

Nº Ref: MA1277682/20

Resolución Exenta RW Nº 15247/20

Santiago, 22 de junio de 2020

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de Novartis Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MA1277682 de fecha 16 de enero de 2020, por la que solicita nuevas especificaciones de producto terminado para el producto farmacéutico ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (VALSARTÁN SACUBITRILO), registro sanitario Nº F-23250/16; el Informe Técnico Nº 1231, emitido por la Sección Biológicos/Calidad Farmacéutica.

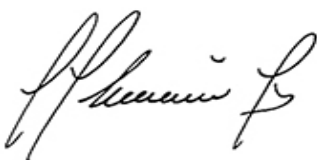
CONSIDERANDO: PRIMERO. -Que la nota técnica "ARMONIZACIÓN DE ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO Y CONTROLES EN ORIGEN" dice que todos los ensayos declarados en la especificación deben ser realizados en forma local. SEGUNDO. – Que todos los análisis mencionados en las especificaciones de producto terminado son necesarios para evaluar la calidad del producto y que no presentan complejidad para su realización en las dependencias de los laboratorios de control de calidad u otro capacitado dentro del territorio nacional. TERCERO. - El D.S. 3/10 establece en el art. 187º que el ISP puede autorizar la exención parcial o total del control de calidad local bajo determinadas circunstancias; para lo cual existe la prestación 4112131 que permite solicitar exención parcial o total demostrando que se cumple alguna de las causales que justifica la exención. CUARTO. – Que no corresponde señalar la frecuencia en la que se realizarán los ensayos en el anexo de especificaciones de producto terminado; 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 56 de 11 de enero de 2019, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORÍZASE** las nuevas especificaciones de producto terminado para el producto farmacéutico ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (VALSARTÁN SACUBITRILO), registro sanitario Nº F-23250/16, concedido a Novartis Chile S.A., las cuales deben conformar el anexo timbrado de la presente resolución, que se encuentra disponible en el siguiente enlace [http://www.ispdocel.ispch.cl/domdoc/GADN-AEAUXK.nsf/All+Documents/FE912BDEC6F30ED48425858D0007F628/\\$File/MA1277682__EPT_firmado.PDF](http://www.ispdocel.ispch.cl/domdoc/GADN-AEAUXK.nsf/All+Documents/FE912BDEC6F30ED48425858D0007F628/$File/MA1277682__EPT_firmado.PDF)

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información para la emisión 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 Artículo 210º del Código Penal y que la información proporcionada corresponde a los antecedentes requeridos para la presente modificación de acuerdo a la normativa vigente y los requisitos técnicos establecidos por este Instituto, los que deberán estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.



Q.F. ALEXIS ACEITUNO ÁLVAREZ PhD

JEFE SUBDEPARTAMENTO BIOFARMACIA Y EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Instituto de Salud Pública de Chile

ESPECIFICACIONES PRODUCTO TERMINADO
ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg
(SACUBITRILLO VALSARTÁN ÁCIDO LIBRE ANHIDRO)

Código del ensayo	Título del ensayo Principio	Especificaciones
Descripción		
10001.01	Aspecto a simple vista - Forma - Color - Ranura - Grabado - Dimensiones aproximadas	Comprimido recubierto ovaloide, biconvexo, con bordes biselados Amarillo pálido Sin ranura Marca "L1" grabada en una cara y "NVR" en la otra Longitud: 13,1 mm Anchura: 5,2 mm
Identificación		
20551.01	Identificación por espectrofotometría IR (ATR) LCZ696	El espectro de la sustancia problema corresponde al de la mezcla de referencia si concuerdan las posiciones y los perfiles de las bandas.
24201.01	Identificación de los colorantes - Titanio por reacción cromática - Hierro por reacción cromática	Aparece un color amarillo a anaranjado-amarillento que se desvanece al añadir solución de fluoruro de potasio. Aparece un color entre azul y azul oscuro justo después de añadir el reactivo (en un plazo máximo de 1 minuto).
53501.01	Identificación por HPLC - Valsartán - Sacubitrilo	Concordancia entre los tiempos de retención de los picos del valsartán y del sacubitrilo en los cromatogramas de la primera inyección de la solución problema y de la solución de referencia.
Propiedades		
10901.01	Masa media	Teórico: 208,0 mg Límites: 197,6 – 218,4 mg
Características funcionales		
50101.01	Disolución por HPLC - Valsartán - Sacubitrilo	Aparato II, Solución amortiguadora de fosfato Ph 6,8 desgasificado, 900 ml, 50 rpm, 37± 0,5 °C Mínimo 39% (valor de Q) del contenido declarado de LCZ696 en 30 minutos, según la tabla de aceptación 1 de la Ph. Eur. y la USP o la tabla de aceptación 6.10-1 de la JP (liberación: niveles 1 y 2 solamente)

ESPECIFICACIONES PRODUCTO TERMINADO
ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg
(SACUBITRILO VALSARTÁN ÁCIDO LIBRE ANHIDRO)

	LCZ696	Mínimo 36% (valor de Q) del contenido declarado de LCZ696 en 30 minutos, según la tabla de aceptación 1 de la Ph. Eur. y la USP o la tabla de aceptación 6.10-1 de la JP (liberación: niveles 1 y 2 solamente, estabilidad: niveles 1, 2 y 3) Mínimo 75% (valor de Q) del contenido declarado de LCZ696 en 30 minutos, según la tabla de aceptación 1 de la Ph. Eur. y la USP o la tabla de aceptación 6.10-1 de la JP (liberación: niveles 1 y 2 solamente, estabilidad: niveles 1, 2 y 3)
Impurezas		
34001.01	Pureza quiral, en porcentaje del contenido declarado de LCZ696, por HPLC - CGP49309 534-06 535-06 536-06	Máximo 0,5% Máximo 0,1% Máximo 0,1% Máximo 0,1%
53501.01	Productos de degradación, en porcentaje del contenido declarado de LCZ696, por HPLC Productos de degradación especificados e identificados 900-04 Productos de degradación no especificados, individualmente. Productos de degradación en total, excluyendo el 900-04	Máximo 0,3% Máximo 0,2% Máximo 0,5%
70161.01	Ensayos de recuento microbiano (método de recuento en placa) - Recuento de microorganismos aerobios totales - Recuento de levaduras y mohos totales - Microorganismo especificado	Máximo 10³ ufc/g Máximo 10² ufc/g Ausencia de <i>Escherichia coli</i> en 1 g
Valoración		

ESPECIFICACIONES PRODUCTO TERMINADO
ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg
(SACUBITRILO VALSARTÁN ÁCIDO LIBRE ANHIDRO)

50401.02	Uniformidad de las preparaciones unidosis basada en la uniformidad de contenido por HPLC ▪ Valsartán ▪ Sacubitrilo ▪ LCZ696	Satisface las exigencias de la Ph. Eur., USP y JP Satisface las exigencias de la Ph. Eur., USP y JP Satisface las exigencias de la Ph. Eur., USP y JP
53501.01	Valoración por HPLC ▪ Valsartán ▪ Sacubitrilo ▪ LCZ696	Teórico: 51,4 mg /100mg Límites: 48,8 – 54,0 mg (48,8% - 54,0% del contenido declarado de LCZ696) Teórico: 48,6 mg /100mg Límites: 46,2 – 51,0 mg (46,2% - 51,0% del contenido declarado de LCZ696) Teórico: 100 mg Límites: 95,0-105,0 mg (95,0% - 105,0% del contenido declarado de LCZ696)
Presentación: Estuche de cartulina impreso, que contiene blíster PVDC-PVC/AL impreso, más folleto de información al paciente; todo debidamente sellado y rotulado.		

Observaciones

Nombre químico

LCZ696: Hexakis(4-[[[(1S,3R)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)metil]-4-etoxi-3-metil-4-oxobutil]amino]-4-oxobutanoato) hexakis(N-pentanoil-N-[[2'-(1H-tetrazol-1-id-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-L-valinato) de octadecasodio — agua

900-04: Ácido (2R,4S)-5-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-(3-carboxipropanamido)-2-metilpentanoico.

CGP49309: N-pentanoil-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-Dvalina.

534-06: Bis(4-[[[(1R,3S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)metil]-4-etoxi-3-metil-4-oxobutil]amino]-4-oxobutanoato) de calcio.

535-06: Bis(4-[[[(1S,3S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)metil]-4-etoxi-3-metil-4-oxobutil]amino]-4-oxobutanoato) de calcio.

536-06: Bis(4-[[[(1R,3R)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)metil]-4-etoxi-3-metil-4-oxobutil]amino]-4-oxobutanoato) de calcio.