

**AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA**

B - SMQ / PCS / CLF

6083/12

APRUEBA RESULTADOS DE ESTUDIO DE
BIOEQUIVALENCIA PARA DEMOSTRAR
EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DEL PRODUCTO
FARMACÉUTICO CIPROFLOXACINO COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 500 mg, REGISTRO SANITARIO N°
F-14779 DE OPKO CHILE S.A.

RESOLUCION EXENTA N° _____/

SANTIAGO,

04.12.2013 004014

VISTOS

- La presentación realizada por OPKO CHILE S.A. ingresada con fecha 26 de Diciembre del 2012, para el producto farmacéutico CIPROFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg, registro sanitario N° F-14779,
- Los informes técnicos del Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia ITEC N° 55-13, de fecha 5 de Abril del 2013 de la Sección Biofarmacia, e IVPP N° 45-13, de fecha 18 de Junio de 2013, de la Sección Validación de Procesos,
- La resolución exenta N° 2056 de fecha 27 de Junio de 2013, que deniega la solicitud descrita precedentemente,
- El segundo informe técnico del Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia IVPP N° 273-13, de fecha 25 de noviembre de 2013, que consideró la solicitud de ampliación de plazo hecha por el titular en respuesta a la resolución de término probatorio N° 1562 del 20 de mayo de 2013, y la respuesta al oficio ordinario N° 1620 que adjunta los antecedentes del tratamiento estadístico solicitado; y

TENIENDO PRESENTE

- Las disposiciones del artículo 94 del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el decreto supremo N° 03 de 2010 del Ministerio de Salud y de los artículos 59 letra b) y 61 letra b), del DFL N° 1 de 2005,
- El decreto exento N° 27/12 del Ministerio de Salud, que aprueba la Norma Técnica N° 131 denominada "Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile",
- El decreto exento N° 500/12 del Ministerio de Salud y sus modificaciones, que aprueba la Norma Técnica N° 136 denominada "Norma que determina los principios activos contenidos en productos farmacéuticos que deben demostrar su equivalencia terapéutica y lista de productos farmacéuticos que sirven de referencia de los mismos",

- Lo dispuesto en el artículo tercero del Decreto Supremo Núm. 13, de fecha 2 de abril de 2012, del Ministerio de Salud, que establece un **plazo de tres meses** para remplazar la rotulación de los productos que han demostrado equivalencia terapéutica, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

PRIMERO: DÉJASE SIN EFECTO la resolución exenta N° 2056 que con fecha 27 de Junio de 2013 denegó la solicitud de aprobación de resultados de estudio de bioequivalencia.

SEGUNDO: APRUÉBASE el informe final de resultados de estudio de bioequivalencia para demostrar equivalencia terapéutica del producto farmacéutico CIPROFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg, registro sanitario N° F-14779, de OPKO CHILE S.A.

TERCERO: ESTABLÉCESE que los resultados aprobados son válidos sólo para la fórmula autorizada por resolución exenta N° 10954/13, con fecha 15 de mayo de 2013 para el producto fabricado por Alkem Laboratories Limited, Village & Post: Thana, Near Baddi, dist.: Solan, Himachal Pradesh, India.

CUARTO: OTÓRGASE la condición de equivalente terapéutico al producto farmacéutico precedentemente identificado.

QUINTO: ESTABLÉCESE que el titular de registro deberá presentar las planillas de fabricación de todos los lotes importados a Chile en el periodo de 1 año contados desde la fecha de la presente resolución, con el correspondiente resumen informativo de los resultados de análisis estadístico interlote para los parámetros críticos, deberá informar Test Shapiro Wilks para evaluar la Normalidad, cartas de control, valor de p para la diferencia de las medias (ANOVA una vía) y valor de p para la homogeneidad de las varianzas (Test de Barlett).

ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE EN PÁGINA WEB INSTITUCIONAL



Guisele Zurich R.

Q.F. GUISELA ZURICH RESZCZYNSKI
JEFA

AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:

- Opko Chile S.A.
- Agencia Nacional de Medicamentos
- Subdepartamento de Inspecciones
- Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia
- Gestión de clientes (2)
- UGASI
- Comunicaciones


Transcrito fielmente
Ministro de Fe



**AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA**

B SMQ / PCS / MMN
5281/13

APRUEBA RESULTADOS DE ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO LEVOTIROXINA SÓDICA COMPRIMIDOS 100 mcg, REGISTRO SANITARIO N° F-13905/09 DE LABORATORIOS ANDRÓMACO S.A.

RESOLUCION EXENTA N° _____/

SANTIAGO,

04.12.2013 004015

VISTOS

- La presentación realizada por LABORATORIOS ANDRÓMACO S.A., ingresada con fecha 24 de septiembre de 2013, para el producto farmacéutico LEVOTIROXINA SÓDICA COMPRIMIDOS 100 mcg, registro sanitario N° F-13905/09, mediante la cual se solicita la aprobación de resultados de estudio de bioequivalencia para demostrar equivalencia terapéutica,
- la resolución exenta del Instituto de Salud Pública N°2219, de fecha 12 de julio de 2013, que abrió término probatorio y fijó punto de prueba, y la respuesta evaluada como conforme con observaciones,
- los informes técnicos del Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia ITEC N°169-13, de fecha 28 de octubre de 2013, e IVPP N°189-2013, de fecha 04 de septiembre de 2013; y

TENIENDO PRESENTE

- El decreto exento N° 27/12 del Ministerio de Salud, que aprueba la Norma Técnica N° 131 denominada "Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile",
- el decreto exento N° 500/12 del Ministerio de Salud y sus modificaciones, que aprueba la Norma Técnica N° 136 denominada "Norma que determina los principios activos contenidos en productos farmacéuticos que deben demostrar su equivalencia terapéutica y lista de productos farmacéuticos que sirven de referencia de los mismos",
- la resolución exenta del Instituto N° 4886/08, que aprueba la guía técnica G-BIOF 01, para estudios de biodisponibilidad comparativa con el producto de referencia para establecer equivalencia terapéutica,
- las disposiciones del artículo 94 del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el decreto supremo N° 03 de 2010 del Ministerio de Salud y de los artículos 59 letra b) y 61 letra b), del DFL N° 1 de 2005,



- lo dispuesto en el artículo tercero del Decreto Supremo Núm. 13, de fecha 2 de abril de 2012, del Ministerio de Salud, que establece un plazo de tres meses para remplazar la rotulación de los productos que han demostrado equivalencia terapéutica,
- la resolución exenta del Instituto N° 1008/12, que renueva el reconocimiento al centro de estudios de bioequivalencia Domínguez Laboratorios, Argentina para la realización de estudios de bioequivalencia, dicto la siguiente:

RESOLUCION

PRIMERO: APRUÉBASE el informe final de resultados de estudio de bioequivalencia del producto farmacéutico **LEVOTIROXINA SÓDICA COMPRIMIDOS 100 mcg**, registro sanitario N° F-13905/09, de Laboratorios Andrómaco S.A.

SEGUNDO: ESTABLÉCESE que los resultados aprobados son válidos sólo para la fórmula cuali cuantitativa autorizada por resolución exenta N° 1844, de fecha 08 de marzo de 2006; fabricado por Laboratorios Andrómaco S.A. ubicado en Avda. Quilín N° 5273, Peñalolén, Santiago.

TERCERO: OTÓRGASE la condición de equivalente terapéutico.

CUARTO: ESTABLÉCESE que el titular del registro deberá presentar a este instituto la validación para el escalamiento a 300.000 comprimidos, y la validación concurrente de los lotes comerciales definitivos, durante el primer año contado a partir de la fecha de la presente Resolución, acompañado de copia de la Resolución de Equivalente Terapéutico". Se debe adjuntar además la documentación que respalde el escalamiento controlado de acuerdo a las recomendaciones descritas en las guías ICH Q8-Q9 y notificando los cambios de acuerdo con la guía SUPAC IR de 1995.

QUINTO: DÉJASE CONSTANCIA que, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo tercero del Decreto Supremo N° 13/12 del Ministerio de Salud, si el titular desea tomar una medida transitoria, como la implementación de un isologo adhesivo, deberá enviar una muestra del envase secundario al Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia.

SEXTO: DEVUÉLVASE los antecedentes evaluados.

ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE EN PÁGINA WEB INSTITUCIONAL



Guisele Zurich R.

Q.F. GUISELA ZURICH RESZCZYNSKY
JEFA
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:

- Interesado
- Agencia Nacional de Medicamentos
- Subdepartamento Registro y Autorizaciones Sanitarias
- Subdepartamento de Inspecciones
- Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia
- Gestión de clientes (2)
- UGASI
- Comunicaciones ✓



**AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA**

B AAA / PCS
2913/13

APRUEBA RESULTADOS DE ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO RUBIFEN SR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 20 mg, REGISTRO SANITARIO N° F-14593 DE PHARMAVITA S.A.

RESOLUCION EXENTA N° _____/

SANTIAGO, 04.12.2013 004016

VISTOS

- La presentación realizada por PHARMAVITA S.A., ingresada con fecha 31 de mayo de 2013, para el producto farmacéutico RUBIFEN SR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 20 mg, registro sanitario N° F-14593, mediante la cual se solicita la aprobación de resultados de estudio de bioequivalencia para demostrar equivalencia terapéutica,
- los informes técnicos del Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia ITEC N° 202-2013, de fecha 29 de noviembre de 2013, e IVPP N° 154-2013, de fecha 19 de agosto de 2013; y

TENIENDO PRESENTE

- El decreto exento N° 27/12 del Ministerio de Salud, que aprueba la Norma Técnica N° 131 denominada "Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile",
- el decreto exento N° 500/12 del Ministerio de Salud y sus modificaciones, que aprueba la Norma Técnica N° 136 denominada "Norma que determina los principios activos contenidos en productos farmacéuticos que deben demostrar su equivalencia terapéutica y lista de productos farmacéuticos que sirven de referencia de los mismos",
- la resolución exenta del Instituto N° 4886/08, que aprueba la guía técnica G-BIOF 01, para estudios de biodisponibilidad comparativa con el producto de referencia para establecer equivalencia terapéutica,
- las disposiciones del artículo 94 del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el decreto supremo N° 03 de 2010 del Ministerio de Salud y de los artículos 59 letra b) y 61 letra b), del DFL N° 1 de 2005,
- lo dispuesto en el artículo tercero del Decreto Supremo Núm. 13, de fecha 2 de abril de 2012, del Ministerio de Salud, que establece un plazo de tres meses para remplazar la rotulación de los productos que han demostrado equivalencia terapéutica, dicto la siguiente:

RESOLUCION

PRIMERO: APRUÉBASE el informe final de resultados de estudio de bioequivalencia del producto farmacéutico **RUBIFEN SR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 20 mg**, registro sanitario N° F-14593, de Pharmavita S.A.

SEGUNDO: ESTABLÉCESE que los resultados aprobados son válidos sólo para la fórmula cuali-cuantitativa autorizada por resolución N° 1956 del 17/03/2005, para el producto elaborado en Laboratorios Rubió S.A. Barcelona, España.

TERCERO: OTÓRGASE la condición de equivalente terapéutico.

CUARTO: ESTABLÉCESE que el titular de registro deberá presentar a este Instituto las planillas de fabricación de los lotes importados durante el primer año contado a partir de la fecha de la presente resolución, acompañando copia de ésta y una carta con la enumeración de los lotes cuyas planillas se acompañan.

QUINTO: DÉJASE CONSTANCIA que, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo tercero del Decreto Supremo N° 13/12 del Ministerio de Salud, si el titular desea tomar una medida transitoria, como la implementación de un isologo adhesivo, deberá enviar una muestra del envase secundario al Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia.

SEXTO: DEVUÉLVASE los antecedentes evaluados.

ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE EN PÁGINA WEB INSTITUCIONAL



Guisele Zurich R.

Q.F. GUISELA ZURICH RESZCZYNSKY
JEFA
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:

- Interesado
- Agencia Nacional de Medicamentos
- Subdepartamento Registro y Autorizaciones Sanitarias
- Subdepartamento de Inspecciones
- Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia
- Gestión de clientes (2)
- UGASI
- Comunicaciones





SRT/RGP
RF495143

ABRE TÉRMINO PROBATORIO Y FIJA PUNTO DE PRUEBA SOBRE LO QUE RECAERA, RELACIONADO CON SOLICITUD DE APROBACIÓN DE RESULTADO DE ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA PARA ESTABLECER EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO DULOXETINA CÁPSULAS CON GRANULOS CON RECUBRIMIENTO ENTERICO 30 mg, REGISTRO EN TRÁMITE, SOLICITADO POR ASCEND LABORATORIES SPA.

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____/

SANTIAGO,

04.12.2013 004039

VISTO: estos antecedentes; la solicitud de aprobación de resultado de estudio de bioequivalencia para establecer equivalencia terapéutica del producto Duloxetine Cápsulas con gránulos con Recubrimiento Entérico 30 mg, registro sanitario en trámite, presentada por D. Edison Cid, Asesor técnico de Ascend Laboratories SpA., bajo la referencia N° 495143.

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto en el artículo 35 de la ley 19.880, en los artículos 94° y siguientes del Código Sanitario; en el Decreto Supremo N° 3, de 2010, del Ministerio de Salud; en los artículos 59° letra b), 60° y 61° letra b) del Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005; y 4° letra b), 10° letra b) y 52° del Decreto Supremo N° 1.222, de 1996, de la misma Secretaría de Estado; las facultades que me confieren la resoluciones exentas N° 1553, de julio de 2012, de este Instituto de Salud Pública de Chile ;y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, en virtud de la presentación de D. Edison Cid, se solicitó la aprobación de resultado de estudio de bioequivalencia para el producto DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 30 mg, registro sanitario en trámite.

SEGUNDO: Que, del análisis de los documentos acompañados, se constató lo indicado en el punto 1 del anexo que forma parte de esta resolución.

TERCERO: Que, de conformidad a lo antes expuesto, existe un hecho sustancial, pertinente y controvertido que requiere ser acreditado para acceder a su solicitud.

CUARTO: Que, atendido lo antes expuesto, resulta indispensable fijar un término probatorio de 20 días hábiles, de conformidad a lo señalado en los artículos 35 y 36 de la ley 19.880.

QUINTO: Que, lo expuesto, constituye fundamento suficiente para dictar la siguiente:



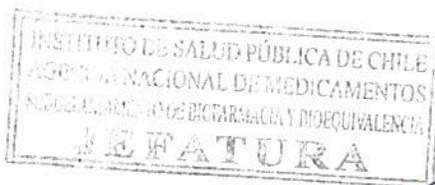
R E S O L U C I Ó N:

1.- ÁBRASE un término probatorio de **veinte días hábiles**, contados desde la notificación de la presente resolución, a fin de que Ascend Laboratories SpA, rinda las pruebas que juzgue pertinentes para acreditar sus alegaciones en relación con los hechos descritos en el punto 2 del anexo que forma parte de esta resolución.

2.- DÉJASE establecido que el plazo concedido lo es en beneficio del requirente, pudiendo por lo tanto ser renunciado por él, total o parcialmente.

3.- NOTIFÍQUESE la presente resolución a la recurrente, sea personalmente por un funcionario del Instituto de Salud Pública de Chile o por carta certificada, en cuyo caso se entenderá notificada al tercer día hábil siguiente contado desde la recepción de la carta certificada por la Oficina de Correos que corresponda.

Anótese y comuníquese.



Q.F. SERGIO MUÑOZ QUEZADA.
JEFE (S) SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTO
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:

- Ascend Laboratories SpA.
- Agencia Nacional de Medicamentos
- Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia
- Gestión Trámites (2)
- Comunicaciones



ANEXO RESOLUCIÓN

1.- DE LOS ANTECEDENTES CONSTATADOS:

De acuerdo a los antecedentes presentados para avalar la validación del proceso productivo, se constató que no se cumple a lo requerido por las siguientes causas:

- a) No informa validación de limpieza de la línea de producción utilizada.
- b) Informa reporte de verificación de la metodología analítica de valoración y disolución en vez de la validación de la metodología analítica.
- c) No presenta calificación IQ, OQ y PQ de los equipos de manufactura y control de calidad para producto en proceso como terminado utilizado durante la validación de proceso.
- d) No presenta calibración de los instrumentos de medición de los equipos de manufactura y control de calidad para producto en proceso como terminado utilizado durante la validación de proceso.
- e) No presenta estatus de mantención de los equipos e instrumentos tanto de manufactura como control de calidad utilizados durante la validación de proceso.
- f) No presenta análisis de riesgo en donde se define las etapas y parámetros críticos.
- g) No indica estatus de calificaciones de los proveedores de materias primas ni presenta caracterización completa del API.
- h) No presenta planillas de mezclado común de los lotes validados.
- i) No presenta certificados de producto terminado de los lotes validados.
- j) No presenta estudio de validación de envasado primario.
- k) No presenta estudio estadístico de acuerdo a la Nota Técnica N° 4 para los parámetros de uniformidad de mezclado, peso promedio, variación de peso individual y uniformidad de dosis.

2.- DE LAS PRUEBAS A RENDIR:

- a) Deberá presentar validación de limpieza de la línea de producción utilizada, esta debe estar efectuada con anterioridad a la validación de proceso.
- b) Deberá presentar validación de las metodologías analíticas para uniformidad de contenido, valoración y disolución, la entrega de una verificación del método analítico no es suficiente para corroborar que la técnica entrega resultados fidedignos.
- c) Deberá informar calificación IQ, OQ y PQ de los equipos utilizados en la manufactura y equipos de control de calidad tanto para el producto en proceso como terminado, el estatus a presentar debe ser al momento de realizar la validación de proceso.
- d) Deberá informar estatus de calibración al momento de realizar la validación de proceso de los instrumentos de medición de los equipos de manufactura y control de calidad tanto para producto en proceso como terminado.
- e) Deberá informar estatus de mantención de los equipos de manufactura y de control de calidad al momento de realizar la validación de proceso.
- f) Deberá presentar análisis de riesgo en donde se definieron las etapas y parámetros críticos del proceso de fabricación.
- g) Deberá informar estatus de calificación de los proveedores de materias primas.
- h) Deberá presentar caracterización completa del API.
- i) Deberá presentar planillas de fabricación de los lotes de mezclado N° 2141092 y N° 2141099.
- j) Deberá presentar certificados de producto terminado de los lotes validados.
- k) Deberá presentar estudio de validación de envasado primario.
- l) Deberá presentar estudio estadístico según la Nota Técnica N° 4 de "Guiamiento en el análisis estadístico de datos obtenidos en la validación de procesos productivos" (http://www.ispch.cl/sites/default/files/Nota%20Tecnica%20N%204_0_0.pdf) para los parámetros de uniformidad de mezclado (para las diferentes etapas), variación de peso individual, peso promedio y uniformidad de dosis.
- m) Deberá realizar estudio estadístico con todos los datos individuales de acuerdo al plan de muestreo estipulado en el protocolo de validación.
- n) Deberá entregar todos los datos individuales de los parámetros evaluados en una tabla Excel trabajable.
- o) Presentar estudio de desviaciones e informe de no conformidades, si corresponde, cuando no se cumpla con los parámetros estadísticos.

SRT/RGP
RF495147

ABRE TÉRMINO PROBATORIO Y FIJA PUNTO DE PRUEBA SOBRE LO QUE RECAERA, RELACIONADO CON SOLICITUD DE APROBACIÓN DE RESULTADO DE ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA PARA ESTABLECER EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO DULOXETINA CÁPSULAS CON GRANULOS CON RECUBRIMIENTO ENTERICO 60 mg, REGISTRO EN TRÁMITE, SOLICITADO POR ASCEND LABORATORIES SPA.

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____/

SANTIAGO, 04.12.2013 004037

VISTO: estos antecedentes; la solicitud de aprobación de resultado de estudio de bioequivalencia para establecer equivalencia terapéutica del producto Duloxetine Cápsulas con gránulos con Recubrimiento Entérico 60 mg, registro sanitario en trámite, presentada por D. Edison Cid, Asesor técnico de Ascend Laboratories SpA., bajo la referencia N° 495147.

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto en el artículo 35 de la ley 19.880, en los artículos 94° y siguientes del Código Sanitario; en el Decreto Supremo N° 3, de 2010, del Ministerio de Salud; en los artículos 59° letra b), 60° y 61° letra b) del Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005; y 4° letra b), 10° letra b) y 52° del Decreto Supremo N° 1.222, de 1996, de la misma Secretaría de Estado; las facultades que me confieren la resoluciones exentas N° 1553, de julio de 2012, de este Instituto de Salud Pública de Chile ;y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, en virtud de la presentación de D. Edison Cid, se solicitó la aprobación de resultado de estudio de bioequivalencia para el producto DULOXETINA CÁPSULAS CON GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 60 mg, registro sanitario en trámite.

SEGUNDO: Que, del análisis de los documentos acompañados, se constató lo indicado en el punto 1 del anexo que forma parte de esta resolución.

TERCERO: Que, de conformidad a lo antes expuesto, existe un hecho sustancial, pertinente y controvertido que requiere ser acreditado para acceder a su solicitud.

CUARTO: Que, atendido lo antes expuesto, resulta indispensable fijar un término probatorio de 20 días hábiles, de conformidad a lo señalado en los artículos 35 y 36 de la ley 19.880.

QUINTO: Que, lo expuesto, constituye fundamento suficiente para dictar la siguiente:

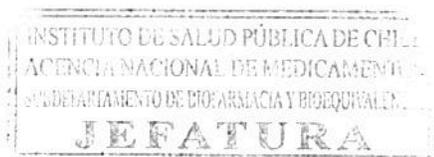
R E S O L U C I Ó N:

1.- ÁBRASE un término probatorio de **veinte días hábiles**, contados desde la notificación de la presente resolución, a fin de que Ascend Laboratories SpA, rinda las pruebas que juzgue pertinentes para acreditar sus alegaciones en relación con los hechos descritos en el punto 2 del anexo que forma parte de esta resolución.

2.- DÉJASE establecido que el plazo concedido lo es en beneficio del requirente, pudiendo por lo tanto ser renunciado por él, total o parcialmente.

3.- NOTIFÍQUESE la presente resolución a la recurrente, sea personalmente por un funcionario del Instituto de Salud Pública de Chile o por carta certificada, en cuyo caso se entenderá notificada al tercer día hábil siguiente contado desde la recepción de la carta certificada por la Oficina de Correos que corresponda.

Anótese y comuníquese.



Q.F. SERGIO MUÑOZ QUEZADA.
JEFE (S) SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTO
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:

- Ascend Laboratories SpA.
- Agencia Nacional de Medicamentos
- Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia
- Gestión Trámites (2) ✓
- Comunicaciones



INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
MINISTRO DE FE
TRANSCRITO FIELMENTE
MINISTRO DE FE

ANEXO RESOLUCIÓN

1.- DE LOS ANTECEDENTES CONSTATADOS:

De acuerdo a los antecedentes presentados para avalar la validación del proceso productivo, se constató que no se cumple a lo requerido por las siguientes causas:

- a) No informa validación de limpieza de la línea de producción utilizada.
- b) Informa reporte de verificación de la metodología analítica de valoración y disolución en vez de la validación de la metodología analítica.
- c) No presenta calificación IQ, OQ y PQ de los equipos de manufactura y control de calidad para producto en proceso como terminado utilizado durante la validación de proceso.
- d) No presenta calibración de los instrumentos de medición de los equipos de manufactura y control de calidad para producto en proceso como terminado utilizado durante la validación de proceso.
- e) No presenta estatus de mantención de los equipos e instrumentos tanto de manufactura como control de calidad utilizados durante la validación de proceso.
- f) No presenta análisis de riesgo en donde se define las etapas y parámetros críticos.
- g) No indica estatus de calificaciones de los proveedores de materias primas ni presenta caracterización completa del API.
- h) No presenta certificados de producto terminado de los lotes validados.
- i) No presenta estudio de validación de envasado primario.
- j) No presenta estudio estadístico de acuerdo a la Nota Técnica N° 4 para los parámetros de uniformidad de mezclado, peso promedio, variación de peso individual y uniformidad de dosis.

2.- DE LAS PRUEBAS A RENDIR:

- a) Deberá presentar validación de limpieza de la línea de producción utilizada, esta debe estar efectuada con anterioridad a la validación de proceso.
- b) Deberá presentar validación de las metodologías analíticas para uniformidad de contenido, valoración y disolución, la entrega de una verificación del método analítico no es suficiente para corroborar que la técnica entrega resultados fidedignos.
- c) Deberá informar calificación IQ, OQ y PQ de los equipos utilizados en la manufactura y equipos de control de calidad tanto para el producto en proceso como terminado, el estatus a presentar debe ser al momento de realizar la validación de proceso.
- d) Deberá informar estatus de calibración al momento de realizar la validación de proceso de los instrumentos de medición de los equipos de manufactura y control de calidad tanto para producto en proceso como terminado.
- e) Deberá informar estatus de mantención de los equipos de manufactura y de control de calidad al momento de realizar la validación de proceso.
- f) Deberá presentar análisis de riesgo en donde se definieron las etapas y parámetros críticos del proceso de fabricación.
- g) Deberá informar estatus de calificación de los proveedores de materias primas.
- h) Deberá presentar caracterización completa del API.
- i) Deberá presentar certificados de producto terminado de los lotes validados.
- j) Deberá presentar estudio de validación de envasado primario.
- k) Deberá presentar estudio estadístico según la Nota Técnica N° 4 de "Guiamiento en el análisis estadístico de datos obtenidos en la validación de procesos productivos" (http://www.ispch.cl/sites/default/files/Nota%20Tecnica%20N%204_0_0.pdf) para los parámetros de uniformidad de mezclado (para las diferentes etapas), variación de peso individual, peso promedio y uniformidad de dosis.
- l) Deberá realizar estudio estadístico con todos los datos individuales de acuerdo al plan de muestreo estipulado en el protocolo de validación.
- m) Deberá entregar todos los datos individuales de los parámetros evaluados en una tabla Excel trabajable.
- n) Presentar estudio de desviaciones e informe de no conformidades, si corresponde, cuando no se cumpla con los parámetros estadísticos.