



**APRUEBA GUÍA DE MODIFICACIONES AL REGISTRO
SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.**



GABINETE DIRECCIÓN
ASESORÍA JURÍDICA
DPTO. AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
GAR / JRS / JNC / FSN / CSL

RESOLUCIÓN EXENTA N° 01263 09.06.2022

SANTIAGO,

VISTOS: Providencia interna número 1073 de fecha 19 de mayo de 2022 del Jefe de la Unidad de Asesoría Jurídica; guía de modificaciones al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos; y **TENIENDO PRESENTE:** lo dispuesto en la Ley Orgánica Constitucional de Bases Generales de la Administración del Estado; en la Ley Núm. 19.880, que establece bases de los procedimientos administrativos que rigen los actos de los órganos de la Administración del Estado; en los artículos 60 y 61 letra a) del Decreto con Fuerza de Ley Núm. 1, de 2005, del Ministerio de Salud; en el artículo 10 letra a) del Decreto Supremo Núm. 1.222, de 1996, de la misma Secretaría de Estado, que aprueba el Reglamento del Instituto de Salud Pública de Chile; en el Decreto Núm. 51 de 2020, del Ministerio de Salud; Resolución Núm. 7 de 2019, de la Contraloría General de la República; y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, el artículo 59 letra b) del Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, que fija texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley N° 2.763, de 1979 y de las leyes N° 18.933 y N° 18.469, establece que corresponde a este Instituto ejercer las actividades relativas al control de calidad de medicamentos, lo que comprende, entre otras, la función de autorizar y registrar esos productos, de acuerdo con las normas que determine el Ministerio de Salud.

SEGUNDO: Que, en el mismo sentido, el artículo 96 del Código Sanitario dispone que el Instituto de Salud Pública de Chile es la autoridad encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos, de los establecimientos del área y de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones que sobre esta materia se contienen en dicho Código y sus reglamentos, agregando el artículo 97, por su parte, que esta autoridad sanitaria llevará un registro de todos los productos farmacéuticos evaluados favorablemente en cuanto a su eficacia, seguridad y calidad que deben demostrar y garantizar durante el período previsto para su uso.

TERCERO: Que, la normativa sanitaria vigente, en particular, el D.S. N° 3/10, del Ministerio de Salud, que establece el Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, ha dispuesto la posibilidad que los titulares puedan modificar, en lo pertinente, sus registros sanitarios.

CUARTO: Que, en este sentido, resulta necesario estandarizar diversas prestaciones asociadas al registro sanitario, de manera de presentar al usuario, de una manera clara y precisa, los requerimientos de cada una de ellas.

QUINTO: Que, en este sentido, el artículo 17 letra h) de la ley 19.880 dispone: *“Derechos de las personas. Las personas, en sus relaciones con la Administración, tienen derecho a: h) Obtener información acerca de los requisitos jurídicos o técnicos que las disposiciones vigentes impongan a los proyectos, actuaciones o solicitudes que se propongan realizar”*.

En este contexto, corresponde establecer los requisitos específicos para la presentación de diversas prestaciones asociadas al registro sanitario de productos farmacéuticos.

SEXTO: Que, en razón de lo expuesto, y en mérito de lo señalado, dicto la siguiente:

RESOLUCION:

1º **APRUÉBASE** la GUÍA DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, cuyo tenor es el siguiente:

Contenido

1. Introducción	5
1.1 Objetivo	5
2. Glosario.....	5
3. Clasificación de modificaciones.....	6
Modificación de los aspectos legales:	6
Modificación de los aspectos técnicos:	6
Modificación de los aspectos analíticos:	6
Modificación de los aspectos terapéuticos:	6
Modificaciones menores de notificación:	6
Consideraciones especiales	7
Productos biológicos y productos bioequivalentes:.....	7
4. Antecedentes que se deben presentar para una modificación de los aspectos legales al registro sanitario	7
4.1 Transferencia de Registro Sanitario.....	7
4.2 Cambio de razón social.....	8
4.3 Licenciante.....	8
4.4 Régimen.....	8
4.5 Fabricante, exclusivamente empaque secundario	8
4.6 Reacondicionamiento local por única vez.....	9
4.7 Agotar stock.....	9
4.8 Reacondicionamiento local	9
4.9 Tipo de proceso de reacondicionamiento local	9
4.10 Procedencia	9
4.11 Cancelación de fabricante	9
4.12. Laboratorio externo de control de calidad.....	9
4.13 Importador	10
4.14 Distribuidor.....	10
4.15 Cancelación de registro sanitario	10
4.16 Renovación de registro sanitario.....	10
4.17 Publicidad	10
5. Antecedentes que se deben presentar para una modificación de los aspectos técnicos al registro sanitario	10
5.1 Folleto de información al profesional.....	10
5.2 Folleto de información al paciente.....	10
5.3 Cambio de condición de venta	11
5.4 Cambio de denominación.....	11
5.5 Contenido de envase	11
5.6 Incorporación de accesorios.....	11
5.7 Rotulado gráfico	11
6. Antecedentes que se deben presentar para una modificación de los aspectos analítica del registro sanitario	11
6.1 Proceso de fabricación	11
6.2 Fabricante.....	11
6.3 Fórmula.....	12
6.4 Especificaciones de producto terminado	12
6.5 Metodología analítica	12
6.6 Período de eficacia	12
6.7 Tipo de envase.....	12

7. Antecedentes que se deben presentar para una modificación de los aspectos terapéuticos al registro sanitario	12
7.1 Nuevas indicaciones	13
7.2 Grupo etario	13
7.3 Esquema posológico	13
7.4 Vía de administración	13
8. Cambios menores de notificación	13
8.1 Cambio de domicilio de las oficinas comerciales	13
8.2 Cambio de la descripción del domicilio	13
8.3 Cambio en las claves de fabricación	13
9. Procedimientos.....	13
10. Prestaciones ISP.....	15
11. Marco regulatorio y referencias.....	17

1. Introducción

El Instituto de Salud Pública (ISP) en el contexto de una agenda regulatoria, consideró necesario emitir lineamientos para orientar en relación a los antecedentes requeridos para la solicitud de modificaciones al registro sanitario de los productos farmacéuticos, de manera de facilitar su correcta presentación, con información completa y actualizada, que fundamente y respalde la solicitud de acuerdo al tipo de modificación requerida y que aseguren que se sigue manteniendo la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.

Los registros sanitarios de productos farmacéuticos, son susceptibles de ser modificados en algunos de los aspectos legales, técnicos, terapéuticos y/o analíticos, para mantener una mejora continua y la información actualizada de éstos.

Este documento recoge aspectos de la normativa vigente chilena, así como las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y agencias reguladoras internacionales como la Agencia Norteamericana (*U.S. Food & Drug Administration - FDA*), la Agencia Europea (*European Medicines Agency - EMA*) y las recomendaciones armonizadas mundiales (*The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use ICH*).

Además, con la finalidad de orientar a los usuarios, este Instituto ha considerado necesario incorporar a esta guía aquellas prestaciones, que, sin corresponder a modificaciones al registro sanitario, es necesario indicar en qué consisten y los requisitos requeridos para su autorización.

1.1 Objetivo

Este documento tiene como objetivo general, incorporar todas las modificaciones susceptibles de realizar a un registro sanitario y que deben ser presentadas ante el ISP para su autorización, con su clasificación, descripción y requisitos.

Se incorporan, además, aquellas prestaciones otorgadas por el ISP que aun cuando no correspondan a modificaciones del registro sanitario, se describen para mejor resolver su solicitud, tales como renovación, suspensión o cancelación de registro sanitario, publicidad, y aquellas autorizaciones excepcionales, que consisten en agotar stock, y reacondicionamiento local por única vez. El solicitante, se debe hacer responsable de la veracidad de los documentos e información entregada para respaldar la solicitud de registro y sus posteriores modificaciones, conforme a lo dispuesto en el artículo 210° del Código Penal y, además dicha información deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria para su verificación cuando ésta lo requiera.

2. Glosario

Las definiciones que se describen a continuación se aplican a los términos utilizados en este documento, los que son un complemento a las definiciones establecidas en el Decreto Supremo N°3/10:

Atributo de calidad: Una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica.

Atributo de calidad crítico: Una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que se selecciona por su capacidad para indicar la consistencia de la calidad del producto dentro de un límite, rango o distribución apropiado para garantizar la calidad deseada del producto.

Cambio de calidad: En el contexto de este documento, el cambio de calidad se refiere a un cambio en el proceso de fabricación, la composición del producto, las pruebas de control de calidad, los equipos o las instalaciones. También se conoce como "cambio de control y fabricación de productos químicos" en otros documentos.

Cambio de seguridad y eficacia: cambios que tienen un impacto en el uso clínico del producto en relación con la seguridad, eficacia, dosificación y administración, y que requieren datos clínicos o posteriores, estudios de mercado, y en algunos casos estudios pre-clínicos clínicamente relevantes, para apoyar el cambio.

Control en proceso: Verificaciones realizadas durante la fabricación para monitorear o ajustar el proceso para asegurar que el producto intermedio o final cumpla con sus especificaciones. El control

del entorno de producción o el equipo también puede considerarse como parte del control en proceso.

Criterios de aceptación: Criterios, expresados por límites numéricos, rangos u otras medidas, que deben cumplirse para liberar el principio activo, el producto farmacéutico o los materiales en diferentes etapas de su fabricación.

Información técnica: corresponde a folleto de información al profesional, folleto de información al paciente, rótulos de envase primario y secundario.

Ejercicio de comparabilidad: Las actividades incluyendo diseño de estudios, ejecución de éstos y evaluación de datos, realizados en igualdad de condiciones, y de manera paralela, para investigar si un producto previo al cambio y otro posterior a la modificación, son similares.

Estándares/materiales de referencia: Materiales exhaustivamente caracterizados, utilizados como referencias contra los cuales se evalúan lotes de productos. Estos materiales son fundamentales para garantizar la calidad de los productos, así como la consistencia de la producción.

Estrategia de control: Un conjunto de controles planificados, derivados de la comprensión del proceso y del producto, que asegura el rendimiento del proceso y la calidad del producto. Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con principios activos, materiales y componentes del producto farmacéutico, condiciones de funcionamiento de las instalaciones y equipos, controles en proceso, especificaciones del producto terminado y métodos asociados, la frecuencia de monitoreo y control.

Protocolos de comparabilidad: Establecimiento de evaluaciones a ser realizadas y establecimiento de límites aceptados, para demostrar la falta de efectos negativos que puedan alterar la seguridad o eficacia del producto, frente a los cambios específicos realizados al registro sanitario. Estos protocolos son altamente específicos, con un plan bien definido, en relación a futuras implementaciones de cambios en la calidad.

3. Clasificación de modificaciones

Modificación de los aspectos legales: Corresponden a la transferencia de registro sanitario, cambio de razón social de las empresas relacionadas, fabricante referido exclusivamente al acondicionador de empaque secundario, licenciante, régimen, procedente, reacondicionador, agotar stock y reacondicionamiento local por única vez, cancelación de registro y cancelación de fabricante, entre otros.

Modificación de los aspectos técnicos: Corresponden a los folletos de información al profesional, folletos de información al paciente, rotulado gráfico, cambio de condición de venta, cambio de denominación, publicidad, contenido de envase e incorporación de accesorios, entre otros.

Modificación de los aspectos analíticos: Corresponde a aquellas que impactan principalmente en la calidad, tales como cambios en el proceso de fabricación, establecimientos involucrados en el proceso productivo, fórmula, especificaciones, metodología analítica, periodo de eficacia, tipo de envase, entre otros.

Modificación de los aspectos terapéuticos: Corresponden a aquellas que incorporan o modifican indicaciones, grupo etario, esquema posológico y/o vía de administración y por ende, pueden impactar en la seguridad y eficacia del producto, las que serán sometidas a la evaluación técnica pertinente, conforme al procedimiento ordinario de registro sanitario de especialidades farmacéuticas.

Modificaciones menores de notificación: Toda modificación de registro sanitario que no incida en los aspectos técnicos relacionados con la calidad, seguridad y eficacia de las especialidades farmacéuticas, deberá ser notificada por el titular al ISP, quien procederá a su actualización, tales como cambio de domicilio de oficinas comerciales, cambio de descripción del domicilio, entre otras.

Consideraciones especiales

Productos biológicos y productos bioequivalentes: Para los productos biológicos y bioequivalentes o equivalentes terapéuticos (EQT), se debe seguir además las recomendaciones específicas de las guías técnicas respectivas para cada uno de ellos.

4. Antecedentes que se deben presentar para una modificación de los aspectos legales al registro sanitario

Cabe señalar que toda la documentación que se presenta ante el ISP, para respaldar una solicitud de modificación de un producto de importación, debe estar actualizada y ser emitida por la autoridad sanitaria del país de origen, cuando corresponda. Se debe acompañar la traducción bajo la firma del representante legal, profesional asignado al efecto por la empresa o del Director Técnico cuando corresponda, quien se hará responsable de su autenticidad para cumplir con lo establecido en la normativa vigente.

Todos los documentos de procedencia extranjera deberán presentarse apostillados o legalizados, según corresponda y todos los convenios nacionales deberán presentarse autorizados (firma) ante notario.

Los antecedentes podrán ser presentados en formato físico o electrónico, según lo dispuesto por el ISP

Dentro de este ítem se incorporarán aquellas prestaciones que sin corresponder a modificaciones al registro sanitario se consideró necesario incluir para indicar en qué consisten y los requisitos requeridos para su autorización.

4.1 Transferencia de Registro Sanitario

La transferencia corresponde a aquella modificación en que el o los registros sanitarios son traspasados por el titular actual a un nuevo titular, sea persona natural o jurídica.

La solicitud debe ser ingresada por el nuevo titular debiendo adjuntar el formulario de la solicitud y los siguientes antecedentes:

- a) La escritura pública de constitución de sociedad y sus modificaciones, con las correspondientes inscripciones en el registro de comercio y su publicación en el diario oficial, además de la identificación y acreditación de los poderes de él o los representantes legales, certificado de vigencia de la sociedad y certificado de vigencia de poderes u otro documento análogo, de una data no superior a 90 días desde la fecha de emisión. Estos requerimientos son tanto para el antiguo y nuevo titular.
- b) Declaración notarial del actual titular, en la cual indica su consentimiento y que no presenta inconveniente respecto de la transferencia de los registros involucrados.
- c) Consentimiento del licenciante a la transferencia, revocación de licencia al antiguo titular, el poder o licencia otorgado al nuevo titular, en el caso que los registros estén otorgados en uso de licencia, además de presentar el conocimiento del licenciado que acredite su voluntad de transferir o la notificación judicial del término de licencia y además, la aceptación de la transferencia y la solicitud del nuevo apoderado, o
- d) Convenio suscrito entre los involucrados (actual titular, futuro apoderado y/o licenciante), que contemplen los aspectos mencionados en la letra c).
- e) Fotocopias de las resoluciones de inscribirse y sus posteriores modificaciones pertinentes, correspondientes a los productos involucrados en la transferencia.

Cuando se trate de la transferencia de un grupo de productos, éstos se deberán presentar en una misma solicitud, pero todos deben estar autorizados bajo las mismas condiciones de régimen y licenciante, si presentan distintas condiciones, éstos deberán ser presentados en otra solicitud de transferencia.

Todas aquellas modificaciones necesarias de realizar a los registros sanitarios como consecuencia de la transferencia, deben ser solicitadas como trámites independientes.

4.2 Cambio de razón social

Para avalar un cambio de razón social se requiere de un documento legal emitido por la autoridad competente del país de origen, tal como cámara de comercio, conservador de bienes raíces o símil que dé cuenta del cambio de razón social solicitado. El Certificado de Producto Farmacéutico (CPP o CRS) y/o Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), no sirven para avalar el cambio de razón social.

En este punto es dable aclarar que la "fusión por absorción de sociedades", es un acto que conlleva la integración total de la o las sociedades absorbidas en la sociedad absorbente, sin que se produzca la disolución de éstas, produciéndose –en consecuencia– sólo la modificación de su existencia, manteniendo su ser bajo la personalidad jurídica o la existencia legal de la o las compañías absorbentes. Como resultado de lo anterior, frente a esta situación no corresponde iniciar el trámite de "transferencia de registro sanitario", sino que "cambio de razón social", debiendo esta autoridad –en definitiva– proceder a actualizar el nombre y el RUT del titular del registro.

4.3 Licenciante

Para avalar un cambio, incorporación o dejar de actuar en uso de licencia, deberá presentar los documentos que se señalan, según corresponda:

- a) Documento legal o escritura pública emitida por la autoridad competente del país de origen, donde se acredita que el licenciante a incorporar corresponde al propietario de los productos y/o registros sanitarios.
- b) Documento emitido por el actual licenciante en que cede o vende los derechos del registro, dejando de actuar en uso de licencia.
- c) Documento o instrumento público o privado en el que se acredita la adquisición de los derechos sobre el producto por el nuevo licenciante.
- d) Escritura pública o documento legal que acredite la modificación del licenciante.
- e) Acreditación de los poderes de él o los representantes legales, certificado de vigencia de la sociedad y certificado de vigencia de poderes u otro documento análogo, de una data no superior a 90 días desde la fecha de emisión.

4.4 Régimen

Para avalar el cambio de régimen se debe adjuntar, cuando corresponda:

- a) Convenio con un establecimiento sanitario (laboratorio farmacéutico extranjero o nacional) y certificado BPM de la empresa solicitada y/o resolución de funcionamiento de empresa nacional, o en su defecto,
- b) CPP con información de BPM que incluya al fabricante solicitado y la función que realiza.
- c) Transferencia tecnológica y estudio de estabilidad, en el caso que el cambio de régimen involucre un cambio de fabricante de alguna de las etapas del proceso productivo.

Si se trata de un producto semiterminado, el acondicionador debe corresponder exclusivamente a un laboratorio autorizado para realizar esas funciones.

4.5 Fabricante, exclusivamente empaque secundario

Para avalar lo solicitado se debe adjuntar:

- a) Convenio con un establecimiento sanitario (laboratorio de producción extranjero o nacional) y Certificado BPM de la empresa solicitada, o en su defecto,
- b) CPP con información de BPM y declare que la empresa solicitada realiza el empaque secundario.

La documentación presentada debe ser emitida por la autoridad sanitaria correspondiente y el establecimiento sanitario debe estar autorizado para realizar esas funciones.

4.6 Reacondicionamiento local por única vez

Esta prestación corresponde a una solicitud excepcional que se lleva a cabo en productos importados terminados, señalando la presentación, cantidad de producto, su fecha de vencimiento y el número de lotes involucrados.

En la solicitud se debe declarar en qué consistirá el proceso de reacondicionamiento, justificando la causal de la solicitud, además debe acompañar el convenio con el establecimiento sanitario, sea laboratorio de producción o laboratorio acondicionador que esté debidamente habilitado para cumplir esa función.

La transformación de envases de presentaciones venta público o envase clínico en envases de presentación muestra médica, deben ser solicitadas en forma explícita, como reacondicionamiento local por única vez, procedimiento que debe ser solicitado con un plazo mayor a 180 días a su fecha de caducidad o vencimiento.

4.7 Agotar stock

Esta prestación corresponde a una solicitud excepcional, en la que se requiere justificación de la solicitud declarando la causal, indicando la presentación, cantidad, lote y fecha de vencimiento del producto, este procedimiento que debe ser solicitado con un plazo mayor a 180 días de su fecha de caducidad o vencimiento.

4.8 Reacondicionamiento local

Esta prestación corresponde a un cambio o ampliación del establecimiento que realizará el reacondicionamiento local. Este proceso es exclusivamente para productos importados que estando en su envase secundario definitivo, no están listos para su distribución y debe ser considerado como una actividad regular que forma parte del régimen de fabricación del producto, el reacondicionamiento local puede ser realizado por un laboratorio farmacéutico de producción o laboratorio farmacéutico acondicionador, la solicitud debe ser acompañada del respectivo convenio entre las partes.

4.9 Tipo de proceso de reacondicionamiento local

No requiere documentación adicional, solo debe detallar los nuevos tipos de procesos que se requieren incorporar a los previamente autorizados en el registro de producto con régimen de importado terminado con reacondicionamiento local.

La transformación a presentación de muestra médica debe ser solicitada como reacondicionamiento local por única vez.

4.10 Procedencia

Se debe presentar la documentación que acredite lo solicitado, en el sentido de demostrar que la empresa de procedencia cuenta con la autorización sanitaria respectiva, para lo cual, deberá enviar el convenio entre las partes (empresa solicitante + procedencia solicitada) y el certificado de BPM o distribución o almacenamiento, o en su defecto un CPP, que declare la función que realiza la empresa solicitada, emitido por la autoridad sanitaria.

4.11 Cancelación de fabricante

Esta prestación no requiere documentación adicional, solo la solicitud de parte del titular.

4.12. Laboratorio externo de control de calidad

En la solicitud se presenta la validación del proceso productivo, validación de metodología analítica o protocolo de validación con carta Gantt de no más de 6 meses para entrega de antecedentes o adecuación de metodología analítica de acuerdo a farmacopea.

4.13 Importador

La solicitud debe acompañar el convenio con el establecimiento sanitario que llevará a cabo la importación.

4.14 Distribuidor

La solicitud debe acompañar el convenio con el establecimiento sanitario que llevará a cabo la distribución.

4.15 Cancelación de registro sanitario

Esta prestación no requiere documentación adicional, solo la solicitud y una carta firmada de parte del titular, solicitando la cancelación con su respectiva justificación.

4.16 Renovación de registro sanitario

Esta prestación requiere ser presentada previa a la fecha de caducidad del registro sanitario y como documentación adicional, se requiere del Certificado de BPM.

En el caso de los productos importados, deberá acompañar el Certificado de producto farmacéutico o Certificado de registro o Certificado de autorización sanitaria o Certificación oficial recomendada por la Organización Mundial de la Salud, emitido por la autoridad sanitaria del país de procedencia y que acredite que el establecimiento productor y/o almacenador (procedencia), según corresponda, señalando íntegramente su fórmula autorizada y si su expendio está sometido a algún régimen restrictivo o control especial de tipo sanitario, si así fuere.

Para productos cuyos principios activos cuenten con exigencia de bioequivalencia (importado o fabricación local), se debe adjuntar copia de la solicitud de Equivalencia Terapéutica.

4.17 Publicidad

La solicitud de publicidad sometida a evaluación, debe ser presentada sólo por el titular del registro sanitario en forma independiente para cada medio de difusión y para cada registro sanitario, la cual debe dar cumplimiento a lo establecido en el código sanitario y en el D.S. N°3/2010. La publicidad presentada a evaluación, debe corresponder exactamente a la que se exhibirá, para televisión, medios digitales y audiovisuales, debe venir con las imágenes y los cuadros de diálogo correspondientes (*storyboard*).

Solo podrá realizarse publicidad de los productos farmacéuticos que la regulación permita y corresponderá sólo a aquella autorizada previamente por el ISP. Podrá reproducir solamente el contenido exacto, total o parcial, de los folletos de información al paciente y rótulos que hayan sido aprobados en el respectivo registro sanitario.

5. Antecedentes que se deben presentar para una modificación de los aspectos técnicos al registro sanitario

5.1 Folleto de información al profesional

Debe ingresar junto a la solicitud el nuevo folleto de información al profesional. Se requiere demostrar que la información modificada, está debidamente autorizada en el país o en agencias de alta vigilancia sanitaria.

Cuando se trata de una modificación menor dentro del folleto se deben destacar los textos eliminados y/o los incorporados.

Esta prestación no incluye las modificaciones de la indicación, esquema posológico, vía de administración o grupo etario, las cuales deben ser ingresadas como modificaciones terapéuticas.

5.2 Folleto de información al paciente

Debe ingresar junto a la solicitud el nuevo folleto de información al paciente. La información a eliminar o incorporar debe ajustarse o estar previamente autorizada en el folleto de información al profesional.

Cuando se trata de una modificación menor dentro del folleto se deben destacar los textos eliminados y/o los incorporados.

Esta prestación no incluye las modificaciones de la indicación, esquema posológico, vía de administración o grupo etario, las cuales deben ser ingresadas como modificaciones terapéuticas.

5.3 Cambio de condición de venta

Para el cambio de condición de venta de receta médica a venta directa, la solicitud debe presentar todos los antecedentes que permitan dar cabal cumplimiento a toda la normativa específica que rige la materia.

5.4 Cambio de denominación

Debe ingresar en la solicitud la denominación propuesta que debe corresponder a una denominación genérica o a un nombre de fantasía, debiendo dar cumplimiento a las condiciones y limitaciones establecidas en la normativa específica que rige la materia.

5.5 Contenido de envase

El contenido de envase solicitado, no puede exceder el contenido establecido por el ISP, y debe tener directa relación con la indicación, el esquema terapéutico y grupo etario autorizados en el registro sanitario, además de la dosis máxima, el tipo de producto si está sometido a control legal o es de distribución exclusiva en establecimiento médico-asistenciales, entre otros.

5.6 Incorporación de accesorios

En la solicitud se debe detallar la descripción del accesorio a incorporar, el que debe cumplir con la función de facilitar la administración y dosificación del fármaco.

5.7 Rotulado gráfico

En la solicitud se debe señalar lo que se requiere modificar, incorporar o eliminar, lo cual debe estar previamente autorizado por resolución, o en el folleto de información al profesional. Esta prestación no incluye las prestaciones de publicidad o promoción.

6. Antecedentes que se deben presentar para una modificación de los aspectos analíticos del registro sanitario

6.1 Proceso de fabricación

Esta solicitud deberá ser ingresada acompañada del sustento técnico de la modificación y la comparación con el proceso original (antes de la modificación), última resolución de fórmula y de especificaciones de producto terminado autorizadas en el registro sanitario, certificado de análisis del producto terminado modificado, análisis de los riesgos asociados a la modificación, estudio de estabilidad del producto con la modificación de acuerdo a la normativa vigente.

Se puede presentar cualquier otro antecedente técnico que permita respaldar que el desempeño del producto se mantiene inalterado, como por ejemplo para una forma farmacéutica sólida oral se pueden acompañar perfiles de disolución comparativos entre el producto inicial y el producto modificado.

Cuando se trate de modificaciones de un producto EQT respecto de tamaño de lote, cambio en los equipos y cambios en el proceso de producción (etapas del proceso, parámetros de proceso), debe ajustarse a lo señalado en la guía G-MOVAL 01.

6.2 Fabricante

En el ingreso de esta solicitud se debe declarar si se trata de un cambio o ampliación de fabricante (sitio de fabricación: semielaborado, granel, semiterminado, terminado) y se debe adjuntar los antecedentes de la transferencia tecnológica, de acuerdo con la guía técnica respectiva, emitida por este Instituto.

Para el cambio o ampliación de fabricante de principio activo (PA) deberá presentar una carta que indique de forma clara y precisa si se trata de una actualización de este antecedente, o corresponde a un cambio o ampliación del fabricante del PA respecto a lo declarado en el registro, debiendo adjuntar según corresponda:

1. Certificado de control de calidad del nuevo PA,
2. Certificado de producto terminado (PT) fabricado con el nuevo PA,
3. Certificación del cumplimiento de BPM del nuevo fabricante de PA,
4. Análisis de los riesgos asociados al cambio de fabricante de PA,
5. Estudio de estabilidad del PT fabricado con el nuevo PA y
6. Pruebas de desempeño comparativas entre el PT antes y después del cambio.

Para el caso de productos de síntesis química el cambio o ampliación de fabricante de principio activo no involucra la presentación de transferencia tecnológica.

6.3 Fórmula

Cuando se trate de modificación de fórmula para productos de síntesis química, se debe ingresar la solicitud de modificación acompañando la fórmula propuesta con su respectivo fundamento técnico, debe presentar la fórmula vigente autorizada en el registro sanitario, las especificaciones de producto terminado (EPT) en formato editable (Word), el estudio de estabilidad de acuerdo con la normativa vigente cuando el cambio se trate de una modificación mayor.

Los cambios de fórmula solo aplican a los excipientes y no a los principios activos, cambios que, en algunos casos, requerirán la presentación de una nueva solicitud de registro sanitario.

6.4 Especificaciones de producto terminado

Esta solicitud deberá ser ingresada presentando la propuesta de EPT en formato editable (Word) con su respectivo fundamento técnico, debe adjuntar las últimas EPT autorizadas, metodología analítica y la monografía del PT de acuerdo con las farmacopeas vigentes reconocidas, cuando corresponda.

6.5 Metodología analítica

Debe presentarse el fundamento técnico, validación y/o verificación de la metodología, especificaciones de calidad y pureza de materias primas, cuando corresponda.

Si la metodología analítica involucra cambio de EPT, deberá presentar la solicitud de modificación respectiva.

6.6 Período de eficacia

Al ingreso de esta solicitud se debe presentar el fundamento técnico del cambio, adjuntar la resolución que autoriza el periodo de eficacia vigente y el estudio de estabilidad realizado bajo las condiciones propuestas para el cambio. Debe incluir fórmula aprobada, fabricante de los lotes con las fechas de fabricación y descripción del envase evaluado.

6.7 Tipo de envase

Se debe presentar la solicitud con su respectivo fundamento técnico, debe adjuntar la resolución que autorizó el tipo de envase vigente, las EPT en formato editable (Word) y el estudio de estabilidad con el producto contenido en el envase propuesto.

7. Antecedentes que se deben presentar para una modificación de los aspectos terapéuticos al registro sanitario

Junto a la solicitud se deben ingresar los estudios clínicos completos, tabla resumen de los estudios y un resumen clínico del experto, los nuevos folletos de información al profesional, folleto de información al paciente y rotulado, en los casos en que se solicite una nueva vía de administración

y, además, los últimos folletos de información al profesional y al paciente autorizados en el registro sanitario.

7.1 Nuevas indicaciones

Ensayos clínicos de fase II y III:

-Los ensayos clínicos deben estar efectuados en la indicación, forma farmacéutica, potencia y esquema posológico solicitado, para demostrar eficacia y seguridad de uso en la nueva indicación propuesta. La no presentación de algún requisito, debe ser justificada.

7.2 Grupo etario

Ensayos clínicos de fase I, II y III:

-Los ensayos clínicos deben estar efectuados en la indicación, forma farmacéutica, la potencia y grupo etario solicitado, para demostrar eficacia y seguridad de uso en el nuevo grupo etario propuesto. La no presentación de algún requisito, debe ser justificada.

7.3 Esquema posológico

Ensayos clínicos de fase I, II y III:

-Ensayos clínicos deben estar efectuados en la indicación, forma farmacéutica, potencia y esquema posológico solicitado, para demostrar eficacia y seguridad de uso en el nuevo esquema posológico propuesto. La no presentación de algún requisito, debe ser justificada.

7.4 Vía de administración

Ensayos clínicos de fase I, II y III:

- Los estudios farmacocinéticos deben estar efectuados con la forma farmacéutica, potencia y vía de administración que se solicita.

- Los ensayos clínicos deben estar efectuados con la forma farmacéutica, potencia, vía de administración e indicaciones propuestas. La no presentación de algún requisito, debe ser justificada.

8. Cambios menores de notificación

Toda modificación de registro sanitario que no incide en los aspectos técnicos relacionados con la calidad, seguridad y eficacia de las especialidades farmacéuticas, deberá ser notificada por el titular al Instituto de Salud Pública, quien procederá a su actualización.

8.1 Cambio de domicilio de las oficinas comerciales

Debe presentar la declaración ante el Servicio de Impuestos Internos (SII) que acredite este cambio por carta simple.

8.2 Cambio de la descripción del domicilio.

Debe ser acompañado por un certificado emitido por la autoridad correspondiente vinculada a este tipo de cambio. (Municipalidad, Conservador de Bienes Raíces, SII, Cámara de Comercio u otras).

8.3 Cambio en las claves de fabricación

Debe declarar la estructura de la nueva clave, los fabricantes y productos involucrados.

9. Procedimientos

Para cada prestación el ISP ha emitido formularios e instructivos, que incluyen el código, la glosa y el arancel respectivo. Además, se ha puesto a disposición del usuario diferentes vías de comunicación con la agencia reguladora, para otorgar orientación técnica, las que incluyen consultas por OIRS y reuniones técnicas, entre otros.

Para la presentación de modificaciones se cuenta con el sistema GICONA y además con un sistema manual a través de formularios publicados en la página web www.ispch.cl; para los cuales se han implementado instructivos y procedimientos de uso.

10. Prestaciones ISP

CÓDIGO ARANCEL	GLOSA PRESTACIÓN	APARTADO DEL DOCUMENTO
MODIFICACIONES LEGALES		
4111025	CAMBIO DE RÉGIMEN DE PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA (POR PRODUCTO) (TIPO 1)	4.4
4111026	CAMBIO O AMPLIACIÓN DE PROCEDENCIA DE PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA (POR PRODUCTO) (TIPO 2)	4.10
4111030	TRANSFERENCIA DE REGISTRO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA, SUMAR ADEMÁS CODIGO 4111042. (TIPO 1)	4.1
4111042	CADA REGISTRO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA A TRANSFERIR, A MODIFICAR LICENCIANTE O RAZÓN SOCIAL O IMPORTADOR O DISTRIBUIDOR	4.1, 4.2, 4.3, 4.13, 4.14
4111043	RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS (POR PRODUCTO).	4.16
4111061	MODIFICACIÓN DE LICENCIANTE PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS O PESTICIDAS SUMAR ADEMÁS CODIGO 4111042. (TIPO 1)	4.3
4111066	CAMBIO O AMPLIACIÓN DE LABORATORIO EXTERNO DE CONTROL DE CALIDAD PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS O PESTICIDAS. (POR CONVENIO).	4.12
4111067	CAMBIO O AMPLIACIÓN DE IMPORTADOR DE PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA. SUMAR ADEMÁS CÓDIGO 4111042.	4.13
4111071	CANCELACIÓN DE REGISTRO SANITARIO A SOLICITUD DEL TITULAR	4.15
4111074	CAMBIO DE RAZÓN SOCIAL DE EMPRESA RELACIONADA CON PRODUCTOS FARMACÉUTICOS O PESTICIDAS.	4.2
4111078	CAMBIO O AMPLIACIÓN DE DISTRIBUIDOR DE PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA SUMAR ADEMÁS CÓDIGO 4111042.	4.14
4112089	AUTORIZACIÓN EXCEPCIONAL PARA ACONDICIONAR PRODUCTOS (POR PRODUCTOS)	4.6 y 4.7
4112134	CAMBIO O AMPLIACIÓN DEL LABORATORIO ACONDICIONADOR LOCAL DE PRODUCTO FARMACÉUTICO (POR PRODUCTO)	4.5, 4.8 y 4.11
4112135	CAMBIO O AMPLIACIÓN DEL TIPO DE PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO LOCAL DE PRODUCTO FARMACÉUTICO (POR PRODUCTO)	4.9
4112136	MODIFICACIÓN DE REGISTRO SANITARIOS QUE NO INCIDA EN LOS ASPECTOS TÉCNICOS RELACIONADOS CON LA CALIDAD, SEGURIDAD Y EFICACIA DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS (SE COBRA POR SOLICITUD)	8.1, 8.2 y 8.3
MODIFICACIONES TÉCNICAS		
4111005	CAMBIO DE DENOMINACIÓN DE PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA (POR PRODUCTO). TIPO 1	5.4
4111010	MODIFICACIÓN AL ROTULADO GRÁFICO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA (POR PRODUCTO) (TIPO 2)	5.7


4111011	AUTORIZACIÓN O MODIFICACIÓN DE FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE DE PRODUCTO FARMACÉUTICO (POR PRODUCTO) (TIPO 2)	5.2
4111021	AUTORIZACIÓN O MODIFICACIÓN DE ENVASE DE PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA (TIPO, CONTENIDO O INCORPORACIÓN DE ACCESORIO) POR PRODUCTO. (TIPO 1)	5.5 y 5.6
4111022	AUTORIZACIÓN O MODIFICACIÓN DE FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DE PRODUCTO FARMACÉUTICO (POR PRODUCTO) (TIPO 2)	5.1
4111023	AUTORIZACIÓN DE GRABACIONES, PELÍCULAS, SPOTS, TEXTOS U OTRAS FORMA DE PROPAGANDA PARA PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA (POR PRODUCTO, POR ÍTEM) (TIPO 1)	4.17
4111046	CAMBIO DE CONDICIÓN DE VENTA O CATEGORÍA, DE PRODUCTO FARMACEUTICO, COSMETICO O PESTICIDA (POR PRODUCTO) (TIPO 1)	5.3
1000001	EVALUACION DE PUBLICIDAD DE ESTABLECIMIENTOS DE EXPENDIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS	4.17
MODIFICACIONES TERAPÉUTICAS		
4111057	NUEVA INDICACIÓN TERAPÉUTICA, ESQUEMA POSOLÓGICO, O GRUPO ETARIO PARA PRODUCTO FARMACÉUTICO, (POR PRODUCTO)	7.1, 7.2, 7.3 y 7.4
MODIFICACIONES ANALÍTICAS		
4111006	MODIFICACIÓN DE FORMA CUALITATIVA O CUANTITATIVA DE PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA (MANTENIENDO FORMA FARMACÉUTICA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, EN PRINCIPIO ACTIVO SOLO PORCENTAJE DE EXCESO) POR PRODUCTO. (TIPO 2)	6.3
4111009	MODIFICACIÓN DE PERIODO DE EFICACIA DE PRODUCTO FARMACÉUTICO (POR PRODUCTO). TIPO 1	6.6
4111019	MODIFICACION DE METODOLOGIA ANALITICA DE PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA, (POR PRODUCTO) (TIPO 1)	6.5
4111020	MODIFICACIÓN DE ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA (POR PRODUCTO) (TIPO 1)	6.4
4111021	AUTORIZACIÓN O MODIFICACIÓN DEL ENVASE DE PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA (TIPO, CONTENIDO O INCORPORACIÓN DE ACCESORIO) POR PRODUCTO. (TIPO 1)	6.7
4111121	CAMBIO/AMPLIACIÓN DE FABRICANTE (PRINCIPIO ACTIVO, PRODUCTO SEMIELABORADO, GRANEL. SEMITERMINADO, TERMINADO Y SOLVENTE)	6.2
4150071	MODIFICACIÓN DE PROCESO PRODUCTIVO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO	6.1


11. Marco regulatorio y referencias
 - 1.- Decreto con Fuerza de Ley N°725 del Código Sanitario de 1978; Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública; <http://bcn.cl/2sg8h>
 - 2.- Decreto con Fuerza de Ley N°1 que "Determina materias que requieren autorización sanitaria expresa" de 1989; Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública; <http://bcn.cl/2evwa>
 - 3.- Decreto Supremo N°3 de "Reglamento del sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano", del 2010, y sus posteriores modificaciones; Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública; <http://bcn.cl/2j4j1>
 - 4 Decreto Exento N°28, del 2012, que "Aprueba Norma Técnica N°127 de Buenas Prácticas de Manufactura", Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública; relacionada con el Decreto Supremo N°3.
 - 5.- Decreto Exento N°17/19 que modifica Decreto N°27 que aprobó la "Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile", que incorpora el anexo N°5: Guía Técnica G-MOVAL 01: "Guía técnica para la presentación de modificaciones a procesos productivos validados de formas farmacéuticas sólidas post demostración de Equivalencia Terapéutica". <http://bcn.cl/2m4rf>
 - 6.-Resolución Exenta N°01746 que aprueba la "Guía para la transferencia tecnológica de procesos productivos farmacéuticos" del 2021, elaborado por el departamento Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) del Instituto de Salud Pública de Chile. https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/resoluciones/31185_1746-2021.pdf
 - 7.- Resolución Exenta N° 1133 del 16 de julio de 2001 que Aprueba la Norma General Técnica N° 58 sobre criterios para cambiar la condición de venta de un medicamento a directa y sus posteriores modificaciones.
 - 8.- Código Penal de 1874 actualizado por Ley 21.402 el 2021, Artículo 210, del Ministerio de Justicia. <http://bcn.cl/2upuz>
 9. - WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-eighth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 986; <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21464en/s21464en.pdf>, accessed 6 July 2017).
 - 10- Questions and answers on post approval change management protocols. Committee for Medicinal Products for Human Use. London: European Medicines Agency; 2012 (Document EMA/CHMP/CVMP/QWP/586330/2010).
 11. - ICH Q1E guideline. Evaluation of stability data. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2003 <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1E%20Guideline.pdf>
 - 12.- ICH Q8 Pharmaceutical development. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2009. https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf
 - 13.- ICH Q9 guideline on quality risk management; Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2005, <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>

2° **AUTORIZASE** al Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, a efectuar la publicación de la **GUÍA DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**, en los formatos que estime pertinentes, siempre y cuando, su contenido se encuentre en concordancia con el texto indicado en el presente acto administrativo.

3° **DÉJASE sin efecto** cualquier acto administrativo que regule las mismas materias tratadas en este instrumento.

Anótese, comuníquese, publíquese en la página Web Institucional y un extracto en el Diario Oficial. -


OF. HERIBERTO GARCÍA ESCORZA
DIRECTOR (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE


MINISTERIO DE SALUD
DIRECTOR
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Resol A1/Nº404
23/05/2022
ID: 816365


INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
MINISTRO DE SALUD
Transcrito Fielmente
Ministro de Fé

Distribución

- Dirección
- Asesoría Jurídica ✓
- Departamento Agencia Nacional de Medicamentos
- Subdepartamento Autorizaciones y Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos.
- Subdepartamento Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos Bioequivalentes.
- Gestión de Productos y Servicios