

N° Ref: MA1442996/20

Resolución Exenta RW N° 30659/20

Santiago, 10 de diciembre de 2020

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de Novartis Chile S.A., ingresada bajo la referencia N° MA1442996 de fecha 27 de agosto de 2020, por la que solicita nuevas especificaciones de producto terminado para el producto farmacéutico ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (VALSARTÁN SACUBITRILO VALSARTÁN ÁCIDO LIBRE ANHIDRO), registro sanitario N° F-23451/17; el Informe Técnico N° 2618, emitido por la Sección Calidad y Equivalencia Farmacéutica.

CONSIDERANDO: Que la modificación solicitada no involucra un cambio en la metodología analítica del producto terminado.

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96° del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59° letra b) y 61° letra b), del Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta N° 2460 de 13 de octubre de 2020, 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 50 mg (VALSARTÁN SACUBITRILO), registro sanitario N° F-23451/17, 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-AMHUVR.nsf/All+Documents/56CA1A8D44E62AEA0325863A0069F499/\\$File/MA1442996__EPT_firmado.PDF](http://www.ispdocel.ispch.cl/domdoc/GADN-AMHUVR.nsf/All+Documents/56CA1A8D44E62AEA0325863A0069F499/$File/MA1442996__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 210° 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 DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Instituto de Salud Pública de Chile

**ESPECIFICACIONES PRODUCTO TERMINADO
 ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (SACUBITRILO
 VALSARTÁN ÁCIDO LIBRE ANHIDRO)**

Ensayo	Especificación	Método
Aspecto a simple vista <ul style="list-style-type: none"> • Forma • Color • Ranura • Impresión en relieve hundido • Dimensiones aproximadas 	<u>Liberación:</u> Comprimido recubierto ovaloide, biconvexo, con bordes biselados Blanco violáceo Sin ranura Marca «LZ» en una cara y marca «NVR» en la otra Longitud: 13,1 mm Anchura: 5,2 mm	10001
Masa media	<u>Liberación:</u> Teórico: 208,0 mg Límites: 197,6 – 218,4 mg	10901
Identificación por espectrofotometría en el infrarrojo (IR) (reflectancia total atenuada [ATR]) <ul style="list-style-type: none"> • Positivo para LCZ696 	<u>Liberación:</u> Corresponde a la referencia	20551 Método alternativo al HPLC
Pureza quiral, con respecto al contenido declarado de LCZ696, por HPLC <ul style="list-style-type: none"> • CGP49309 • 534-06 • 535-06 • 536-06 	<u>Liberación:</u> Como máximo 0,5% Como máximo 0,1% Como máximo 0,1% Como máximo 0,1 %	34001

ESPECIFICACIONES PRODUCTO TERMINADO
ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (SACUBITRILO
VALSARTÁN ÁCIDO LIBRE ANHIDRO)

<p>Disolución por HPLC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valsartán • Sacubitrilo • LCZ696 	<p><u>Liberación:</u></p> <p>Como mínimo el 39% (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 (ensayos de liberación: niveles 1 y 2 solamente, ensayos de estabilidad: niveles 1, 2 y 3).</p> <p>Como mínimo el 36% (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 (ensayos de liberación: niveles 1 y 2 solamente, ensayos de estabilidad: niveles 1, 2 y 3).</p> <p>Como mínimo el 75% (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 (ensayos de liberación: niveles 1 y 2 solamente, ensayos de estabilidad: niveles 1, 2 y 3).</p>	<p>50101</p> <p>Aparato II, Solución amortiguadora de fosfato pH 6,8 desgasificado, 900 ml, 50 rpm, 37± 0,5 °C</p>
<p>Uniformidad de dosis por uniformidad de contenido por HPLC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valsartán • Sacubitrilo • LCZ696 	<p><u>Liberación:</u></p> <p>Satisface las exigencias de la Ph. Eur., la USP y la JP</p> <p>Satisface las exigencias de la Ph. Eur., la USP y la JP</p> <p>Satisface las exigencias de la Ph. Eur., la USP y la JP</p>	<p>50401</p>
<p>Identificación (HPLC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valsartán • Sacubitrilo 	<p><u>Liberación:</u></p> <p>Corresponde a la referencia</p> <p>Corresponde a la referencia</p>	<p>53501</p>

ESPECIFICACIONES PRODUCTO TERMINADO
ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (SACUBITRILO
VALSARTÁN ÁCIDO LIBRE ANHIDRO)

<p>Valoración (HPLC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valsartán • Sacubitrilo • LCZ696 	<p><u>Liberación:</u></p> <p>Teórico: 25,7 mg/50 mg Límites: 24,4 – 27,0 mg Del 48,8% al 54,0% del contenido declarado de LCZ696</p> <p>Teórico: 24,3 mg/50 mg Límites: 23,1 – 25,5 mg Del 46,2% al 51,0% del contenido declarado de LCZ696</p> <p>Teórico: 50 mg Límites: 47,5 – 52,5 mg Del 95,0% al 105,0% del contenido declarado de LCZ696</p>	<p>53501</p>
<p>Productos de degradación, con respecto al contenido declarado de LCZ696 (HPLC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 900-04 especificado • Cualquiera no especificada • Productos de degradación en total, sin incluir el 900-04 	<p><u>Liberación:</u></p> <p>Como máximo 0,3%</p> <p>Como máximo 0,2%</p> <p>Como máximo 0,5%</p>	<p>53501</p>
<p>Material de envase empaque</p>	<p>Estuche de cartulina impreso, que contiene blíster impreso de PVDC-PVC impreso, más folleto de información al paciente; todo debidamente sellado y rotulado.</p>	<p>N/A</p>

**ESPECIFICACIONES PRODUCTO TERMINADO
ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (SACUBITRILO
VALSARTÁN ÁCIDO LIBRE ANHIDRO)**

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 octadecasadio-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.

Copia fiel a la Original