

Guía de requisitos para la presentación de los trámites de Modificación a datos de registro de Especialidades Farmacéuticas

1. Objeto

Definir la documentación a presentar en un trámite de Modificación a datos de registro según el tipo de modificación a realizar.

2. Alcance

Todas las Modificaciones a datos de registro de Especialidades Farmacéuticas.

3. Definiciones

Modificación a datos de registro: es toda variación de los datos contenidos en el registro sanitario de una especialidad farmacéutica respecto a los que fueron aprobados luego de la evaluación del dossier presentado en el trámite solicitud de registro o en trámites posteriores.

Si la modificación es de tal magnitud que altera los términos del registro aprobado, no pueden ser consideradas como una mera modificación; en ese caso se deberá presentarse un nuevo registro (ejemplos: cambios cuali o cuantitativos en el principio activo, en la forma farmacéutica, etc.).

4. Requisitos generales para el ingreso del trámite

- Nota del Laboratorio Responsable solicitando la modificación **con la justificación del mismo**.
- FO-13221-003 "Formulario de Solicitud de Modificación a Datos de Registro de Especialidad Farmacéutica" sellado por el Departamento de Tesorería.
- FO-13221-027 "Lista de Verificación para Modificación a Datos de Registro de Especialidad Farmacéutica" con la documentación correspondiente.
- Recibo de pago (5 UR).
- Copia del último Certificado de Producto Farmacéutico emitido por el MSP.
- Anexo técnico indicando los datos del producto (fórmula cuali-cuantitativa, presentaciones, material de envase, período de vida útil, condiciones de almacenamiento).
- Declaración de N° de lote y fecha de vencimiento del último lote elaborado o importado, fecha de elaboración o importación, certificados de análisis.
- En el caso de medicamentos biotecnológicos se deberá informar cómo fue clasificada la modificación en país de origen. Adjuntar el informe de evaluación completo y aprobación correspondiente de la autoridad sanitaria de origen (de acuerdo a la clasificación).

5. Requisitos específicos según el tipo de modificación

5.1 MODIFICACIÓN DEL TITULAR DEL REGISTRO EN ORIGEN PARA PRODUCTOS IMPORTADOS

- ✓ Resolución ministerial autorizando al laboratorio solicitante como representante del nuevo titular en origen (Holder).
- ✓ Certificado de Producto Farmacéutico (CPP) de origen, legalizado o apostillado, que contemple la modificación.
- ✓ Rotulado impreso a color con la información del laboratorio titular actualizada.
- ✓ Declaración de procedencias actualizada, ajustándose al punto 5.2.
- ✓ PGR en caso que corresponda (medicamentos biotecnológicos, medicamentos con farmacovigilancia adicional).

5.2 MODIFICACIÓN O AGREGADO DE PROCEDENCIA PARA PRODUCTOS IMPORTADOS

- ✓ Resolución ministerial de representación que incluya la empresa solicitada como procedencia.

5.3 CAMBIO DE REPRESENTANTE PARA PRODUCTOS IMPORTADOS:

- ✓ Resolución ministerial otorgando al laboratorio solicitante la representación del laboratorio titular en origen.
- ✓ Rotulado impreso a color con la información del laboratorio solicitante actualizada.
- ✓ Declaración del último lote importado por el representante anterior y declaración de transferencia de stock en caso que corresponda, incluyendo como incorporará los nuevos datos al rotulado.
- ✓ Declaración del lugar de análisis y resolución ministerial de tercerización si corresponde.
- ✓ Modelo de certificado de análisis local emitido por el nuevo laboratorio representante.
- ✓ Actualización de PGR en caso que corresponda (medicamentos biotecnológicos, medicamentos con farmacovigilancia adicional).

5.4 MODIFICACIÓN DE LA CONDICIÓN DE IMPORTACIÓN: de IMPORTADO TERMINADO a IMPORTADO A GRANEL

- ✓ Declaración del laboratorio titular legalizada o apostillada autorizando que el acondicionamiento se realice en el sitio declarado por el laboratorio solicitante (representante).
- ✓ Manejo del granel (acondicionamiento, almacenamiento, condiciones de transporte).
- ✓ Rotulado impreso a color actualizado donde figure que el producto es acondicionado localmente.
- ✓ Si alguno de los procesos de acondicionamiento es realizado por un tercerista, se debe presentar la resolución ministerial correspondiente donde se autoriza dicha tercerización y el certificado de habilitación y/o certificado de cumplimiento de GMP del laboratorio tercerista.

En caso de ser importado a granel para su acondicionamiento primario local:

- ✓ En caso que permanezca como granel por un período mayor a 1 mes, se deberán aportar estudios de estabilidad del granel.
- ✓ Especificaciones del material de envase primario.

5.5 MODIFICACIÓN DEL TITULAR DEL REGISTRO (TRANSFERENCIA DE REGISTRO) PARA PRODUCTOS NACIONALES

- ✓ Resolución ministerial autorizando la transferencia del registro.
- ✓ Resolución ministerial autorizando contrato de tercerización de fabricación y/o acondicionamiento en caso que corresponda.
- ✓ En caso de cambio del lugar de fabricación, corresponde además 5.6.2
- ✓ Rotulado impreso a color con la información del laboratorio titular actualizada.
- ✓ Declaración del último lote comercializado por el titular anterior y declaración de transferencia de stock en caso que corresponda, incluyendo como incorporará los nuevos datos al rotulado.

5.6 MODIFICACIÓN DEL LUGAR DE FABRICACIÓN

5.6.1 MODIFICACIÓN DEL SITIO DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS IMPORTADOS:

- ✓ CPP de origen legalizado o apostillado, contemplando la modificación.

- ✓ Certificado de cumplimiento de GMP del nuevo fabricante, legalizado o apostillado, emitido por una Autoridad Sanitaria que cumpla con los requisitos establecidos en el art. 4 Decreto 18/020.
- ✓ Orden de producción de un lote elaborado en el nuevo fabricante.
- ✓ Especificaciones del producto terminado.
- ✓ Rotulado impreso a color con la información actualizada.
- ✓ Estudio de Estabilidad (*)

5.6.2 MODIFICACIÓN DEL SITIO DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS NACIONALES:

- ✓ Resolución ministerial autorizando la tercerización en el nuevo fabricante si corresponde.
- ✓ Certificado de habilitación funcional / Certificado de cumplimiento de GMP del nuevo fabricante, para plantas nacionales o Certificado de cumplimiento de GMP del nuevo fabricante emitido por una Autoridad Sanitaria que cumpla con el Artículo 4 del Decreto 18/020 en caso de fabricación por terceros fuera del país.
- ✓ Orden de producción de un lote elaborado en el nuevo fabricante.
- ✓ Especificaciones del producto terminado.
- ✓ Rotulado impreso a color con la información actualizada.
- ✓ Estudio de Estabilidad (*)

(*) REQUISITOS MÍNIMOS DE ESTABILIDAD PARA EL INGRESO DE LOS TRÁMITES 5.6.1 Y 5.6.2:

Igual fórmula con vida útil definitiva:

Se debe adjuntar como mínimo estudio de estabilidad de 1 lote, 3 meses natural y acelerado.

Igual fórmula con vida útil provisoria:

Se debe adjuntar como mínimo estudios de estabilidad de 2 lotes, 3 meses natural y acelerado.

Cambio mayor de excipientes:

Se deben aportar como mínimo estudios de estabilidad natural de 2 lotes a 12 meses y estabilidad acelerada a 6 meses.

5.7 MODIFICACIÓN DEL SITIO DE ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

5.7.1 PRODUCTOS IMPORTADOS:

- ✓ CPP de origen que incluya el sitio de acondicionamiento primario y el certificado de cumplimiento de GMP correspondiente que cumpla con el Artículo 4 del Decreto 18/020.

5.7.2 PRODUCTOS NACIONALES:

- ✓ Certificado de habilitación funcional / Certificado de cumplimiento de GMP del sitio de acondicionamiento y resolución ministerial autorizando la tercerización del acondicionamiento en caso que corresponda.
- ✓ Si la fabricación y el acondicionamiento primario no se realizan en la misma planta, se deberá aportar manejo del granel.

5.8 MODIFICACIÓN DE NOMBRE COMERCIAL

5.8.1 PRODUCTOS IMPORTADOS:

- ✓ CPP actualizado con el nuevo nombre o nota emitida por el titular del registro legalizada/apostillada autorizando el nuevo nombre.
- ✓ Rotulado impreso a color con el nuevo nombre.
- ✓ Modelo de Certificado de liberación local actualizado y firmado por Dirección Técnica.

5.8.2 PRODUCTOS NACIONALES:

- ✓ Rotulado impreso a color con el nuevo nombre.

5.9 MODIFICACIÓN DE PRESENTACIONES

- ✓ Rotulado impreso a color de la nueva presentación.

5.10 MODIFICACIÓN DE LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN EL PROSPECTO

- ✓ Prospecto propuesto con las modificaciones resaltadas.

- ✓ Prospecto propuesto sin control de cambios
- ✓ Referencia a la que se ajusta el prospecto propuesto (según Ordenanza de rotulado 476/2024).

5.11 MODIFICACIÓN DEL ENVASE PRIMARIO (material y/o agregado de nuevo envase)

- ✓ Información técnica sobre el nuevo envase que incluya especificaciones.
- ✓ Se deberá aportar como mínimo estudios de estabilidad natural de 2 lotes a 12 meses, estabilidad acelerada de 1 lote a 3 meses, acondicionados en el nuevo material de envase.
- ✓ En caso que se justifique que la modificación implica una mejora demostrada en el material de envase primario no es requisito que se aporten estudios de estabilidad.

5.12 MODIFICACIÓN DE DISEÑO GRÁFICO DE ROTULADO

- ✓ Rotulado impreso a color actualizado.

5.13 MODIFICACIÓN DEL PERÍODO DE VIDA ÚTIL

- ✓ Para extender el período de vida útil hasta 24 meses, se deberá aportar como mínimo estudios de estabilidad natural de 2 lotes a tiempo completo y compromiso de aportar un tercer lote.
- ✓ Para extender el período de vida útil a 36 meses o más se deberán aportar estudios de estabilidad natural de 3 lotes a tiempo completo.

5.14 MODIFICACIÓN EN LAS CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

- ✓ Estudios de estabilidad natural en las nuevas condiciones como mínimo de 2 lotes a 12 meses y acelerada de 1 lote a 3 meses.
- ✓ Rotulado impreso a color actualizado.

5.15 MODIFICACIÓN DE EXCIPIENTES

5.15.1 CAMBIOS MENORES

Para determinar si una modificación en la composición cuali-cuantitativa de un producto se considera un cambio menor, se tendrá en cuenta la normativa internacional de referencia tal como las Guías SUPAC de FDA, tomándose como cambios menores a los comprendidos en el nivel 1 de dichas guías.

A modo de ejemplo, para una forma farmacéutica sólida de liberación inmediata, se consideran cambios menores los que se encuentren enmarcados en la tabla 1.

Tabla 1

Excipiente		+/- % p/p del total de la fórmula
Diluyente		5 %
Desintegrante	Almidón	3 %
	Otros	1 %
Aglutinante		0.5 %
Lubricante	Estearato de Ca o Mg	0.25 %
	Otro	1 %
Deslizante	Talco	1 %
	Otro	0.1 %
Filmógeno		1 %
Colorante, Saborizante, Edulcorante		Reducción o eliminación
Tinta de impresión		Cambio de un componente x otro aprobado
La sumatoria de las modificaciones no puede superar el 5 %.		

- ✓ Si el producto es importado, se debe aportar CPP de origen, legalizado/apostillado, con fórmula cuali-cuantitativa contemplando el cambio.
- ✓ Orden de producción de un lote elaborado con la nueva fórmula.
- ✓ Nuevas especificaciones de producto terminado, en caso de que corresponda.

5.15.2 CAMBIOS MAYORES

Son todos los cambios que excedan los límites definidos en **5.15.1**.

El agregado o eliminación de un excipiente, cualquiera sea su función o naturaleza será considerado un cambio mayor.

- ✓ Si el producto es importado, CPP de origen, legalizado/apostillado, con fórmula cuali-cuantitativa contemplando el cambio.
- ✓ Orden de producción de un lote elaborado con la nueva fórmula.
- ✓ Nuevas especificaciones de producto terminado, en caso de que corresponda.
- ✓ Monografía de análisis del/de los nuevo/s excipiente/s si corresponde.
- ✓ Estudios de estabilidad como mínimo de: 2 lotes natural a 12 meses, 1 lote acelerada a 3 meses.
- ✓ Rotulado impreso a color actualizado si corresponde.

5.16 MODIFICACIONES EN EL ELABORADOR DE MATERIAS PRIMAS ACTIVAS (PREMEZCLAS, PELLETS, GRANULADOS)

- ✓ Certificado de cumplimiento de GMP del nuevo elaborador que cumpla con Decreto 018/020, legalizado o apostillado.
- ✓ Declaración de la fórmula cuali-cuantitativa de la PREMEZCLA/PELLETS/GRANULADO, emitida por el elaborador, legalizada o apostillada.
- ✓ Certificado de análisis de la materia prima activa de partida.
- ✓ Certificado de análisis de la PREMEZCLA/PELLETS/GRANULADO.
- ✓ Orden de fabricación de la PREMEZCLA/PELLETS/GRANULADO.
- ✓ Estudios de estabilidad natural de al menos un lote fabricado con la PREMEZCLA/PELLETS/GRANULADO del nuevo elaborador.
- ✓ Si además implica cambio de excipientes, requisitos de estabilidad según 5.6.1 o 5.6.2.

5.17 MODIFICACION DEL TAMAÑO DEL LOTE COMERCIAL

Si el aumento de tamaño del lote es menor a 10 veces respecto al lote actual, y el equipamiento usado tiene el mismo diseño y principios operativos se deberá aportar:

- ✓ Orden de producción de 1 lote.

Si el aumento de tamaño del lote es mayor a 10 veces respecto al lote actual, se deberá aportar:

- ✓ Orden de producción de 1 lote.
- ✓ Estudios de estabilidad de un lote elaborado con el nuevo tamaño.

5.18 MODIFICACIÓN O AGREGADO DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN

- ✓ Evidencia de autorización de dicha vía por agencia de referencia (FDA, EMA).
- ✓ Rotulado impreso a color que contemple el cambio.

5.19 MODIFICACIÓN DE LA METODOLOGÍA ANALÍTICA DE PRODUCTO TERMINADO

- ✓ Nueva versión de metodología analítica codificada que incluya historial de cambios.
- ✓ Validación de técnicas analíticas si no están compendiadas en Farmacopeas de referencia según Decreto 018/020.

5.20 MODIFICACIÓN DE LAS ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO

- ✓ Cuadro comparativo de especificaciones anteriores y nuevas.
- ✓ Justificación de las nuevas especificaciones.
- ✓ Modelo de certificado de análisis local actualizado, en caso de productos importados.

5.21 MODIFICACIÓN DEL MODELO DE CERTIFICADO DE ANÁLISIS LOCAL (productos importados)

- ✓ Modelo de certificado de análisis local actualizado, firmado por la Dirección Técnica.
- ✓ Resolución ministerial de autorización del contrato de análisis en laboratorio tercerista si corresponde.

5.22 MODIFICACIÓN DE INCORPORACION DE DISTRIBUIDOR EXCLUSIVO

- ✓ Resolución ministerial autorizando la distribución exclusiva por el nuevo distribuidor.
- ✓ Rotulado impreso a color con la información actualizada.

6. Otras consideraciones

- El Departamento de Medicamentos podrá solicitar información adicional en caso de considerarlo necesario (art. 17 Decreto 18/20).
- En el caso de modificaciones que no estén definidas en el presente documento, quedará a criterio del Departamento de Medicamentos la documentación a ser solicitada.
- En caso de medicamentos con características particulares tales como biológicos, biotecnológicos, fitoterápicos, homeopáticos, radiofármacos, gases medicinales, etc. se tendrá en cuenta la normativa nacional y/o guías de referencia internacionales cuando corresponda.
- En caso de medicamentos a) con principios activos incluidos en el Anexo III del Decreto 12/007, Ordenanza 672/016 y posteriores actualizaciones, b) productos no orales y no parenterales que actúan por absorción sistémica (parches) y c) medicamentos de liberación prolongada, para modificaciones que impliquen cambios en la fórmula cuali-cuantitativa, lugar o proceso de fabricación o cambio de tamaño de lote, se tendrá en cuenta la normativa nacional y guías internacionales (Guías SUPAC de FDA) para definir si corresponde la presentación de estudios de equivalencia biofarmacéutica (in vivo o in vitro).