

SRT/SEV
REF 5027/13

ABRE TÉRMINO PROBATORIO Y FIJA PUNTO DE PRUEBA SOBRE LO QUE RECAERÁ, RELACIONADO CON SOLICITUD DE APROBACIÓN DE RESULTADO DE ESTUDIO PARA ESTABLECER EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO ENALAPRIL MALEATO COMPRIMIDOS 20 mg, REGISTRO SANITARIO N° F-19260, SOLICITADO POR LABORATORIOS OPKO CHILE S.A.

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____/

SANTIAGO, 08.10.2013 003412

VISTO: estos antecedentes; la solicitud de aprobación de resultado de estudio de bioequivalencia para establecer equivalencia terapéutica del producto Enalapril Maleato comprimidos 20 mg, registro sanitario N° F-19260, presentada por D. Paulina Alegría M., Director técnico de Laboratorios Opko Chile S.A., bajo la referencia N° 5027/13.

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. Paulina Alegría M., por la que se solicitó la aprobación de la equivalencia terapéutica del producto Enalapril Maleato comprimidos 20 mg, presentando protocolo e informe de validación del proceso productivo.

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:

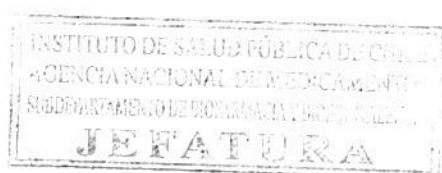
R E S O L U C I Ó N:

1.- ÁBRASE un término probatorio de **veinte días hábiles**, contados desde la notificación de la presente resolución, a fin de que Laboratorios Opko Chile S.A., 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. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTO
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:

- Laboratorios Opko Chile S.A.
- 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) El estudio estadístico está incompleto ya que no se realizó la prueba para demostrar la homocedasticidad de los parámetros críticos en los lotes estudiados.
- b) No presentó análisis de riesgo para la identificación y determinación de los puntos críticos del proceso de producción evaluado.
- c) En el Reporte de Validación, en cuadro de resumen de las especificaciones de los comprimidos para la etapa de compresión se establece valores como criterio de aceptación de 3,0-6,0 kp de dureza para el lote MD415 y 3,0-7,0 kp en el caso de los lotes MD416 y MD417.
- d) En flujograma, resumen del proceso de fabricación y en las indicaciones de modo de fabricación tanto de las planillas de fabricación emitidas como en la planilla maestra se indica un tiempo de mezclado pre-lubricación de 10 minutos, siendo que el tiempo optimo resultante de la validación es 15 minutos.
- e) No da información de calificación de desempeño (PQ) del agitador utilizado para preparar la solución aglutinante.
- f) Se presentó información enmendada en anexo VIII donde se describe la fecha de la última calificación del secador de bandeja (Tray Dryer) de Lista de equipos e instrumentos utilizados.
- g) La Validación de las Metodologías Analíticas para las pruebas de Disolución y Sustancias relacionadas se realizó con fecha posterior a la de los análisis realizados a los lotes de la Validación de procesos de producción (Certificados de Análisis de Producto Terminado).

2.- DE LAS PRUEBAS A RENDIR:

- a) Deberá realizar estudio estadístico de los parámetros uniformidad de mezclado, uniformidad de peso, dureza, uniformidad de dosis y disolución, individualmente para cada lote, según las siguientes indicaciones:
 - Las estadísticas resúmenes de cada lote deben ser reportadas en el siguiente formulario:

	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
n			
Valor mínimo			
Cuartil 1			
Cuartil 2			
Cuartil 3			
Valor máximo			
Promedio			
Desviación estándar (DS)			
Coefficiente de variación (CV)			
IC 95%			
p-value (Test Shapiro-Wilk) Normalidad			
p-value para la diferencia de las medias (test ANOVA a una vía) (one way)			
F calculado			
p-value para la homogeneidad de las varianzas (Test de Barlett)			

- Presentar gráficas de control para cada uno de los lotes, incorporando el valor promedio teórico, Límite de control superior (Promedio + 3DS calculada); Límite de control inferior (Promedio - 3DS calculada).
- Proceda a hacer la misma gráfica de control anterior obviando el efecto lote (reúna todos los datos de los 3 lotes en una sola gráfica), tomando el Límite de control superior (Promedio + 3DS del proceso general); Límite de control inferior (Promedio -3DS del proceso general).

En el caso, si sus resultados no tienen una distribución normal (p-value del test de Shapiro Wilk $<0,1$), proceda a analizar los logaritmos naturales de los parámetros exigidos. Reporte las medias geométricas y sus intervalos de confianza.

- b) Presentar análisis de riesgo para la identificación y determinación de los parámetros críticos del proceso de producción a evaluar.
- c) Presentar desviación y su manejo, mediante corrección de inconsistencias especificaciones descritas en letra c) y letra d) del punto 1.
- d) Presentar calificación de desempeño del agitador utilizado en la etapa de preparación de la solución aglutinante.
- e) Presentar corrección según Buenas Prácticas de Registro Documental, al error de registro de información mencionado en letra f) del punto 1.
- f) Presentar evidencia documentada que compruebe que la metodología analítica utilizada en las pruebas de disolución y determinación de sustancias relacionadas, para los lotes de validación de procesos, fueron las mismas que se validaron con fecha posterior de dichas pruebas.
- g) Enviar los datos obtenidos en archivo trabajable.