



GABINETE DIRECTORA
FISCALÍA.
OFICINA ASUNTOS REGULATORIOS.
DEPTO. AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS.
ID N° 1108913



RESOLUCIÓN EXENTA N°

APRUEBA DOCUMENTO TÉCNICO DENOMINADO “ACTUALIZACIÓN DE ROTULADO Y FOLLETOS DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL Y AL PACIENTE DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ANTIMICROBIANOS COMO PARTE DEL PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS (PROA)”, ELABORADO POR EL DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS.

VISTOS estos antecedentes; la Providencia N° 1599 de 10 de junio de 2025 de Fiscalía; el procedimiento de consulta pública realizada entre el 7 de mayo al 7 de junio de 2025; el Memorandum N° 421, de fecha 9 de junio de 2025, del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos; el Memorandum N° 176 de fecha 24 de abril de 2025 de Fiscalía; la Providencia N° 139 de 18 de febrero de 2025 del Jefe de Gabinete de Dirección; el documento denominado “Actualización de rotulado y folletos de Información al profesional y al paciente de productos farmacéuticos antimicrobianos como parte del Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA)”, elaborado por el Grupo de Trabajo de Agenda Regulatoria 2024 del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos.

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 servir de laboratorio nacional y de referencia en los campos de la microbiología, inmunología, bromatología, farmacología, imagenología, radioterapia, bancos de sangre, laboratorio clínico, contaminación ambiental y salud ocupacional y desempeñará las demás funciones que le asigna la presente ley.

El artículo 96 del Código Sanitario, por su parte, establece que *“el Instituto de Salud Pública de Chile será 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 este Código y sus reglamentos”*.

SEGUNDO: Que, en el contexto actual de la farmacología, la resistencia antimicrobiana representa una amenaza grave y creciente para la salud pública, ya que dificulta cada vez más el tratamiento eficaz de las infecciones. Ante esta realidad, es imprescindible fortalecer el uso racional de los productos antimicrobianos.

Para lograrlo, resulta fundamental que los rótulos y los folletos informativos sean mucho más completos y detallados, pues sólo así se garantizará que todos los usuarios comprendan plenamente las indicaciones, advertencias y consecuencias del uso inadecuado de estos medicamentos, contribuyendo eficazmente a evitar el avance de la resistencia y protegiendo la eficacia de los antimicrobianos disponibles.

TERCERO: Que, en este contexto, el Grupo de Trabajo de Agenda Regulatoria de este Instituto ha desarrollado un documento que establece nuevas exigencias regulatorias específicas para los productos farmacéuticos antimicrobianos, con el objetivo



de fortalecer su uso responsable. Asimismo, este documento incorpora y promueve la difusión del Programa de Optimización de los Antimicrobianos (PROA), como una estrategia clave para enfrentar la resistencia antimicrobiana y garantizar la eficacia terapéutica de estos medicamentos en el futuro.

CUARTO: Que, conforme a lo establecido en la Circular N° 1 de 2025, y con el objetivo de promover la participación de la ciudadanía en las regulaciones elaboradas por este Instituto, se realizó un proceso de consulta pública del documento entre el día 7 de mayo y el 7 de junio de 2025 en la página web www.ispch.gob.cl, el cual concluyó sin recibir comentarios ni observaciones, por lo que procede la oficialización del documento mediante el acto administrativo correspondiente, por lo que,

TENIENDO PRESENTE lo dispuesto en la Ley N° 18.575; lo prescrito en la Ley N° 19.880; lo señalado en los artículos 59 letra b), 60 y 61 del D.F.L. N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud; lo prescrito en los artículos 8 y 10 letra a) del Decreto Supremo N° 1222, de 1996, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del Instituto de Salud Pública de Chile; lo previsto en el Código Sanitario; en el Decreto Supremo N° 3 de 2010 del Ministerio de Salud; la Resolución Exenta N° 36, de 2024, de la Contraloría General de la República y las facultades que me confiere el Decreto Exento N° 23, de 2024, del Ministerio de Salud, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

1.- APRUÉBASE el documento técnico denominado "Actualización de rotulado y folletos de Información al profesional y al paciente de productos farmacéuticos antimicrobianos como parte del Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA)", elaborado por el Grupo de Trabajo de Agenda Regulatoria 2024 de este Instituto, cuyo texto íntegro es el siguiente:

**"GRUPO DE TRABAJO AGENDA REGULATORIA 2024. ANAMED ISP:
"ACTUALIZACIÓN DE ROTULADO Y FOLLETOS DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL Y AL PACIENTE DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ANTIMICROBIANOS COMO PARTE DEL PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS (PROA)"**

I.- INTRODUCCIÓN

Un gran número de agentes infecciosos, ya sean bacterias, virus, hongos o parásitos, han desarrollado mecanismos de resistencia a los antimicrobianos; medicamentos utilizados para combatir las infecciones causadas por estos microorganismos, antes eficaces y que ahora han dejado de serlo. Esto supone una creciente amenaza para la salud de las personas, ya que la propagación de agentes con resistencia a múltiples fármacos ha sido extremadamente rápida y con alcance mundial, provocando un aumento en las tasas de morbilidad y mortalidad.

Los efectos dañinos de esta resistencia se manifiestan en todo el planeta. Según un estudio publicado en la revista *The Lancet*, en el año 2019 las infecciones multirresistentes causaron directamente 1,27 millones de muertes y eleva hasta los casi 5 millones los fallecimientos relacionados indirectamente con la resistencia a los antibióticos. Como proyección, se plantea que para el año 2050 la cifra de muertes relacionada con la resistencia podría situarse en torno a los 10 millones de personas. En el año 2015, la Asamblea Mundial de la Salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó un Plan de Acción Mundial para enfrentar la Resistencia a los Antimicrobianos, reconociendo su gran amenaza para la salud pública. Dicho plan se basa en cinco objetivos estratégicos que involucran:



1. Mejorar la concientización y entendimiento de la resistencia a los antimicrobianos a través de una efectiva comunicación, educación y entrenamiento;
2. Fortalecer el conocimiento y evidencia basada en la vigilancia e investigación;
3. Reducir la incidencia de las infecciones mediante medidas efectivas de sanitización, higiene y prevención;
4. Optimizar el uso de medicamentos antimicrobianos en la salud humana y animal;
5. Desarrollar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países para aumentar la inversión en nuevos medicamentos, herramientas de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones.

La OMS ha utilizado el término "*antimicrobial stewardship*", para referirse al conjunto de acciones que promueven el uso responsable de los medicamentos antimicrobianos. Esta definición se puede aplicar tanto a las actividades individuales como a nivel global, y abarca la salud humana, animal y del medio ambiente.

A partir de este término, se plantean los "*Antimicrobial Stewardship Programme*" o "**Programas de Optimización de Antimicrobianos**" (**PROA**), como una estrategia para promover el uso responsable de los medicamentos antiinfecciosos.

Los PROA corresponden a un conjunto de acciones locales coordinadas cuyo objetivo es el uso apropiado de los antimicrobianos en los establecimientos de salud, de modo de ofrecer mejores resultados clínicos, menor riesgo de efectos adversos, una mayor costo-efectividad de las terapias y la reducción o estabilización de los niveles de resistencia a los antimicrobianos.

En el año 2017, el MINSAL lanzó el **Plan Nacional Contra la Resistencia a los Antimicrobianos**, que incluye indicadores a desarrollar en un plazo de 5 años, según los objetivos estratégicos propuestos por la OMS. Recientemente, este plan fue actualizado para el periodo comprendido entre 2022 y 2026.

Dentro de estas iniciativas, es importante destacar la aprobación de los siguientes documentos:

- "Norma General Técnica N°210 para la racionalización del uso de los antimicrobianos en la atención clínica". Año 2020.
- "Orientación Técnica para el uso de antibióticos en infecciones comunitarias de manejo ambulatorio". Año 2021

En ambos documentos se manifiesta la necesidad de contar, de manera obligatoria, con un equipo multidisciplinario que se encargue de la vigilancia, prescripción y uso responsable de los antimicrobianos, estableciendo así los PROA a nivel hospitalario y ambulatorio. Estos equipos, además de capacitar al personal sanitario respecto del uso racional de los antimicrobianos, tienen la función de monitorear los indicadores asociados a resistencia a los antimicrobianos y los reportan al nivel central, para contar con información de la situación del uso de antimicrobianos y el comportamiento de la resistencia a los antimicrobianos en las distintas realidades hospitalarias.

Tomando en cuenta la necesidad de acceso a los antimicrobianos para el tratamiento de infecciones bacterianas y por otros agentes y, al mismo tiempo, la urgencia de resguardar su uso para reducir el potencial desarrollo de resistencia antimicrobiana, el comité de expertos de la OMS estableció una clasificación que divide a los antimicrobianos de la lista de medicamentos esenciales (EML) en tres grupos: Grupo Acceso, Grupo Vigilancia y Grupo Reserva, en inglés **Access, Watch, Reserve: AWaRe**:



- **Grupo Acceso - Access:**

Son antimicrobianos de primera línea para el tratamiento de una amplia gama de infecciones comunes. Su uso no debiera estar restringido para ser indicado por los prescriptores.

- **Grupo Vigilancia - Watch:**

Son antimicrobianos con mayor espectro que el grupo de acceso. Son indicados como antimicrobianos de primera o segunda línea para un número pequeño de infecciones menos comunes o cuando se requiere como alternativa. Si bien su uso no debería estar restringido para ser indicado por los prescriptores, es fundamental que estos medicamentos sean parte de una mayor monitorización.

- **Grupo Reserva - Reserve:**

Son antimicrobianos de uso restringido, utilizado sólo en indicaciones específicas para patologías graves producidas por microorganismos con susceptibilidad conocida o cuando todos los medicamentos de los grupos de acceso y vigilancia hayan fracasado. Este grupo requiere de una vigilancia específica y de estrategias especiales para su prescripción.

En Chile, las acciones locales respecto del PROA usando la clasificación AWaRe ha sido adaptada para los antimicrobianos disponibles en el país. La tabla 1 muestra la clasificación actual.

Tabla 1. Clasificación AWaRe adoptada en Chile "Orientación Técnica para el uso de antibióticos en infecciones comunitarias de manejo ambulatoria". Año 2021



Clasificación AWaRe de los antimicrobianos adaptada para Chile.

ACCESO	VIGILANCIA	RESERVA
AMOXICILINA	QUINOLONAS Y FLUOROQUINOLONAS (EJEMPLO: CIPROFLOXACINO, LEVOFLOXACINO, MOXIFLOXACINO)	CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN
AMOXICILINA + ÁCIDO CLAVULÁNICO ORAL	CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN (EJEMPLO: CEFUROXIMA)	CEFALOSPORINAS DE QUINTA GENERACIÓN
AMPICILINA	CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN (EJEMPLO: CEFOTAXIMA, CEFTAZIDIMA, CEFTRIAXONA, CEFIXIMA, CEFPODOXIMA)	AZTREONAM
PENICILINA SÓDICA	AZITROMICINA	FOSFOMICINA ENDOVENOSA
PENICILINA BENZATINA	CLARITROMICINA	DAPTOMICINA
CLOXACILINA	CLINDAMICINA	OXAZOLIDONA (LINEZOLID)
FLUCLOXACILINA	DOXICICLINA	POLIMIXINAS (COLISTÍN, POLIMIXINA B)
ERITROMICINA	TEICOPLANINA	CARBAPENÉMICOS (IMPIPENEM, MEROPENEM, ERTAPENEM, CILASTATINA)
CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN (CEFZOLINA, CEFRADINA, CEFADROXILO)	OTRAS PENICILINAS CON INHIBIDOR DE BETALACTAMASAS (EJEMPLO: PIPERACILINA/TAZOBACTAM; AMPICILINA/SULBACTAM; AMOXICILINA/SULBACTAM; CEFOPERAZONA/SULBACTAM)	CEFTOLOZANO-TAZOBACTAM
CLORANFENICOL	RIFAMPICINA*	CEFTAZIDIMA - AVIBACTAM
METRONIDAZOL	DAPSONA	ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO ENDOVENOSOS
GENTAMICINA	VANCOMICINA	ANTIFÚNGICOS DE USO SISTÉMICO ENDOVENOSOS
AMIKACINA	ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO ORALES	NUEVOS MEDICAMENTOS QUE SE DESARROLLEN.
NITROFURANTOÍNA	ANTIFÚNGICOS DE USO SISTÉMICO ORALES	
TETRACICLINA	FOSFOMICINA ORAL **	
TRIMETOPRIN	TROMETAMOL ORAL	
SULFAMETOXAZOL		

□

* Sólo en casos especiales autorizados por el Programa de Tuberculosis.

**Debe ser utilizado necesariamente bajo guías clínicas para pacientes que tengan ITU por agentes resistentes a otros antimicrobianos y su consumo debe ser vigilado y auditado, al menos retrospectivamente.

Así, la terminología AWaRe se ha convertido en una herramienta útil para controlar la resistencia a los antimicrobianos a través de la agrupación de los antimicrobianos en categorías de nivel de resistencia.

II.- PRÁCTICA CLÍNICA

El equipo de trabajo regulatorio consideró indispensable realizar una reunión con profesionales vinculados al PROA, para conocer, en la práctica, cómo se ha ido implementando esta exigencia e identificar los aspectos prioritarios que, desde la perspectiva del Instituto de Salud Pública (ISP), deben integrarse en esta guía.

Se convoca a:



- Sociedad Chilena de Infectología (SOCHINF), específicamente el Comité de antimicrobianos y PROA de dicha sociedad.
- Encargadas del Plan Nacional de Resistencia del Ministerio de Salud
- Representantes del comité interno de consumo y resistencia a los antimicrobianos del ISP.

De la discusión surgen los siguientes planteamientos:

- Necesidad de disponer de mayor y mejor información general en el uso de antimicrobianos en los folletos de información al profesional y al paciente, y que incluya menciones al PROA.
- Los manipuladores de medicamentos deben contar con todos los antecedentes necesarios para su adecuada administración; el folleto de información al paciente de los antimicrobianos debería ser tan completo como el folleto de información al profesional, ya que este es el documento del cual disponen.
- La ausencia o desactualización de la información de estabilidad en uso de los medicamentos antimicrobianos hace necesario asegurar la inclusión en rótulos y/o folletos, de los períodos de eficacia otorgados para la estabilidad en uso del producto reconstituido/diluido.
- Se hace necesario que aquellos productos de uso inmediato, una vez abierto y usado, señalen claramente "Este producto es de uso inmediato, desechar una vez abierto y usado".
- La necesidad de contar con información oficial sobre los medicamentos antimicrobianos y PROA en la página web del ISP.

III.- MARCO REGULATORIO

Normativa Nacional

El Código Sanitario establece en su artículo 96 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 el Código y sus reglamentos.

El Decreto Supremo N° 3 de 2010 del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano (D.S. 3/10), especifica que le corresponde al ISP autorizar la instalación y funcionamiento de laboratorios farmacéuticos, autorizar y registrar productos farmacéuticos y otros, controlar las condiciones de importación e internación, exportación, fabricación, distribución, como, asimismo, de la publicidad e información de los mismos productos, así como fiscalizar el cumplimiento de las normas que rigen estas materias.

Entre los requisitos exigidos para toda solicitud de registro sanitario, debe incluirse el proyecto de rotulado gráfico para todas las presentaciones de envase, sea venta al público, clínico y muestra médica; el proyecto de folleto de información al profesional, avalado por la información científica pertinente y los proyectos de folleto de información al paciente, todos estos antecedentes redactados en idioma español.

Registro Sanitario (Resolución y Anexos)



Cuando se aprueba un medicamento, se exige que la resolución que otorga el registro sanitario de una especialidad farmacéutica contenga uno o más anexos timbrados, los cuales forman parte integrante de la resolución y son: el rotulado gráfico autorizado, el folleto de información al paciente, el folleto de información al profesional y las especificaciones de producto terminado. Estos anexos corresponden a los textos oficiales y definitivos que formarán parte del producto en su distribución y venta.

El titular puede solicitar la modificación de un registro sanitario, incluidos los folletos, petición que debe ser aprobada o rechazada por este Instituto. A su vez, si lo considera necesario, el ISP tiene la facultad de modificar los folletos autorizados y/o los rótulos mediante resolución fundada, para que se adopten las medidas que procedan, ya sea al otorgar el registro o de manera posterior a su concesión.

Por otro lado, cuando los folletos incluyan información que no corresponda a la aprobada en el registro, el Instituto podrá tomar las medidas sanitarias que procedan conforme al artículo 178 del Código Sanitario, sin perjuicio de la posibilidad de instruir un sumario sanitario por las infracciones cometidas.

Rotulado Gráfico

De acuerdo a la definición del artículo 5 N° 78 del D.S. 3/10, el rotulado gráfico corresponde a la *“representación gráfica que reproduce el texto oficialmente autorizado en el respectivo registro sanitario, para los diferentes tipos de envases aprobados para el producto, según proceda”*.

Asimismo, en el artículo 74° del D.S. 3/10 se establecen las menciones mínimas que deben contener los envases secundarios, propendiendo a un correcto uso y manipulación, tanto por parte del paciente como del personal encargado de su administración, cuando corresponda. Entre estas menciones, debe incluirse la denominación de la especialidad farmacéutica, forma farmacéutica y concentración/dosis unitaria (N° 1 y 2).

Adicionalmente, en relación a las exigencias de la rotulación, se indica en su numeral 9 que debe contener: *“Fecha de expiración. En el caso de productos de preparación extemporánea, se indicará además el solvente, incluido o recomendado y el período de eficacia una vez reconstituido, si corresponde”*.

Finalmente, la normativa establece que el rotulado gráfico debe incluir cualquier otra indicación que el Instituto considere que deba incorporarse, ya sea al momento de otorgar el registro o con posterioridad, como es el caso de las Resoluciones N° 7512/05, 437/15 y 1260/00, que se citarán a continuación: La Resolución Exenta N° 7512 de fecha 01 septiembre de 2005 expresa que *“Los rótulos de los productos farmacéuticos deberán señalar todos los excipientes que constituyen la formulación”*. Así, se establece específicamente la incorporación en los rótulos correspondientes al envase externo, en los folletos de información al profesional y en los folletos de información al paciente de todos los productos farmacéuticos, la composición cualitativa de los excipientes que forman parte de la formulación, lo que anteriormente no se informaba.

La Resolución Exenta N° 437 de fecha 06 de febrero del año 2015 que *“Establece lineamientos para actualizar registros sanitarios de productos farmacéuticos inyectables”*, mandata a todos los titulares de los registros sanitarios de productos farmacéuticos de uso inyectable fabricados en Chile o importados, determinar la vida útil de dichos productos, reconstituidos o diluidos en los solventes recomendados, indicando las recomendaciones para su realización en detalle.

Además, en dicho texto se establece que la resolución de aprobación del registro contemplará el período de eficacia, según corresponda:

- a.- Del producto terminado.
- b.- Del producto reconstituido.
- c.- Del producto diluido.



d.- Del producto en uso.

Por último, la Resolución Exenta N° 1260, de fecha 22 de febrero de 2000, basándose en el uso racional de medicamentos, en el problema de resistencia a los antimicrobianos y en el respeto a la condición de venta de estos medicamentos instruye que, en todos los rótulos de medicamentos antimicrobianos registrados, incluidos los antibióticos, quinolonas, sulfonamidas, antifúngicos y antivirales, se incorpore la siguiente frase: "EL USO DE ESTE MEDICAMENTO EXIGE DIAGNÓSTICO Y SUPERVISIÓN MÉDICA"

Folleto de Información al Paciente y Profesional

En Chile, los requisitos generales referentes a la información técnica de un producto farmacéutico se encuentran en el folleto de información al profesional y en el folleto de información al paciente.

El primero es la base para informar a los profesionales de la salud sobre el uso seguro y efectivo del medicamento, mientras que el segundo pretende informar a los usuarios, de forma accesible y comprensible, acerca de su uso. Ambos folletos son exigidos al momento de solicitar un registro sanitario y son aprobados mediante resolución del ISP.

El D.S. 3/2010 define al folleto de información al paciente en la letra d) del artículo 200, como el *"documento destinado a informar al paciente sobre una especialidad farmacéutica"*. Agrega que contendrá a lo menos la información referente a la indicación autorizada, advertencias, contraindicaciones, interacciones con otros productos, precauciones y toda otra información que la autoridad sanitaria determine en el registro, que permitan asegurar su correcto uso.

Por otro lado, el folleto de información al profesional se define en la letra c) de la misma disposición como aquel *"documento que contendrá, a lo menos, las características de la especialidad farmacéutica; aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y toxicológicos del mismo; así como las indicaciones, dosificación, grupo etario al cual va dirigido, contraindicaciones, interacciones, precauciones y/o advertencias, reacciones adversas, dentro de las cuales es preciso señalar las que puedan presentarse durante el embarazo, lactancia o en poblaciones especiales; las medidas a tomar en casos de sobredosis, y otros aspectos, determinadas por la autoridad en base a la naturaleza e información científica disponible de un producto farmacéutico, con la finalidad de informar a los profesionales legalmente habilitados para prescribir o dispensar productos farmacéuticos."*

Por su parte, el artículo 209 señala que la información entregada al profesional deberá ser verídica, exacta, íntegra y susceptible de comprobación, debiendo estar de acuerdo al uso terapéutico, propiedades y contenido del folleto de información al profesional, conforme a lo aprobado en el correspondiente registro. Los textos y expresiones gráficas deberán ajustarse al tipo de producto farmacéutico, sin alteraciones, distorsiones o calificativos de cualquiera otra índole y ser exacta, verdadera y susceptible de comprobación.

No podrán usarse incentivos de cualquier índole tales como dinero, bienes, servicios u otros dirigidos a los profesionales responsables de la prescripción o dispensación, así como a las personas encargadas de su expendio, para estimular la prescripción, dispensación o expendio de unos productos o empresas sobre otras.

Calidad Farmacéutica

Considerando que las actividades que desarrolla el PROA se relacionan con la promoción de la selección de un régimen farmacéutico óptimo, incluida la dosificación, duración y vía de administración, y abarca los procesos de prescripción, dispensación, administración y evaluación del uso, de manera de asegurar un acceso sostenible y efectivo a los antimicrobianos, es pilar fundamental contar con medicamentos de calidad para cumplir con este Programa.



La calidad de un medicamento se define como la aptitud del medicamento para el uso para el cual se destina, la que está determinada por su eficacia, seguridad y estabilidad, conforme a las características de identidad, potencia, pureza y otras, conforme al respectivo registro sanitario. Los requerimientos de calidad de las especialidades farmacéuticas serán los establecidos en las especificaciones del producto y los métodos de control que se utilizarán serán los aprobados al otorgarse el registro sanitario o en sus modificaciones posteriores.

Una de las aristas importantes de la calidad, es la estabilidad, definida en el D.S. 03/10 en su artículo 5 N° 30 como la *“capacidad para mantener las propiedades originales dentro de las especificaciones señaladas y autorizadas en la monografía de un principio activo o de un producto farmacéutico terminado, que permite asegurar sus propiedades físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, cuando corresponda, dentro de límites especificados, durante todo su período de eficacia”*.

El sistema de envase en el que está contenido un producto farmacéutico es la primera barrera de calidad, y se refiere al conjunto de componentes de los envases y materiales que contienen y protegen al producto farmacéutico, siendo los encargados de conservar su estabilidad y periodo de vida útil hasta el consumo por parte del usuario.

A saber, el envase primario es definido en el N° 23 del artículo 5 del D.S. 3/2010 como *“aquel que es empleado para contener un producto farmacéutico en su forma farmacéutica definitiva y que se encuentra en contacto directo con ella.”* El secundario, según el N° 24 del mismo artículo es *“aquel que siendo inviolable, permite además contener, proteger y conservar el envase primario”*.

Los sistemas de envases primarios de medicamentos inyectables se pueden clasificar en monodosis y multidosis. Los primeros están diseñados para la administración parenteral en un paciente individual como una inyección/perfusión única. Los segundos, es decir, los envases multidosis, contienen más de una dosis de un medicamento estéril para administración parenteral, condición que debe ir incluida en los rótulos. Para los productos farmacéuticos que necesiten una reconstitución y/o dilución previa al uso, se requiere de estudios adicionales de estabilidad que se conocen como estabilidad en uso, la que se puede entender como el tiempo durante el cual se puede utilizar un producto o un preparado reconstituido/diluido una vez que el recipiente se ha abierto, debiendo cumplir con los requisitos de estabilidad señalados en la normativa y basado también en el Informe N°34 del Comité de Expertos de la OMS *“Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas”* que establece para los productos que se deben diluir o reconstituir antes de administrarlo al paciente deben presentar datos de estabilidad en condiciones de uso para respaldar el tiempo y las condiciones de almacenamiento que se recomiendan para esas formas farmacéuticas.

Por otro lado, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) en su *“Nota para la guía sobre pruebas de estabilidad en uso en medicamentos de uso humano”*, establece cómo deben realizarse las pruebas para asegurar la calidad de un producto multidosis luego que el contenedor haya sido abierto y cerrado repetidamente, enfatizando la determinación de las propiedades físicas, químicas y microbiológicas del producto farmacéutico que son susceptibles a cambios durante el almacenamiento, y agregando algunos ejemplos.

El documento señalado recomienda agregar en el etiquetado del producto un espacio para que el usuario escriba la **fecha de apertura y de caducidad** del producto en uso, lo que se sugiere pueda ser implementado por los titulares de registro sanitario de manera voluntaria.

De manera similar, en nuestro país, el artículo 32° del D.S. 3/10 exige que toda solicitud de registro sanitario debe cumplir con los requisitos generales que acrediten la calidad farmacéutica del producto. Específicamente, en el numeral 7 del mencionado artículo, se establece que el titular debe realizar una proposición del período de eficacia y de las condiciones de almacenamiento y envase, tanto para las especialidades farmacéuticas por separado como para el producto reconstituido y/o diluido si procede,



avalado por los estudios de estabilidad que correspondan, sea a temperatura ambiente o en refrigeración, de acuerdo con las exigencias normativas.

Además, se señala que estos estudios, deben incluir como mínimo: fórmula estudiada, identificación del fabricante y responsable del estudio de estabilidad, condiciones de temperatura, humedad, material de envase y series estudiadas (mínimos 3 series o lotes pilotos), el diseño programado y los procedimientos analíticos utilizados y las especificaciones de producto terminado.

IV.- CONCLUSIONES Y NUEVAS EXIGENCIAS

Acogiendo la recomendación de la OMS para promover el uso responsable de los medicamentos antimicrobianos a través de estrategias locales como los PROA, en Chile todos los productos antimicrobianos, independiente de su clasificación AWaRe, deberán cumplir con las siguientes exigencias e incorporaciones en los rótulos, folletos de información al profesional y folletos de información al paciente según se detalla a continuación:

1.- EXIGENCIAS GENERALES PARA TODOS LOS ANTIMICROBIANOS

- 1.1. Todo producto farmacéutico que contenga en su formulación un principio activo antimicrobiano debe dar estricto cumplimiento a la normativa sanitaria vigente y, especialmente, a lo establecido en las Resoluciones N° 7512/05, 437/15 y 1260/00.
- 1.2. Considerando la necesidad de informar de forma clara y completa a los manipuladores o personal de salud sobre la elección, dosis, vía de administración y duración del tratamiento de antimicrobianos, todo folleto de información al paciente de productos farmacéuticos antimicrobianos deberá contener la totalidad de menciones exigidas en los folletos de información al profesional, es decir, no deben existir diferencias en el contenido de ambos folletos. En el caso de los antimicrobianos ya aprobados, deberán ajustarse a lo aquí establecido dentro del plazo de 2 años a contar de la aprobación de este documento.

2.- EXIGENCIAS PARA LOS FOLLETOS DE TODOS LOS ANTIMICROBIANOS

- 2.1. Los folletos de todos los medicamentos antimicrobianos deben incorporar el siguiente texto:

“Este medicamento corresponde a un antimicrobiano. Para reducir el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos y mantener la efectividad de éste y otros medicamentos antimicrobianos, su uso debe seguir la estrategia PROA (Programa de Optimización de Antimicrobianos). Es importante que el paciente siga las instrucciones relativas a la dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento indicadas por el prescriptor”

“El prescriptor debe analizar junto con el equipo PROA local (establecimiento de salud), la adecuación de la terapia: indicación, dosis, duración, resultado de pruebas diagnósticas y la existencia o ausencia de tratamientos alternativos.”

“No guarde ni reutilice este medicamento. Si una vez finalizado el tratamiento le sobra producto, deséchelo en contenedores habilitados para estos fines”.

Además, cuando corresponda, deberá incorporar de manera detallada el procedimiento de preparación de la reconstitución/dilución incluyendo información de:

 - *Los solventes compatibles*
 - *Las concentraciones a las cuales se debe llegar*
 - *El tipo de material del envase de reconstitución/dilución*
 - *Precauciones con la exposición a la luz*
 - *Tipos de jeringas y agujas a utilizar*
 - *Cualquier otro aspecto que se considere necesario agregar.*



Si para el producto es necesaria una dilución previa a su administración se deberá agregar la siguiente frase: "Para consultas sobre la estabilidad de la dilución, contactar al Químico Farmacéutico"

2.2. Exigencias para los folletos de antimicrobianos que correspondan a antibióticos.

Todos los medicamentos antimicrobianos que correspondan a antibióticos deben incorporar al inicio de sus folletos de información al profesional y folleto de información al paciente el siguiente texto:

"Este medicamento corresponde a un antibiótico. Los antibióticos se utilizan para tratar infecciones bacterianas y no sirven para tratar infecciones virales como la gripe (influenza) o el resfrío"

3.- EXIGENCIAS PARA EL ROTULADO GRÁFICO DE LOS ANTIMICROBIANOS

- 3.1. Para la correcta manipulación y posterior administración parenteral de los antimicrobianos "listos para su administración", se deberá incluir de manera clara y detallada en el rotulado gráfico específicamente en el envase secundario, y en el envase primario solo cuando su tamaño lo permita, lo siguiente:

"Este producto es de uso inmediato, desechar una vez abierto y usado"

- 3.2. Para la correcta manipulación y posterior administración parenteral de los antimicrobianos, que correspondan a productos o preparaciones que requieran de reconstitución y/o dilución previa a su administración, deben incorporar información respecto de los solventes compatibles, la estabilidad de los productos previo a la reconstitución/dilución, la estabilidad una vez reconstituido, a temperatura ambiente y en refrigeración cuando corresponda.

Deberá incluir en el rotulado gráfico del envase secundario y en el envase primario solo cuando su tamaño lo permita, la siguiente frase, según sea el caso:

"El producto reconstituido en condiciones asépticas validadas, con (solvente compatible), es estable durante (tiempo en horas) almacenado a no más de (temperatura evaluada en °C)".

"El producto diluido en condiciones asépticas validadas, en (solvente compatible), es estable durante (tiempo en horas) almacenado a no más de (temperatura evaluada en °C)".

En caso de que el producto tenga autorizada más de una estabilidad en uso, se deberá agregar cada una de ellas con sus condiciones correspondientes.

- 3.3. Para soluciones de gran volumen el rotulado debe ajustarse a lo establecido en el artículo 84 del D.S. 3/10.
- 3.4. Para un correcto y seguro manejo del producto se podrá agregar de manera voluntaria un apartado el cual permita al manipulador del medicamento registrar la fecha y hora en que se realiza la reconstitución/dilución y el solvente que utilizó.

A continuación, se presenta un ejemplo del contenido que debe incluir:



Fecha y hora de reconstitución:	
Solvente utilizado:	
<p>El producto reconstituido es estable en [Solventes evaluados] por [tiempo en horas o días] almacenados a [condiciones evaluadas] <i>Para consultas sobre la estabilidad de la dilución, contactar al Químico Farmacéutico</i></p>	

4.- DIFUSIÓN DE INFORMACIÓN RESPECTO DEL PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS, PROA Y DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS RELACIONADOS.

El Instituto de Salud Pública dispondrá en su página web oficial de un apartado específico que incluya información relacionada al PROA, diseñado para apoyar el Programa y brindar información a los manipuladores de productos antimicrobianos, así como para el público en general, contribuyendo de esta manera al uso racional de medicamentos.”

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que el presente documento entrará en vigor a partir de la fecha de su publicación en el Diario Oficial. Los productos que, a la fecha de publicación de esta resolución, se encuentren en trámite para su incorporación al registro sanitario u otro proceso que implique la aprobación de nuevos folletos o rótulo, así como aquellos que ya hayan sido aprobados, deberán ajustarse a lo dispuesto en el presente documento, dentro del plazo de dos años contado desde dicha publicación.

3.- AUTORIZÁSE al Departamento Agencia Nacional de Medicamentos a distribuir y publicar la presente guía en los formatos y soportes que estime pertinentes, los que se considerarán válidos en tanto reflejen el texto completo de lo aprobado en la presente resolución.

4.- PUBLÍQUESE el texto íntegro en el Diario Oficial y en la página Web institucional www.ispch.cl.

Anótese, comuníquese y publíquese

18/07/2025
 Resol ESV N°646
Distribución:
 - Gabinete Dirección
 - Fiscalía.
 - Depto. Anamed.
 - Oficina de Partes.

