nº 6108 de fecha 19 de junio de 2009 que denegó la solicitud de registro sanitario del producto **NORMIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg** y, se instruyó a este Instituto otorgar el registro sanitario bajo las indicaciones y recomendaciones aprobadas por la FDA y que el titular implemente un sistema de Farmacovigilancia; la Resolución Exenta Nº 595 de fecha 30 de Marzo de 2011 de Asesoría Jurídica de este Instituto, mediante la cual se acoge el recurso de reposición de fecha 7 de Enero de 2011 interpuesto por Laboratorios Andrómaco S.A. en contra del oficio ordinario Nº 1486 de fecha 13 de diciembre de 2010 de este Instituto, mediante el cual se solicitaron antecedentes; que la presentación de envase público y muestra médica aprobadas corresponden al esquema posológico autorizado.

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 1876 de 1995, 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 334 del 25 de febrero del 2011 y Nº 597 del 30 de marzo de 2011, 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-18586/11**, el producto farmacéutico **NORMIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**, a nombre de Laboratorios Andrómaco S.A., para los efectos de su importación y distribución en el país, fabricado, procedente y en uso de licencia de Alfa Wassermann S.P.A., Italia, Via Enrico Fermi Nº 1, Alanno, Italia, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será importado a granel en blister y envasado por el Laboratorio de Producción de propiedad de Laboratorios Andrómaco S.A., ubicada en Av. Quilín Nº 5273, Santiago, Chile, quien efectuará la distribución como propietario del registro sanitario.

b) La fórmula aprobada corresponde a la siguiente composición y en la forma que se señala:

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo:

Rifaximina	200 mg
Celulosa microcristalina	115 mg
Talco	1 mg
Dióxido de silicio coloidal	1 mg
Diestereato de glicerol	18 mg
Almidón glicolato de sodio	15 mg

Recubrimiento:

Hipromelosa	5,15 mg
Dióxido de titanio	1,50 mg
Edetato disódico	0,02 mg
Propilenglicol	0,50 mg
Oxido de hierro, rojo (C.I. 77.491)	0,15 mg

c) Periodo de Eficacia: 36 meses, almacenado a no más de 25° C.

d) Presentaciones:

Venta Público: Estuche de cartulina impreso, debidamente sellado, conteniendo blister de PVC transparente/Aluminio, impreso, con 5 a 10 comprimidos, más folleto de información al paciente.

Muestra Médica: Estuche de cartulina impreso, debidamente sellado, conteniendo blister de PVC transparente/Aluminio, impreso, con 1 a 10 comprimidos, más folleto de información al paciente.

Envase Clínico: Estuche de cartulina impreso, debidamente sellado, conteniendo blister de PVC transparente/Aluminio, impreso, con 50 a 2000 comprimidos, más folleto de información al paciente.

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.

2.- 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, teniendo presente que este producto se individualizará primero con la denominación **NORMIX**, seguido a continuación en línea inferior e inmediata del nombre genérico **RIFAXIMINA**, en caracteres claramente legibles, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en los Arts. 49° y 52° del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos y cumplir con lo establecido en la resolución genérica 1260/00.

3.- La indicación aprobada para este producto es: "NORMIX está indicado para el tratamiento de pacientes (≥ 12 años de edad) con diarrea del viajero (DV) causada por cepas no invasivas de *Escherichia coli*.

Limitaciones del uso

Normix no debe usarse en pacientes con diarrea complicada con fiebre o sangre en las heces o diarrea debida a otros agentes patógenos diferentes a *Escherichia coli* ".

4.- Dispónese que el laboratorio debe establecer un sistema de Farmacovigilancia a cargo de un profesional médico o químico farmacéutico, de modo que este producto farmacéutico cumpla con un programa de Farmacovigilancia intensivo y sistemático, con comunicación obligatoria de las reacciones adversas que se produzcan con el fármaco, en forma regular, mientras se comercialice el medicamento, al Subdepartamento de Farmacovigilancia dependiente de este Instituto, usando para ello el formulario de notificación de sospecha de RAM (ficha). En caso de reacciones adversas con riesgo vital, estas deberán notificarse de inmediato al Subdepartamento de Farmacovigilancia.

5.- Laboratorios Andrómaco S.A., se compromete a llevar a cabo un plan de Manejo o Gestión de Riesgos, con el objeto de garantizar la seguridad de este fármaco. Dicho plan deberá ser enviado al Subdepartamento de Farmacovigilancia.

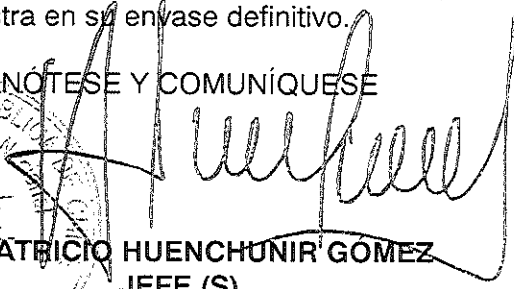
6.- Las especificaciones de calidad del producto terminado deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.

7.- Laboratorios Andrómaco S.A., se responsabilizará del almacenamiento de los graneles y control de calidad del producto a granel y terminado envasado, debiendo inscribir en el Registro General de Fabricación las etapas ejecutadas, con sus correspondientes boletines de análisis.

8.- 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°1876 de 1995 del Ministerio de Salud.

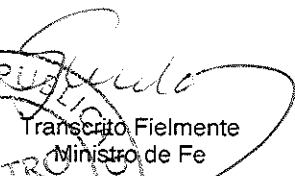
9.- Laboratorios Andrómaco S.A., deberá comunicar a este Instituto la distribución de la primera partida o serie que se importe de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



JEFE (S)
DR. PATRICIO HUENCHUNIR GÓMEZ
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UNIDAD DE PROCESOS
GESTIÓN DE TRÁMITES



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD
DE FE

Nº Ref.:ML942893/17
VVC

Resolución Exenta RW Nº 1522/18
Santiago, 20 de enero de 2018

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Leonardo Lucchini Servetto, Responsable Técnico y D. Joao Marques Simoes, Representante Legal de Laboratorios Andrómaco S.A., ingresada bajo la referencia Nº ML942893, de fecha de 8 de noviembre de 2017, mediante la cual solicita **cambio de razón social** para los productos farmacéuticos que se señalan en el anexo;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 8 de noviembre de 2017, se solicitó cambio de razón social para los productos farmacéuticos que se señalan en el anexo.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2017110802534883, emitido por Tesorería General de la República con fecha 8 de noviembre de 2017;

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; Ley 19.880, de 2003; lo señalado en el artículo 67º 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), 61º letra b) y 64º del D.F.L. Nº 1, de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **TÉNGASE POR NOTIFICADO** y, en consecuencia modifícase la razón social de la empresa **ALFA WASSERMANN S.P.A.** a la nueva razón social **ALFASIGMA S.P.A.** en las funciones de empresa que están previamente autorizadas cada uno de los respectivos registros sanitarios correspondientes a los productos farmacéuticos que se señalan en el anexo adjunto.

2.- La nueva razón social deberá consignarse claramente en los rótulos de los envases, folleto de información al profesional, folleto de información al paciente y especificaciones de producto terminado, según corresponda, del producto en todas las series o lotes que se fabriquen con posterioridad a la presente resolución, sin perjuicio de cumplir lo dispuesto en el artículo Nº 74 del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos.

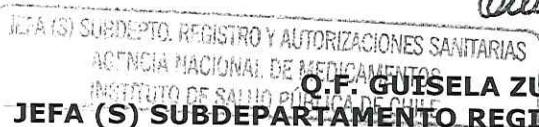
3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que a contar de la fecha de la presente resolución se otorga un plazo impostergable de 6 meses para agotar stock del material de envase y empaque en cuyos rótulos se señala las condiciones anteriormente autorizadas.

4.- **ESTABLÉCESE** que la presente resolución modifica la razón social de la empresa solicitada, solamente en aquellas funciones previamente autorizadas por resolución en los respectivos registros sanitarios, y en ningún caso autoriza cambios en los sitios de fabricación y en los domicilios de las plantas de manufactura.

5.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210° del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

6.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



Q.F. GUISELA ZURICH RESZCZYNSKI
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

Nº Ref.:ML942893/17

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 1522/18

Santiago, 20 de enero de 2018

REGISTRO - NOMBRE PRODUCTO	
F-18534/16	- NORMIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg (RIFAXIMINA)
F-18586/16	- NORMIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg (RIFAXIMINA)

2.3.P.8 Stability Data (Rifaximin, tablets)

Batches N°	Stability Condition	Intervals Tested (months)
1410	25°C ± 2°C - 60% ± 5% RH	Initial, 12, 24, 36
1507	25°C ± 2°C - 60% ± 5% RH	Initial, 12, 24, 36
1923	25°C ± 2°C - 60% ± 5% RH	Initial, 12, 24, 36

The packaging: used was blister transparent Polyvinylchloride (PVC) with Aluminium (ALU).

Quality specifications for the proposed shelf-life

For the whole 3-years shelf-life proposed, the product should have the following characteristics:

Tests

Appearance

Disintegration time

Identification of Rifaximin (HPLC)

Rifaximin content

Related substances

Water

Microbial contamination

Dissolution test

SpecificationsCircular biconvex coated,
pink tablets

≤ 30 min

Complies with standard

180 - 210 mg/tablet

≤ 2%

≤ 8%

Complies with the requirements of
Ph.Eur.

≥ 70% after 1 hour

Stability Results

The stability studies show that after 36 months at $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \pm 5\%$ R.H. there are no significant variations of the considered parameters for Rifaximin tablets 200 mg.

Conclusion of stability

Parameters such as appearance and disintegration time do not change while other stability parameters, remain within the specified limits.

The packaging characteristics do not modify over time and appear suitable for storing the product.

Considering the positive results obtained in the stability tests at $T = 25^{\circ}\text{C}$ and at higher temperatures, it is appropriate to propose a shelf-life of 3 years at normal storage conditions for the medicinal product.

Composition of the Drug Product (Rifaximin, tablets)**Composition :** One tablet of 357.32 mg contains:

<u>NAME</u>	<u>QUANTITY</u>	<u>FUNCTION</u>	<u>REF.STANDARDS</u>
CORE			
ACTIVE INGREDIENT			
Rifaximin	mg 200 *	Active ingredient	Int. specif.
OTHER INGREDIENTS			
Sodium starch glycolate	mg 15	Disintegrant	USP
Glycerol palmito-stearic ester	mg 18	Lubricant	DAB
Colloidal silica *	mg 1	Lubricant	Ph.Eur.
Talc	mg 1	Lubricant	Ph.Eur.
Microcrystalline cellulose	mg 115	Diluent	Ph.Eur.
COATING			
Hydroxypropylmethyl cellulose	mg 5.15	Coating	USP
Titanium dioxide	mg 1.5	Opacifier	Ph.Eur.
Disodium edetate	mg 0.02	Stabilizer	Ph.Eur.
Propylene glycol	mg 0.5	Plasticizer	Ph.Eur.
Red iron oxide E172	mg 0.15	Dye	USP-NF

Quality for the proposed shelf-life of the Drug Product (Rifaximin, tablets)**Shelf-Life Specifications**

Tests	Specifications
Appearance tablets	Circular biconvex coated, pink
Disintegration time	≤ 30 min
Identification of Rifaximin (HPLC)	Complies with standard
Rifaximin content	180 - 210 mg/tablet
Related substances	$\leq 2\%$
Water	$\leq 8\%$
Microb. contamination	Complies with Ph.Eur.
Dissolution test	$\geq 70\%$ after 1 hour

Analytical Procedures**Identification tests**

Identification by HPLC Method: the sample complies with standard .
The method is the same used for Quantitative determination of substance.

Quantitative determination of drug substance (HPLC)**Materials and equipment**

- Liquid chromatograph equipped with variable wavelength UV detector and data integrator
- Spherisorb C8 guard column 5 μ 1 cm x 4.6 mm (or equivalent)
- Spherisorb C8 column 5 μ 15 cm x 4.6 mm (or equivalent)
- Methanol, HPLC grade
- Acetonitrile, HPLC grade

- Monobasic ammonium phosphate
- Heptanesulfonic acid sodium salt
- Acetic acid, glacial
- Rifaximin working standard
- Naproxen working standard

Operating conditions

- Mobile phase
 - A: 65% (methanol:acetonitrile - 60:40)
 - B: 35% (0.01M monobasic ammonium phosphate + 1 g/l heptanesulfonic acid sodium salt adjusted to pH 3 with glacial acetic acid)
- Flow: 1.5 ml/min
- Column temperature: room temp.
- Detector wavelength: 276 nm
- Relative retention times:
 - Naproxen (int. standard): 0.55
 - Rifaximin: 1.00

Preparation of solutions

- Internal standard

Accurately weigh about 40 mg of Naproxen standard, dissolve with methanol in a 100 ml volumetric flask and bring to volume (Solution A).
- Rifaximin Standard

Accurately weigh about 40 mg of Rifaximin standard, dissolve with methanol in a 100 ml volumetric flask, and bring to volume (Solution B).
- Preparation of the reference solutions

For the preparation of the reference solutions, transfer 5-10-15 ml of the Rifaximin standard solution (Solution B) into a 100 ml volumetric flask. Add 10 ml of the internal standard solution (Solution A) to each

flask and bring to volume with methanol (conc.: 20-40-60 µg/ml of Rifaximin and 40 µg/ml of internal standard).

20 µl of each concentration are injected into the column for three times.

The areas of obtained peaks are calculated by the integrator, then the regression line is calculated: the correlation coefficient r must be > 0.995 .

- Sample determination

Powder 6 tablets and accurately weigh an amount of sample theoretically containing about 40 mg of Rifaximin and dissolve with methanol in a 100 ml volumetric flask, then bring to volume. Transfer 10 ml of this solution into a 100 ml volumetric flask with 10 ml of internal standard solution (Solution A), then dilute to volume with methanol.

20 µl of this solution are injected into the column for three times.

The areas are interpolated on the regression line and the content of Rifaximin is determined by the following calculation:

$$\text{conc.} \times W_m / W_s = \text{mg of Rifaximin/tab}$$

where:

conc. = mg/ml of Rifaximin obtained from the regression line

W_s = sample weight in mg

W_m = mean weight of the tablets in mg

Related substance

Total impurities must be $\leq 2\%$

Determined by HPLC

The method is the same used for the determination of the related substances in the starting material.

Materials and equipment

- Liquid chromatograph equipped with variable wavelength UV detector and data integrator

- Alltima C-18 column 5 μ 25 cm x 4.6 mm (or equivalent)
- Acetonitrile, HPLC grade
- Methanol, HPLC grade
- Ammonium formate
- 10% v/v Ammonium hydroxide solution

Operating conditions

- Mobile phase:
 - A: 63% (methanol : acetonitrile 1:1)
 - B: 37% (0.05 M ammonium formate adjusted to pH 7.2 with 10% ammonium hydroxide solution)
- Column temperature: 40°C
- Flow: 1.4 ml/min
- Detector wavelength: 276 nm
- Injection : 20 μ l
- Relative retention times (RRT):

2-amino-4-methylpyridine	:	0.23
Rifamycin B	:	0.33
Rifamycin SV	:	0.42
Rifaximin Y	:	0.67
Rifaximin	:	1.00
Rifamycin S	:	1.67
Rifamycin O	:	2.42
Oxidized Rifaximin	:	2.58

Preparation of solutions

- Reference solution

Accurately weigh about 20 mg of Rifaximin standard, dissolve with 20 ml of acetonitrile and dilute to 50 ml with water in a volumetric flask. Dilute 1 ml of this solution to 20 ml in a volumetric flask with 60:40 water: acetonitrile (conc.: 20 μ g/ml of Rifaximin).
- Sample solution

Powder 6 tablets and accurately weigh an amount of finely ground product containing theoretically about 80 mg of Rifaximin, dissolve with 8 ml of acetonitrile and dilute to 20 ml in a volumetric flask with water. Stir and filter.

Calculation

% total impurities are determined by the following formula:

$$A_s \times \text{conc}_{st} \times 2 \times W_m / A_{st} \times W_s \times T$$

where:

A_s = area of total impurities in the sample solution

A_{st} = area of Rifaximin in the reference solution

conc_{st} = conc. of Rifaximin contained in the reference solution
($\mu\text{g/ml}$)

W_s = sample weight in mg

W_m = mean weight of tablets (mg)

T = content of Rifaximin/tablet (mg)

Microbiological contamination

This test is performed according to Ph. Eur. current Ed.

The limits comply with Ph. Eur. current Ed. specifications.

Disintegration time

Determined according to Ph. Eur. current Ed.

Water

Determined according to Ph. Eur. current Ed. by an automatic titrator.

Dissolution test

Determined according to Ph. Eur. current Ed.

STABILITY STUDY RESULTS					
Product name: Normix coated tablets 200 mg		Dosage: 200 mg/tab	Batch: 1410		
Storage conditions: 25°C ± 2°C - 60% ± 5% RH		Shelf life: 3 years	Start of stability study: Dec-04		
TEST	LIMIT	Time Point			
		Initial	12 months	24 months	36 months
Appearance	circular biconvex coated, pink tablets ≤ 30 min ≥ 70% after 1 hour Complies with standard 180 - 210 mg/tab ≤ 2% ≤ 8% Complies with Ph. Eur.	Complies	Complies	Complies	Complies
Disintegration time		3	4	4	3
Dissolution test		/	/	/	77%
Identification of Rifaximin (HPLC)		Complies	Complies	Complies	Complies
Rifaximin content (mg/tab)		207	205	213	206
Related substances	Water	1	1	1	1
Water		3,7	4,7	5,4	4,9
Microbial contamination (Ph. Eur.)		Complies	/	/	Complies

STABILITY STUDY RESULTS						
Product name: Normix coated tablets 200 mg		Dosage: 200 mg/tab	Batch: 1507			
Storage conditions: 25°C ± 2°C - 60% ± 5% RH		Shelf life: 3 years	Start of stability study: Jan-05			
TEST	LIMIT		Time Point			
			Initial	12 months	24 months	36 months
Appearance		circular biconvex coated, pink tablets	Complies	Complies	Complies	Complies
Disintegration time	≤ 30 min		3	3	3	3
Dissolution test	≥ 70% after 1 hour		/	/	/	82%
Identification of Rifaximin (HPLC)	Complies with standard		Complies	Complies	Complies	Complies
Rifaximin content (mg/tab)	180 - 210 mg/tab		204	200	206	203
Related substances	≤ 2%		1	1	1	1
Water	≤ 8%		3,2	4,7	4,1	4,6
Microbial contamination (Ph. Eur.)	Complies with Ph. Eur.		Complies	/	/	Complies

STABILITY STUDY RESULTS						
Product name: Normix coated tablets 200 mg		Dosage: 200 mg/tab		Batch: 1923		
Storage conditions: 25°C ± 2°C - 60% ± 5% RH		Shelf life: 3 years		Start of stability study: Jun-05		
TEST	LIMIT		Time Point			
		Initial	12 months	24 months	36 months	
Appearance	circular biconvex coated, pink tablets ≤ 30 min ≥ 70% after 1 hour Complies with standard 180 - 210 mg/tab ≤ 2% ≤ 8% Complies with Ph. Eur.	Complies	Complies	Complies	Complies	
Disintegration time		3	3	3	3	
Dissolution test		/	/	80%	90%	
Identification of Rifaximin (HPLC)		Complies	Complies	Complies	Complies	
Rifaximin content (mg/tab)		207	207	200	205	
Related substances	Complies with Ph. Eur.	1	1	1	1	
Water		5	5,8	4	5,5	
Microbial contamination (Ph. Eur.)		Complies	/	/	Complies	



Nº Ref.:MA775376/16
DVM

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 14863/16
Santiago, 18 de julio de 2016

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Rodrigo Aquiles Jara Morales, Responsable Técnico y D. Joao Marques Simoes, Representante Legal de Laboratorios Andrómaco S.A., ingresada bajo la referencia Nº MA775376, de fecha de 18 de mayo de 2016, mediante la cual solicita nuevo contenido de envase para el producto farmacéutico NORMIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg, Registro Sanitario Nº F-18586/16;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 18 de mayo de 2016, se solicitó nuevo contenido de envase para el registro sanitario Nº F-18586/16 del producto farmacéutico NORMIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2016051855619074, emitido por Tesorería General de la República con fecha 18 de mayo de 2016; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º 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; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el nuevo contenido de envase para el producto farmacéutico **NORMIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**, Registro Sanitario Nº F-18586/16, concedido a Laboratorios Andrómaco S.A., manteniendo los contenidos de envase anteriormente autorizados.

Venta Público: Envase autorizado en el registro sanitario que contiene que contiene 5 - 24 comprimidos más folleto de información al paciente y sello de seguridad

Muestra Médica: Envase autorizado en el registro sanitario que contiene 5 - 24 comprimidos, más folleto de información al paciente y sello de seguridad

Envase Clínico: Envase autorizado en el registro Sanitario que contiene 50 - 2000 comprimidos, más folleto de información al paciente y sello de seguridad

La presente resolución podrá ser validada en www.ispdocel.ispch.cl con el siguiente identificador:
Código de Verificación: **9EFA034AD7BB205384257FB8006AA8C4**



2.- Los rótulos del producto indicado deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo autorizado en el registro sanitario y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.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



DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA (S)
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

La presente resolución podrá ser validada en www.ispdocel.ispch.cl con el siguiente identificador: Código de Verificación: 9EFA034AD7BB205384257FB8006AA8C4

Solicitud Patente de Invención N° 498-2004
Expediente 1207

FALLO N° 166078 /

Santiago, cuatro de julio de dos mil catorce.

VISTOS:

1. ANTECEDENTES DE LA SOLICITUD.

SOLICITANTE : ALFA WASSERMANN S.P.A.
DOMICILIO : Contrada S. Emidio, Alanno, Italia.
FECHA PRESENTACIÓN : 11 de marzo de 2004.
PRIORIDAD : MI2003A002144 de fecha 07 de noviembre de 2003.
TÍTULO : Polimorfo alpha, beta, gamma de rifaximina; procesos para la preparación de dichos polimorfos; composición farmacéutica que comprende a dichos polimorfos, útiles como antibacterianos.
MATERIA : Patente de invención, Área Farmacia.
PUBLICACION : Diario Oficial de fecha 11 de marzo de 2005.

2. ANTECEDENTES DE LA OPOSICION.

OPONENTE : ASOCIACION INDUSTRIAL DE LABORATORIOS FARMACEUTICOS AG.
DOMICILIO : Pío Nono N° 110-C, Recoleta, Santiago, Chile.

CAUSAL INVOCADA : A fojas 138, dentro del plazo legal, la ASOCIACION INDUSTRIAL DE LABORATORIOS FARMACEUTICOS AG., interpuso demanda de oposición en contra de la solicitud de patente de invención de autos, fundada en los artículos 5, 31, 32, 33, 35 y demás disposiciones pertinentes de la Ley N° 19.039, solicitando su rechazo total.

El oponente señala que mediante la solicitud de autos se protegen formas polimórficas de rifaximina.

Agrega que la solicitud de autos no tiene nivel inventivo, ya que para lograr la formulación reivindicada se utiliza un sistema común de la técnica actualmente conocida. No existe un efecto sorprendente para calificar de invención a la patente de autos.

3. DE LA CONTESTACIÓN DEL DEMANDADO.

A fojas 142, se confirió traslado de la oposición al solicitante, que contestó la demanda a fojas 149, solicitando su rechazo. Al respecto, el demandado expone que en su presentación la oponente no presenta argumento ni prueba alguna que permita concluir la veracidad de sus afirmaciones.

4. DE LA PRUEBA RENDIDA.

A fojas 152, se tuvo por contestada la oposición, y se recibió la causa a prueba, a fin de que el demandante acredite: "Efectividad que la patente de invención cuyo registro se pide, resulta obvia o se habría derivado de manera evidente del estado de la técnica a la fecha de presentación de la solicitud de autos, o de la respectiva prioridad, según sea el caso".

Durante la fase de prueba no se presentaron documentos por las partes.

5. CONSIDERANDO:

1.- Que, a fojas 153, fue designado perito en estos autos doña Ximena Peña, Ingeniero Químico, quien aceptó el cargo a fojas 154.

2.- Que, los informes periciales rolan a fojas 155 y 199.

3.- Las presentaciones del demandado de fojas 195 y 210 por las cuales formuló observaciones a los informes periciales de fojas 155 y 199.

4.- Que el demandante no hizo observación alguna a los informes periciales antes señalados.

5.- Que, de acuerdo a lo señalado en el informe pericial de fojas 155, el perito informa que la solicitud cumple con el requisito de novedad establecido en el artículo 33 de la Ley N° 19.039, por cuanto tanto los documentos de la búsqueda nacional como los documentos de la búsqueda internacional, entre otros: CL 35666 (DN1), Solicitud 2990-04 (DN2) y EP 0 161 534 (D1), no interfieren con las reivindicaciones de la solicitud de autos.

6.- Que, en relación con el análisis de nivel inventivo, el informe pericial de fojas 199, el perito señala que se requiere que el solicitante presente antecedentes que evidencien alguna ventaja o efecto sorprendente relevante para la aplicación terapéutica de los tres polimorfos de rifaximina reivindicados frente a la rifaximina cristalina conocida en el documento del arte previo (ejemplos 1, 4, 6 y 7 del documento D1), considerando que éste resuelve un problema técnico igual al resuelto por la presente invención.

En consecuencia, de acuerdo al informe pericial, el perito considera mantener el rechazo de la solicitud por falta de nivel inventivo, de conformidad al artículo 35 de la Ley N° 19.039.

7.- Que, por otra parte, señala el perito en su informe de fojas 155, la presente solicitud tiene aplicación industrial por cuanto los polimorfos α , β , y de rifaximina son susceptibles de ser reproducidos en la industria farmacéutica. Por lo tanto, la solicitud tiene aplicación industrial de acuerdo al artículo 36 de la Ley N° 19.039.

8.- Que, a fojas 237, y en virtud de lo dispuesto en el artículo 107 del Reglamento de la Ley N° 19.039, se ordenó que pasaran los antecedentes a la examinadora Marcela Bontá, a objeto que evacue un Informe Técnico.

9.- Que, en su Informe Técnico a fojas 238 la examinadora formuló observaciones en relación con la hoja técnica y el pliego de reivindicaciones, las cuales fueron subsanadas por el solicitante, acompañando nueva hoja técnica, mediante presentación a fojas 240, documentación que será considerada presentación definitiva, reemplazando en lo que corresponda la documentación individualizada por el perito, de acuerdo a lo expuesto por la examinadora en su Informe Técnico de fojas 248.

Que, en efecto, según informa la examinadora en su Informe técnico de fojas 248, el solicitante acompañó un nuevo pliego de reivindicaciones y tablas de resultados comparativos a fojas 210, documentación que efectivamente demuestra el nivel inventivo de la presente invención.

Indica la examinadora que las formas polimórficas de rifaximina, descritas en la presente solicitud, de acuerdo a la tabla N° 1, muestran valores de biodisponibilidad significativamente mayores que los valores reportados en los documentos US 4341785 y D1, ya que ninguna de las informaciones divulgadas en ellos permitiría a un experto del área predecir que la forma polimorfa de rifaximina podría obtenerse modulando la hidratación del material sólido y, por lo tanto, predecir la posibilidad de modificar el nivel de absorción in vivo.

Por lo tanto, para la examinadora, a la luz de los antecedentes divulgados en el documento D1, no existe enseñanza que motive a un experto en la materia a realizar las modificaciones del estado de la técnica más cercano y lograr el efecto técnico de los compuestos de la presente invención.

En consecuencia, concluye la examinadora que la invención en estudio no es obvia ni se deriva evidentemente del estado de la técnica y que, por ende, cumple con el requisito de nivel inventivo establecido en el artículo 35 de la Ley N° 19.039.

10.- Que, en efecto, en el Informe Técnico de fojas 248 la examinadora considera que la solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Ley N° 19.039, en virtud de lo cual recomienda la aceptación de la solicitud.

11.- Que a fojas 239 y 250 se tuvieron por evacuados los Informes Técnicos de la examinadora de fojas 238 y 248.

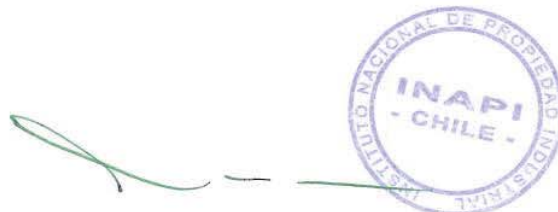
12.- Que a fojas 250, se citó a las partes a oír sentencia.

13.- Que de acuerdo al mérito de los antecedentes, se deja expresa constancia que la solicitud no infringe lo dispuesto en el artículo 38 de la Ley N° 19.039.

Por las consideraciones antes expuestas, y teniendo presente lo dispuesto en la Ley N° 19.039, en sus artículos 31, 32, 33, 35, 36, y las disposiciones pertinentes del Reglamento.

RESUELVO:

Rechazar la oposición y conceder la solicitud de patente de invención N° 498-2004 por el plazo de 15 años, conforme al pliego de reivindicaciones de fojas 204 a 209. Notifíquese, regístrese y archívese.

A handwritten signature in green ink is positioned to the left of a circular purple stamp. The stamp contains the text "INAPI - CHILE" in the center, with "INSTITUTO NACIONAL DE PROPIEDAD INDUSTRIAL" around the perimeter.

Fallo dictado por don Maximiliano Santa Cruz Scantlebury, Director Nacional del Instituto Nacional de Propiedad Industrial.



Autoriza el Secretario-Abogado de Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Dibujos y Diseños Industriales, y Esquemas de Trazado o Topografías de Circuitos Integrados, don Rogelio Campusano Sáez.



RESOLUCION NOTIFICADA POR ESTADO DIARIO CON ESTA FECHA



Ed. F. AMG
EFN/MRR/AMG



TÍTULO DE PATENTE DE INVENCIÓN

Solicitud : **2004-0498**
Registro : **50.291**
Fecha Solicitud : **11/03/2004**
Fecha Concesión : **06/08/2014**
Fecha de asignación de N° de Registro : **09/09/2014**
Fecha Vigencia : **06/08/2014**
Fecha Expiración : **06/03/2033**

Titular(es):

ALFASIGMA S.p.A.

País: **ITALIA**

Inventores:

VISCOMI GIUSEPPE C.; CAMPANA MANUELA; BRAGA DARIO; CONFORTINI DONATELLA; CANNATA VINCENZO; SEVERINI DENIS; RIGHI PAOLO; ROSINI GOFFREDO

Título:

POLIMORFO ALPHA, BETA, GAMMA DE RIFAXIMINA; PROCESOS PARA LA PREPARACION DE DICHOS POLIMORFOS; COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE A DICHOS POLIMORFOS, UTILES COMO ANTIBACTERIANOS.


LORETO BRESKY RUIZ
Directora Nacional




ESTEBAN FIGUEROA N.
Conservador de Patentes

Este documento ha sido firmado electrónicamente de acuerdo con la ley 19.779. Para verificar la integridad y autenticidad de este documento puede consultar en www.inapi.cl/patente/consulta, donde estará disponible por 60 días contados desde la fecha de emisión. El documento impreso es copia del documento original.



CVE: 2045413edc088616cd

PRS/jcs
Nº Ref.:MT764333/16

**MODIFICA A LABORATORIOS ANDRÓMACO S.A.,
RESPECTO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO NORMIX
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg (RIFAXIMINA),
REGISTRO SANITARIO Nº F-18586/16**

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 13049/17

Santiago, 5 de julio de 2017

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de LABORATORIOS ANDRÓMACO S.A., por la que solicita **aprobación de nueva indicación terapéutica** para el producto farmacéutico **NORMIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg (RIFAXIMINA)**, registro sanitario Nº F-18586/16; el acuerdo de la Segunda Sesión de Comisión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Nuevos, de fecha 21 de abril de 2017; el Informe Técnico respectivo; el acuerdo de la Sexta Sesión de la Comisión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Nuevos, de fecha 26 de agosto de 2016, proponiendo solicitar antecedentes referidos a eficacia y seguridad con respecto a las indicaciones solicitadas; la Res. Ex. RW Nº 20111/16, de fecha 28 de septiembre de 2016, mediante la cual se abrió un término probatorio para que el interesado justificara aspectos de eficacia y seguridad en las indicaciones relacionadas a colitis pseudomembranosa, diverticulitis aguda y terapia de profilaxis pre y postoperatoria del tracto gastrointestinal; la carta respuesta, de fecha 1 de febrero de 2017, mediante la cual se solicita sólo ampliar las indicaciones a tratamiento de enfermedad diverticular sintomática no complicada (SUDD) y para la reducción de recidivas de episodios de encefalopatía hepática manifiesta en pacientes ≥ 18 años de edad;

CONSIDERANDO: Que, se ha demostrado la eficacia y seguridad de esta especialidad farmacéutica en la nueva indicación aprobada; Que, no fue posible autorizar la indicación relacionada con la enfermedad diverticular, pues los comparadores no fueron los más adecuados, por cuanto se utilizó un lactobacilo por un lado, y en otro en un ensayo clínico se utilizó mesalazina, en circunstancias que en la práctica clínica, si no se recurre a la cirugía, se utilizan antibióticos como metronidazol, quinolonas, cefalosporinas o betalactámicos más ácido clavulánico; Que en respuesta al término probatorio, el interesado no adjuntó más antecedentes que digan relación con la enfermedad diverticular; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º 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; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **APRUEBASE nueva indicación terapéutica** para el producto farmacéutico **NORMIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg (RIFAXIMINA)**, registro sanitario Nº **F-18586/16**, inscrito a nombre de **LABORATORIOS ANDRÓMACO S.A.**

La nueva indicación terapéutica aprobada consiste en: "Reducción de recidivas de episodios de encefalopatía hepática manifiesta en pacientes de 18 años o mayores"

2.- Los folletos de información al profesional y al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente resolución.

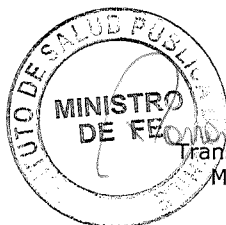
ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

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

Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD

Av. Marathon 1.000, Ñuñoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central: (56 2) 2575 51 01
Informaciones: (56 2) 2575 52 01
www.ispch.cl



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

Comunicado Rifaximina Polimorfo Alfa

Al distinguido Cuerpo Médico y Químicos Farmacéuticos:

Grupo Grünenthal Chile y su Unidad de Negocios Andrómaco enfocados permanentemente en brindar soluciones pensando en los pacientes nos es grato comunicar lo siguiente:

Cumpliendo nuestras políticas internas de compliance internacional, la reglamentación local a Nivel Sanitario y los requisitos legales, hace poco más de un año atrás, en el mes de Abril del 2016 presentamos todos los respaldos científicos y clínicos al Instituto de Salud Pública de Chile para solicitar la ampliación de la indicación de Rifaximina Polimorfo α comprimidos recubiertos 200 mg, Reg. ISP N° F-18586, a fin de incluir

“REDUCCIÓN DE RECIDIVAS DE EPISODIOS DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS O MAYORES”, luego del periodo de evaluación por parte de Nuestra Autoridad Sanitaria (Instituto de Salud Pública de Chile), apoyado por la gestión desinteresada de distintas Instituciones, tanto a nivel público como privado en Chile, respaldando su uso, podemos comunicar que con fecha 20 de Julio del 2017 ha sido aprobado su uso en **REDUCCIÓN DE RECIDIVAS DE EPISODIOS DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS O MAYORES**.

Es muy importante recalcar que la indicación aprobada fue sustentada con robustos estudios clínicos patrocinados por el fabricante Internacional (ALFA WASSERMANN) y dueño de la molécula Rifaximina, que corresponde al POLIMORFO (α) ALFA, característica de la molécula que goza con patente en Chile, Sol. PATENTE CL200400498.

El Polimorfo α , presenta una absorción sistémica mínima lo que en este grupo de pacientes es clave para su uso y minimización de posibles interacciones medicamentosas

Nuestro objetivo con la entrega de esta información es poder mantenerlos al tanto del desarrollo científico de la molécula en Chile, aportando soluciones que contribuyan a políticas públicas para este grupo de pacientes con condiciones graves de salud y necesidades no satisfechas.

Saludos cordiales

Grupo Grünenthal Chile
Laboratórios Andrómaco
Departamento de Asuntos Regulatorios
Departamento Médico

MINUTA
EVIDENCIA DE USO DE RIFAXIMINA ALFA (A) EN ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Antecedentes

La Encefalopatía Hepática (EH) es una complicación bien reconocida de la cirrosis, que se asocia con considerable morbilidad y mortalidad. Signos sutiles de EH se observan en aproximadamente el 60% y la Encefalopatía Hepática manifiesta, en aproximadamente el 30-45% de los pacientes con cirrosis¹. Después de un primer episodio de EH manifiesta, la probabilidad acumulada de recurrencia en 1 año es del 40%, y las probabilidades de supervivencia a 1 y 3 años son 42% y 23%, respectivamente¹. El riesgo de mortalidad asociado con la Encefalopatía Hepática es más alto que otros eventos mayores asociados con descompensación hepática. La Encefalopatía Hepática puede afectar negativamente la calidad de vida de los pacientes (QoL) y función cognitiva¹.

Además, debido a que la Encefalopatía Hepática manifiesta requiere manejo hospitalario, supone una carga considerable para los recursos sanitarios¹.

Tratamiento

El tratamiento para la Encefalopatía Hepática tiene como objetivo resolver los episodios de Encefalopatía Hepática manifiesta y prevenir las recurrencias. Rifaximina- α es un antibiótico oral de absorción mínima que ha demostrado, en ensayos clínicos, reducir el riesgo de episodios de Encefalopatía Hepática manifiesta, hospitalizaciones relacionadas y mejorar la salud relacionada a la calidad de vida, en comparación con placebo¹.

IMPRESS¹, fue un estudio retrospectivo, observacional realizado en 13 centros del Reino Unido que van desde hospitales generales de distrito hasta unidades de trasplante de hígado para evaluar el impacto en el mundo real de la rifaximina- α en todas las causas y relacionadas con el hígado, en el uso de recursos hospitalarios del Sistema de Salud¹.

Este estudio proporciona evidencia, del impacto positivo de la rifaximina- α en el uso de recursos hospitalarios en un entorno real. Los hallazgos confirman las reducciones en hospitalizaciones y días de cama observadas en estudios previos y además, muestran reducciones significativas en recursos de cuidados críticos, ingresos no electivos, reingresos de emergencia en un plazo de 30 días y asistencias por cuidados de enfermería. En general, los resultados apoyan el uso de rifaximina- α para el manejo de la Encefalopatía Hepática para mejorar la atención y los resultados para pacientes con enfermedad hepática avanzada¹.

Orr et al. (2016), refuerzan lo descrito anteriormente, que el inicio del tratamiento con rifaximina- α se asoció con una marcada reducción en el número de ingresos hospitalarios y la duración de la estancia hospitalaria².

El tratamiento de la Encefalopatía Hepática sigue siendo un área importante de investigación. El estándar de atención para pacientes con Encefalopatía Hepática es un tratamiento con disacáridos no absorbibles, lactitol o lactulosa [Bass et al. 2010]. Por otro lado, varios ensayos controlados aleatorios han informado que la rifaximina- α es más eficaz que la lactulosa en el tratamiento de la Encefalopatía Hepática [Maharshi et al. 2015; Paik y col. 2005; Sidhu y col. 2015). Cuando se trata de la calidad de vida, varios estudios demostraron mejoras significativas en índice de calidad de vida de los pacientes en remisión en el grupo de rifaximina- α en comparación con los del grupo de placebo [Sanyal et al. 2011]. Un estudio de fase III [Bass et al. 2010] demostró que la terapia concomitante con rifaximina- α más lactulosa (durante un período de 6 meses en comparación con placebo más terapia concomitante) había reducido significativamente el riesgo de un episodio de Encefalopatía Hepática manifiesta y el riesgo de hospitalización debido a Encefalopatía Hepática³.

Según otra evidencia disponible, el tratamiento con rifaximina α fue bien tolerado. No se encontró evidencia del evento adverso relacionado al riesgo de infecciones bacterianas⁴.

En cuanto a las propiedades farmacológicas, la rifaximina es un antibiótico que actúa localmente en el tracto gastrointestinal, que puede existir en diferentes formas cristalinas y amorfas. La formulación de rifaximina comercializada actualmente contiene polimorfo alfa (α), cuya biodisponibilidad sistémica es muy limitada⁵.

Para ambos niveles de dosis, la concentración plasmática máxima, el área bajo la curva de concentración-tiempo y la excreción urinaria acumulativa fueron significativamente mayores después de la administración de rifaximina amorfa que la rifaximina- α ⁵.

La rifaximina- α , un polimorfo cristalino, difiere de la forma amorfa, siendo la última, sistémicamente más biodisponible. A este respecto, se debe tener cuidado al usar, como medicamento, una formulación que contenga incluso pequeñas cantidades de forma amorfa, que puede alterar las propiedades farmacológicas peculiares de este antibiótico pobremente absorbido⁵.

Como consecuencia, los resultados terapéuticos obtenidos con rifaximina alfa (α) no deben traducirse *sic et simpliciter* a las formulaciones genéricas de rifaximina, que no afirman contener solo rifaximina alfa (α), y mostrarán una absorción sistémica significativamente mayor tanto en condiciones de salud como en la enfermedad⁶.

Referencias:

1. Hudson M, Radwan A, Di Maggio P, et al. *Frontline Gastroenterology* 2017; 8:243–251.
2. Orr et al. The impact on hospital resource utilisation of treatment of hepatic encephalopathy with rifaximin- α . *Liver Int.* 2016; 36: 1295–1303.
3. A Kabeshova, S Ben Hariz et al. Cost-effectiveness analysis of rifaximin- α administration for the reduction of episodes of overt hepatic encephalopathy in recurrence compared with standard treatment in France. *Ther Adv Gastroenterol* 1–10.
4. RC Oey, LEM Buck et al. The efficacy and safety of rifaximin- α : a 2-year observational study of overt hepatic encephalopathy. *Ther Adv Gastroenterol* 2019, Vol. 12: 1–10
5. Blandizzi et al. Impact of crystal polymorphism on the systemic bioavailability of rifaximin, an antibiotic acting locally in the gastrointestinal tract, in healthy volunteers. *Drug Design, Development and Therapy* 2015:9.
6. C. Blandizzi et al. Is generic rifaximin still a poorly absorbed antibiotic? A comparison of branded and generic formulations in healthy volunteers. *Pharmacological Research* 85 (2014) 39–44.

**RECTIFICA A LABORATORIOS ANDRÓMACO S.A.,
RESPECTO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO NORMIX
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg, REGISTRO
SANITARIO F-18586/11**

JON/JJM/npc
Nº Ref.:MA368124/12

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 1382/13
Santiago, 18 de enero de 2013

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la Resolución Exenta RW Nº 19899/12 de fecha 1 de octubre de 2012, por la que se autorizó el nuevo tipo de envase para el producto farmacéutico NORMIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg, registro sanitario Nº F-18586/11, concedido a Laboratorios Andrómaco S.A.; el Informe Técnico de Rectificación Nº 159, emitido por la Unidad de Metodologías Analíticas;

CONSIDERANDO: PRIMERO: Que el registro sanitario fue autorizado con la reglamentación sanitaria vigente al momento de su ingreso, específicamente lo dispuesto en el D.S. Nº 1876/95; **SEGUNDO:** Que en conformidad con la actual reglamentación sanitaria, D.S. Nº 3/10 y su artículo Primero Transitorio, el titular del registro sanitario debe actualizar su registro sanitario y dar cumplimiento a dicho reglamento, según corresponda; 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.- RECTIFÍCASE las Especificaciones de Producto Terminado para el nuevo tipo de envase para el producto farmacéutico **NORMIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**, registro sanitario Nº F-18586/11, concedido a Laboratorios Andrómaco S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

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
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UNIDAD DE PROCESOS
GESTIÓN DE TRÁMITES


Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

	ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO	Código: EA-PV-16369-02
	NORMIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg	Fecha Emisión: Jun-11 Fecha Expiración: Jun-16
CONTROL DE CALIDAD		Reemplaza: EA-PV-16369-01

DESCRIPCION	Comprimidos recubiertos rosados circulares biconvexos.	
PESO MEDIO	357,3 ± 10% (321,6 mg – 393,0 mg)	
DIAMETRO	10 mm ± 0,5 mm	
DESINTEGRACION	≤ 30 minutos	
HUMEDAD (*)	≤ 5%	
IDENTIDAD	Rifaximina: positiva (TLC, UV) (*) cumple con la forma polimórfica rifaximina α (Rayos-X)	
VALORACION	Valor teórico: 200 mg/comp (UV) (90 – 110% VD) Rango: 180 - 220 mg/comp.	
UNIFORMIDAD DE PESO	Cumple con Ph. Eur. Vigent	
DISOLUCION	Método UV Q=70% disuelto en 60 min de Rifaximina Buffer fosfato 0,1M; pH 6,8; 1000 mL; aparato II (BP, método Ph. Eur. 2.9.3); 100 rpm; 37°C.	
SUSTANCIAS RELACIONADAS (*)	2-amino-4-metilpiridino	≤ 0,1%
	Rifamycina B	≤ 0,1%
	Rifamycina SV	≤ 0,1%
	Rifaximina Y	≤ 0,5%
	Rifamycina S	≤ 0,1%
	Rifamycina O	≤ 0,1%
	Rifaximina oxidada	≤ 0,1%
	Impurezas desconocidas	≤ 0,10%
	Total de impurezas	≤ 1,0%
CONTROL MICROBIOLÓGICO(*)	Cumple con Ph Eur vigente	
ENVASE	Estuche de cartulina impreso y estucado, con folleto, o caja de cartón etiquetada conteniendo blister de PVC o PVC/PE/PVdC (Alfoil T)/aluminio termosellable impreso.	

(*) Determinado en origen

