



Nº Ref.:RF894447/17

**CONCEDE A DIFEM LABORATORIOS S.A., EL REGISTRO SANITARIO Nº F-23781/18 RESPECTO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 6,25 mg.**

**RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 8445/18**

Santiago, 24 de abril de 2018

**VISTO ESTOS ANTECEDENTES:** La presentación de Difem Laboratorios S.A., por la que solicita registro sanitario de acuerdo a lo señalado en el artículo 52º del D.S. Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 6,25 mg**, para los efectos de su importación y distribución en el país el que será fabricado como producto terminado y procedente de Aurobindo Pharma Limited, India; el Certificado de Producto Farmacéutico correspondiente; el acuerdo de la Décimo Cuarta Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Simplificados, de fecha 6 de abril de 2018; el Informe Técnico respectivo Nº 70; el Informe Técnico de Jurídica Nº 581; el Informe Técnico Analítico Nº 103; el Informe Técnico de Bioequivalencia Nº 268; el Informe Técnico de Validación Nº 443;

**CONSIDERANDO: PRIMERO:** Que se han adecuado los rótulos para el cumplimiento de los Arts. 90º y 91º del D.S. Nº3 de 2010 del Ministerio de Salud, incorporando fecha (mes/Año) de fabricación; **SEGUNDO:** Que se ha autorizado este registro con las indicaciones aprobadas en el producto farmacéutico innovador; **TERCERO:** Que ha sido retirado de la solicitud en el rol de Laboratorio Farmacéutico acondicionador a la empresa de propiedad de Aconfar Chile Ltda., debido a que se encuentra temporalmente suspendido por resolución de este Instituto, en las funciones de acondicionamiento local; **CUARTO:** Que Difem Laboratorios S.A. no cuenta con un laboratorio de control de calidad autorizado para la evaluación de calidad de formas farmacéuticas sólidas orales; **QUINTO:** 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 otros capacitados dentro del territorio nacional; **SEXTO:** Que en conformidad con la reglamentación sanitaria vigente, al momento del ingreso de su solicitud, específicamente en lo dispuesto en el título VI, párrafo noveno del D.S. Nº3/10, artículos 167º y 169º y en el título VII del D.S. Nº3/10, párrafo primero, artículos 173º, 174º, 175º y 177º y en el párrafo segundo del artículo 178º, todos los titulares de registros sanitarios tienen la obligación de contar con un sistema de control de calidad que certifique el cumplimiento de las especificaciones de producto terminado; **SÉPTIMO:** Que el respaldo técnico señalado en respuesta al oficio Ord.Nº41/17, para la modificación de los límites de las sustancias relacionadas, solo aplica a los productos nuevos que no posean monografía farmacopeica; **OCTAVO:** Que en el estudio de estabilidad de estantería presentado, los resultados de una de las sustancias relacionadas supera los límites de la USP (No más de 0,2%), en el mes 36; **NOVENO:** Que por lo anterior, el estudio presentado solo avala un período de eficacia de 24 meses, almacenado a no más de 30ºC; 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 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 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.- **INSCRÍBASE** en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, bajo el Nº F-23781/18, el producto farmacéutico **CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 6,25 mg** a nombre de Difem Laboratorios S.A., para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado como producto terminado y procedente de Aurobindo Pharma Limited, Unit III, ubicado en Survey Nº313 & 314, Bachupally Village, Qutubullapur Mandal, Ranmga Reddy District, Hyderabad 500090, Telangana State, India, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será importado como producto terminado con re-acondicionamiento local por el Laboratorio Farmacéutico de Producción de propiedad de Difem Laboratorios S.A., ubicado en Los Ceramistas Nº 8685, La Reina, Santiago, Chile. El almacenamiento lo realizará la droguería de propiedad de Difem Pharma S.A., ubicada en La Divisa Nº06, San Bernardo, Santiago. La distribución la efectuará el laboratorio de producción y la droguería, ambos de propiedad del titular. El re-acondicionamiento local lo efectuará el Laboratorio Farmacéutico Acondicionador de propiedad de Laboratorio Pharma Isa Ltda., ubicado en Colo Colo Nº261, Quilicura, Santiago, el que consistirá en incorporación en los envases autorizados de textos e información aprobada en el registro, mediante etiquetas autoadhesivas impresas; re-estuchado y sellado de envases secundarios e incorporación de folleto de información al paciente, solo cuando corresponda.

b) El principio activo **CARVEDILOL** será fabricado por Aurobindo Pharma Limited Unit VIII, ubicada en Survey No. 10 & 13, Gaddapotharam, IDA, Kazipall, Jinnaram Mandal, Medak District, Hyderabad, Telangana State, India.

c) Periodo de Eficacia: 24 meses, almacenado a no más de 30ºC.



**"CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 6,25 mg"  
Registro ISP Nº F-23781/18**

d) Presentaciones:

- Venta Público: >Estuche de cartulina impreso, debidamente sellado, que contiene blister de PVC-PE PVDC blanco opaco/Aluminio impreso, con 1 a 100 comprimidos recubiertos, más folleto de información al paciente en su interior.
- Muestra Médica: >Estuche de cartulina impreso, debidamente sellado, que contiene blister de PVC-PE PVDC blanco opaco/Aluminio impreso, con 1 a 100 comprimidos recubiertos, más folleto de información al paciente en su interior.os
- Envase Clínico: >Estuche de cartulina impreso, debidamente sellado, que contiene blister de PVC-PE PVDC blanco opaco/Aluminio impreso, con 1 a 1.000 comprimidos recubiertos, más folleto de información al paciente en su interior.cubiertos

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.

f) Grupo Terapéutico: Agentes alfa y beta bloqueadores.

Código ATC : C07AG02.

2.- La fórmula aprobada corresponde a la detallada en el anexo adjunto, el cual forma parte de la presente resolución.

3.- 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, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 74º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, D.S. Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud. Adicionalmente, se deberá cumplir con lo estipulado en el Decreto Nº 13 de 2012 del Ministerio de Salud, en el sentido de incorporar en los rótulos del envase secundario aprobados, imágenes y textos asociados (Isologo) para aquellos productos farmacéuticos que presenten la condición de Bioequivalente.

4.- La indicación aprobada para este producto es: "Tratamiento de la hipertensión esencial. Tratamiento de la angina estable. Cardiopatía coronaria. El Carvedilol ha demostrado tener eficacia clínica en la cardiopatía coronaria. Datos preliminares muestran su eficacia y seguridad en pacientes con angina inestable e isquemia miocárdica asintomática. Insuficiencia cardíaca crónica. A menos que exista una contraindicación, se indica Carvedilol para el tratamiento de todos los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca crónica estable y sintomática de carácter grave, leve, moderada o aguda, de etiología isquémica o no isquémica, combinado con una terapia estándar (que incluya inhibidores de ECA y diuréticos, con o sin digitálicos). Disfunción ventricular izquierda posterior al infarto agudo de miocardio. Tratamiento a largo plazo después del infarto de miocardio complicado con una disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] <40% o índice de movilidad parietal <1,3), en asociación con IECA y otros fármacos recomendados para el tratamiento de los pacientes después del infarto de miocardio".



Nº Ref.: RF894447/17  
GCHC

**RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 8445/18**

Santiago, 24 de abril de 2018

**"CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 6,25 mg"  
Registro ISP Nº F-23781/18**

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

6.- La metodología analítica aprobada corresponde a la presentada junto a la solicitud.

7.- OTÓRGUESE a este producto farmacéutico la condición de equivalente terapéutico.

8.- Difem Laboratorios S.A. se responsabilizará de la calidad del producto que importa y distribuye, debiendo efectuar las operaciones analíticas correspondientes antes de su distribución en los Laboratorios Farmacéuticos de Control de Calidad Externos de propiedad de Laboratorio Biofarmacéutico Bioeq S.p.a., ubicado en Arlegui Nº440 Oficina 909, Viña del Mar, Laboratorios Davis S.A. , ubicado en Av. Gladys Marín Millie Nº6366, Estación Central, Santiago, M. Moll & Cia. Ltda. ubicado en José Ananías Nº152, Macul, Santiago, Laboratorio Pharma Isa Ltda., ubicado en Colo Colo Nº261, Quilicura, Santiago y Centro de Servicios de Análisis de Laboratorio S.P.A., ubicado en Av. Carrascal Nº3585, Quinta Normal, Santiago , según convenio notarial de prestación de servicios, quienes serán responsables de la toma de muestras a analizar, sin perjuicio de la responsabilidad que le cabe a Difem Laboratorios S.A., como propietario del registro sanitario.

9.- 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 Nº 18164 y del Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud.

10.- Difem Laboratorios 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.

11.- El solicitante deberá cumplir fielmente con lo dispuesto en el Art.71º del D.S. Nº3 de 2010, relativo a las obligaciones de los titulares de registros sanitarios, teniendo presente que la autoridad regulatoria podrá requerir de los titulares, cualquier documento legal debidamente actualizado, que acredite el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura del fabricante y la fórmula del producto, en cualquier instante de la vida administrativa del Registro.

12.- Déjese establecido, que la información evaluada en la solicitud para la aprobación del presente registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos conforme a lo dispuesto en el artículo 210º 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**



**Q.F. ISABEL SÁNCHEZ CEREZZO**  
**JEFA**

**DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS**  
**INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

La presente resolución podrá ser validada en [www.ispdocel.ispch.cl](http://www.ispdocel.ispch.cl) con el siguiente identificador: Código de Verificación: **A8033E0891153E0F0425827800759FBE**



Nº Ref.:RF894447/17  
GCHC

**RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 8445/18**  
Santiago, 24 de abril de 2018

**"CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 6,25 mg"**  
**Registro ISP Nº F-23781/18**

**Cada comprimido recubierto contiene:**

Núcleo:

Carvedilol 6,250 mg  
Dióxido de silicio coloidal anhidro 1,250 mg  
Crospovidona (tipo A) 3,750 mg  
Povidona K30 0,750 mg  
Sacarosa 1,250 mg  
Crospovidona (tipo B) 3,750 mg  
Estearato de magnesio 0,750 mg  
Lactosa monohidrato c.s.p. 75,000 mg

(1)Recubrimiento:

Macrogol 400 0,158 mg  
Polisorbato 80 0,022 mg  
Dióxido de titanio 0,720 mg  
Hipromelosa 5 cps 1,350 mg

(1)c.s. para alcanzar las cantidades de recubrimiento declaradas.

Materia prima utilizada y eliminada durante el proceso:  
Agua purificada c.s.



Nº Ref.:RF894447/17  
GCHC

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 8445/18  
Santiago, 24 de abril de 2018

**“CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 6,25 mg”**  
**Registro ISP Nº F-23781/18**

Clave de fabricación del producto es: Contiene 10 caracteres: XXYY00001-A

Interpretación de la clave : Contiene 10 caracteres: XXYY00001-A. XX Corresponde a las letras que identifican al producto; YY: corresponde a la potencia ; 00: corresponde a dos últimos dígitos del año ; 001: número de producción secuencial;, A: primer acondicionamiento del lote.

URL Rótulo Gráfico :
<a href="http://www.ispdocel.ispch.cl/domdoc/GNOS-AXMCAT.nsf/All+Documents/B97A7E74BD4DC2F70425827C006E57B4/\$File/RF894447_A8033E0891153E0F0425827800759FBE_Rotulos_firmado.pdf">http://www.ispdocel.ispch.cl/domdoc/GNOS-AXMCAT.nsf/All+Documents/B97A7E74BD4DC2F70425827C006E57B4/\$File/RF894447_A8033E0891153E0F0425827800759FBE_Rotulos_firmado.pdf</a>
URL Folleto Paciente :
<a href="http://www.ispdocel.ispch.cl/domdoc/GNOS-AXMCAT.nsf/All+Documents/CFEC96D1132B92050425827C006E57DC/\$File/RF894447_A8033E0891153E0F0425827800759FBE_FolletoPaciente_firmado.pdf">http://www.ispdocel.ispch.cl/domdoc/GNOS-AXMCAT.nsf/All+Documents/CFEC96D1132B92050425827C006E57DC/\$File/RF894447_A8033E0891153E0F0425827800759FBE_FolletoPaciente_firmado.pdf</a>
URL Folleto Profesional :
<a href="http://www.ispdocel.ispch.cl/domdoc/GNOS-AXMCAT.nsf/All+Documents/BE649C115F8252250425827C006E5813/\$File/RF894447_A8033E0891153E0F0425827800759FBE_FolletoProfesional_firmado.pdf">http://www.ispdocel.ispch.cl/domdoc/GNOS-AXMCAT.nsf/All+Documents/BE649C115F8252250425827C006E5813/\$File/RF894447_A8033E0891153E0F0425827800759FBE_FolletoProfesional_firmado.pdf</a>
URL Especificación de Producto Terminado :
<a href="http://www.ispdocel.ispch.cl/domdoc/GNOS-AXMCAT.nsf/All+Documents/4F217B9D8658D1DB0425827C006E578B/\$File/RF894447_A8033E0891153E0F0425827800759FBE_EPT_firmado.pdf">http://www.ispdocel.ispch.cl/domdoc/GNOS-AXMCAT.nsf/All+Documents/4F217B9D8658D1DB0425827C006E578B/\$File/RF894447_A8033E0891153E0F0425827800759FBE_EPT_firmado.pdf</a>

La presente resolución podrá ser validada en [www.ispdocel.ispch.cl](http://www.ispdocel.ispch.cl) con el siguiente identificador:  
Código de Verificación: **A8033E0891153E0F0425827800759FBE**