

TERCERA SECCION

SECRETARIA DE SALUD

PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013, Autorización de medicamentos, registro, renovación y modificaciones.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.

MIKEL ANDONI ARRIOLA PEÑALOSA, Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39, de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4, de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3, fracciones XXIV y XXV, 13, apartado A, fracción II, 17 bis, fracciones III, VI, 100, 102, 194, 194 bis, 195, 214, 221, 222, 222 Bis, 257, 258, 259, 260, fracción I, 376, 376 Bis, y 391 Bis, de la Ley General de Salud; 3, fracción XI, 38, fracción II, 40, fracciones I, V, XI y XII, 43, 47 fracción I, 51, 62, de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2, fracciones XIV Bis y XVI, 8, 24, 153, 161, 161 Bis, 165, 167, 169, 173, 174, 175, 177, 179, 186, del Reglamento de Insumos para la Salud; 28, 39 y 403, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, 2o., inciso C fracción X, 36 y 37, del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, 3, fracciones I literal b y II, 10, fracciones IV y VIII, del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, tengo a bien ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación del Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013, Autorización de Medicamentos, Registro, Renovación y Modificaciones.

El presente proyecto se publica a efecto de que los interesados, dentro de los siguientes 60 días naturales, contados a partir de la fecha de su publicación en el Diario Oficial de la Federación, presenten sus comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, ubicado en Oklahoma número 14, planta baja, colonia Nápoles, código postal 03810, México, D.F., teléfono 50-80-52-00, extensión 1333, fax 55-11-14-99, correo electrónico rfs@cofepris.gob.mx.

Durante el plazo mencionado, los documentos que sirvieron de base para la elaboración del proyecto, así como la manifestación del impacto regulatorio (MIR) estarán a disposición del público para su consulta en el domicilio del Comité.

PREFACIO

En la elaboración de esta Norma participaron las siguientes Instituciones y Organismos:

SECRETARIA DE SALUD.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL.

Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

División Institucional de Cuadros Básicos de Insumos para la Salud.

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

Facultad de Química.

INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL.

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA DE LA TRANSFORMACION.

Sector médico.

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACEUTICAS, A.C.

ASOCIACION FARMACEUTICA MEXICANA, A.C.

COLEGIO NACIONAL DE QUIMICOS FARMACEUTICOS BIOLOGOS MEXICO, A.C.

PRODUCCION QUIMICO FARMACEUTICA, A.C.

ASOCIACION MEXICANA DE LABORATORIOS FARMACEUTICOS, A.C.

ASOCIACION MEXICANA DE INDUSTRIAS DE INVESTIGACION FARMACEUTICA, A.C.

ASOCIACION NACIONAL DE FABRICANTES DE MEDICAMENTOS, A.C.

INDICE

0. Introducción.

1. Objetivo y campo de aplicación.
2. Referencias.
3. Definiciones.
4. Símbolos y abreviaturas.
5. Autorización de Medicamentos.
6. Modificaciones a las Condiciones del Registro (MCR).
7. Renovaciones.
8. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.
9. Bibliografía.
10. Observancia.
11. Vigencia.
- 0. Introducción.**

Es de vital importancia contar con una Norma Oficial Mexicana que regule los requisitos técnicos a los que deben sujetarse las personas que comercialicen o distribuyan medicamentos para uso humano con la finalidad de obtener la Autorización de Registro, Renovación y Modificación de dichos medicamentos, por lo que es necesario fortalecer el marco normativo que los regula.

1 Objetivo y campo de aplicación.

1.1 Objetivo.

Esta Norma establece los requisitos mínimos necesarios para la autorización de medicamentos para uso humano, que se importen, distribuyan y/o comercialicen en el territorio nacional. Así como para el reconocimiento de los medicamentos huérfanos.

1.2 Campo de aplicación.

Esta Norma es de observancia obligatoria para los establecimientos que pretendan registrar medicamentos para uso humano en México.

2 Referencias.

Para la correcta aplicación de esta Norma, es necesario consultar las siguientes Normas Oficiales Mexicanas o las que la sustituyan:

2.1 Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998).

2.2 Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.

2.3 Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.

2.4 Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.

2.5 Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

2.6 Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

3 Definiciones.

Para efectos de esta norma se entiende por:

3.1 Aditivo, a toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de alguna de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad.

3.2 Agentes adventicios, a los microorganismos contaminantes de un cultivo celular y/o de los materiales de partida (incluyendo bacterias, hongos, mycoplasma-espiroplasma, mycobacterias, rickettsia, virus, protozoarios, parásitos, priones, agentes de la encefalopatía espongiforme transmisible u otras formas moleculares) que se introducen de manera no intencional dentro del proceso de fabricación y que potencialmente pueden contaminar células procarióticas o eucarióticas usadas en la producción.

3.3 Almacenamiento, a la conservación de insumos, producto a granel y terminado en áreas con condiciones establecidas.

3.4 Alternativas terapéuticas, a aquellas especialidades farmacéuticas que tienen utilidad o eficacia en la misma indicación terapéutica, sin embargo no necesariamente en la misma cantidad y la misma sal o éster.

- 3.5 Banco Celular de Trabajo**, al que se prepara de alícuotas de una suspensión homogénea de células obtenidas de cultivar el Banco Celular Maestro bajo condiciones de cultivo definidas.
- 3.6 Banco Celular Maestro**, a la alícuota de una colección celular que ha sido preparada de las células clonadas seleccionadas bajo condiciones definidas, contenida dentro de múltiples envases y almacenada bajo condiciones específicas.
- 3.7 Biocarga**, al número y tipo de microorganismos en un sistema dado.
- 3.8 Biodisponibilidad**, a la proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.
- 3.9 Bioequivalencia**, a la relación entre dos equivalentes farmacéuticos cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades comparables.
- 3.10 Biofármaco**, a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas y que reúna las condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento biotecnológico.
- 3.11 Bioseguridad**, al conjunto de medidas y acciones orientadas a la protección del personal, comunidad y medio ambiente para el manejo de agentes que representan un riesgo a la salud.
- 3.12 Bioterio**, al conjunto de instalaciones, muebles e inmuebles destinados al alojamiento y manutención de animales de laboratorio durante una o varias de las fases de su ciclo vital; esto es, nacimiento, desarrollo, reproducción y muerte.
- 3.13 Calibración**, a la demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados, en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones apropiado.
- 3.14 Calidad**, a la aptitud de un fármaco o medicamento para su uso previsto. Este término incluye atributos como la identidad, potencia y pureza.
- 3.15 Calificación**, a la realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requerimientos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos.
- 3.16 Cegado**, al desconocimiento de pacientes y/o investigadores de si los sujetos están recibiendo las intervenciones en investigación o las de control (o estándar) en un ensayo clínico.
- 3.17 Certificado de análisis**, al resumen de los resultados obtenidos de las determinaciones efectuadas a muestras de productos, materias primas, materiales o cualquier otro insumo, las referencias de los métodos de análisis o de prueba utilizados y la determinación del cumplimiento a especificaciones previamente establecidas, avalado por la persona autorizada.
- 3.18 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación**, al documento emitido por la Autoridad Sanitaria de un país, posterior a una visita de verificación sanitaria realizada a un establecimiento, para confirmar su estado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación conforme al marco regulatorio sanitario aplicable.
- 3.19 Certificado de Libre Venta**, al documento emitido por la autoridad competente de un país en el cual se avala la comercialización de un medicamento por un laboratorio farmacéutico bajo las condiciones sanitarias autorizadas.
- 3.20 Certificado de Producto Farmacéutico**, al documento que representa el acuerdo formal entre las naciones participantes en la OMS para proporcionar información fidedigna sobre la situación de registro en el país de origen y cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación de los medicamentos que se pretenda exportar.
- 3.21 Comité de Bioseguridad**, al encargado de determinar y normar al interior del establecimiento el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética, con base a las disposiciones jurídicas aplicables.
- 3.22 Comité de ética en Investigación**, al responsable de evaluar y dictaminar los protocolos de investigación en seres humanos, formulando las recomendaciones de carácter ético que correspondan, así como de elaborar lineamientos y guías éticas institucionales para la investigación en salud, debiendo dar seguimiento a sus recomendaciones. Se deben sujetar a la legislación vigente y a los criterios que establezca la Comisión Nacional de Bioética.
- 3.23 Comité de Moléculas Nuevas**, al órgano auxiliar de consulta y opinión previa a las solicitudes de registros de medicamentos y demás insumos para la salud que sean presentados ante la Secretaría y que puedan contener una molécula nueva en términos del Reglamento de Insumos para la Salud y la normatividad aplicable en la materia.

3.24 Componente, a cualquier ingrediente utilizado en la fabricación de un medicamento, incluyendo aquellos que no se encuentren presentes en el producto final.

3.25 Contaminante, a las impurezas indeseables de naturaleza química o microbiológica, o de materia extraña, introducidas a una materia prima, intermedio o fármaco durante la producción, muestreo, empaque o reempaque, almacenamiento o transporte.

3.26 Control de cambios, a la evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto.

3.27 Control en proceso, a las verificaciones realizadas durante la fabricación para el seguimiento, y de ser necesario, ajuste del proceso y/o a la supervisión para asegurar que el intermedio o fármaco cumpla con sus especificaciones.

3.28 Criterios de aceptación, a las especificaciones, estándares o intervalos predefinidos que deben cumplirse bajo condiciones de prueba preestablecidas.

3.29 Cromatograma o espectrograma tipo, a la figura gráfica representativa de la respuesta analítica derivada de la aplicación de la técnica y el método analíticos correspondientes.

3.30 Denominación Común Internacional, al nombre que identifica una sustancia farmacéutica o principio activo farmacéutico mediante un nombre único que es reconocido a nivel mundial y es de dominio público.

3.31 Denominación Distintiva, al nombre que como marca comercial le asigna el laboratorio o fabricante a sus especialidades farmacéuticas con el fin de distinguirlas de otras similares, previa aprobación de la autoridad sanitaria y registro ante las autoridades competentes.

3.32 Denominación Genérica, al nombre del medicamento, determinado a través de un método preestablecido, que identifica al fármaco o sustancia activa reconocido internacionalmente y aceptado por la autoridad sanitaria.

3.33 Desviación o no conformidad, al no cumplimiento de un requisito previamente establecido.

3.34 Dinamización, al procedimiento específico de la Homeopatía que se emplea para la preparación de los fármacos homeopáticos a partir de las tinturas madre, soluciones acuosas o trituraciones. Consiste en diluir en proporciones preestablecidas para cada sustancia, una parte de soluto en otras de solvente y aplicar a esta dilución sucesiones (sacudidas) enérgicas al menos diez veces.

3.35 Disolventes residuales, a los compuestos químicos orgánicos volátiles que permanecen después de la fabricación de fármacos, aditivos o medicamentos.

3.36 Eficacia, al grado en que una intervención o tratamiento origina un resultado esperado en ciertas condiciones, medido en el contexto de un Ensayo Clínico o Preclínico Controlado.

3.37 Envasado, a la secuencia de operaciones por la cual una forma farmacéutica es colocada en su envase primario.

3.38 Envase primario, a los elementos del sistema contenedor-cierre que están en contacto con el fármaco o el medicamento.

3.39 Envase secundario, a los elementos que forman parte del empaque en el cual se comercializa el fármaco o el medicamento y que no están en contacto directo con él.

3.40 Equipo equivalente, a aquel que tiene las mismas características de diseño (subclase) y las mismas características en cuanto al principio de operación (clase).

3.41 Equivalente farmacéutico, a las especialidades farmacéuticas con el mismo fármaco y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que cumple con especificaciones farmacopeicas u otros estándares. Los aditivos pueden ser diferentes que los del medicamento de referencia.

3.42 Especialidad farmacéutica homeopática, a la preparada con fórmula autorizada por la Secretaría de Salud, en establecimientos de la Industria químico-farmacéutica homeopática.

3.43 Especificación, a la descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

3.44 Estabilidad, a la capacidad de un fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas en el envase que lo contiene durante su período de vida útil.

3.45 Estudio de biocomparabilidad, a las pruebas, ensayos y análisis que sean indispensables para demostrar que un medicamento biotecnológico biocomparable tiene las mismas características de calidad, seguridad y eficacia de un medicamento biotecnológico de referencia.

3.46 Estudios clínicos, a las pruebas realizadas en seres humanos para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.

3.47 Estudios preclínicos, a los estudios in vitro o en animales para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del producto y cuyos resultados pudieran ser extrapolados a los humanos.

- 3.48 Estudios de estabilidad**, a las pruebas que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene.
- 3.49 Etiqueta**, a cualquier marbete, rótulo, marca o imagen gráfica que se haya escrito, impreso, estarcido, marcado, marcado en relieve o en hueco-grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible de contener el medicamento incluyendo el envase mismo.
- 3.50 Expediente de fabricación de lote**, al conjunto de documentos que demuestran que un lote de producto fue fabricado y controlado de acuerdo al Documento maestro.
- 3.51 Extracto**, a las preparaciones de consistencia líquida, semisólida o sólida, obtenidas a partir de fármacos de origen vegetal que por lo general se encuentran en un estado seco.
- 3.52 Fabricación**, a las operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de insumos hasta su liberación como producto terminado.
- 3.53 Fármaco**, a toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica, y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna las condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.
- 3.54 Fármaco homeopático**, a la sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad biológica reportada en las materias médicas homeopáticas o en los trabajos científicos nacionales e internacionales y que se identifique, en su caso, por sus propiedades físicas o químicas, que se presente como tintura madre o en dinamización homeopática y que reúna condiciones para ser empleado como ingrediente de un medicamento homeopático.
- 3.55 Fecha de caducidad**, a la que indica el fin del periodo de vida útil del medicamento.
- 3.56 Fecha de reanálisis**, a la fecha límite para utilizar un fármaco o aditivo; para continuar usándolo deberá ser nuevamente muestreado y analizado con la finalidad de confirmar que continúa cumpliendo las especificaciones de calidad establecidas.
- 3.57 Genotoxicidad**, a cualquier modificación que afecta negativamente al material genético independientemente del mecanismo por el cual se induce dicha modificación.
- 3.58 Grado técnico**, a las especificaciones que debe cumplir un componente.
- 3.59 Huella cromatográfica**, al perfil cromatográfico del material vegetal, de la preparación del material vegetal y del medicamento herbolario, que coincide con la sustancia de referencia.
- 3.60 Impurezas del fármaco**, a cualquier sustancia que acompañe al fármaco y que no es la entidad química definida como el fármaco mismo.
- 3.61 Impurezas del medicamento**, a cualquier sustancia presente en el medicamento que no es la entidad química definida como fármaco o como aditivo.
- 3.62 Índice de material vegetal**, a la relación entre la masa de la materia vegetal seca y la masa obtenida después de la extracción.
- 3.63 Instalación**, a las áreas, los equipos y los servicios destinados para realizar una operación o proceso específico.
- 3.64 Inmunogenicidad**, a la capacidad de una sustancia que puede inducir una respuesta inmune.
- 3.65 Insumos**, a todas aquellas materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento y producto que se reciben en una planta.
- 3.66 Justificación**, al informe que contiene los datos técnicos y la evaluación de profesionales expertos que fundamentan las decisiones correspondientes.
- 3.67 Liberación de lote**, al dictamen que indica la disposición del producto a partir de una revisión sistemática para asegurar la calidad desde todos los aspectos, particularmente los de las Buenas Prácticas de Fabricación.
- 3.68 Línea celular**, al tipo de población celular originada por subcultivos consecutivos de una población celular que puede ser almacenada.
- 3.69 Llenado aséptico simulado**, a la operación de llenado utilizando medio de cultivo en lugar de producto, poniéndolo en contacto con las superficies del equipo, sistemas de cierre, ambiente y operaciones del proceso para reproducir las condiciones de operación.
- 3.70 Lote**, a la cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.
- 3.71 Lote de producción**, al lote destinado para comercialización.

3.72 Lote piloto, al lote elaborado por un procedimiento representativo que simule al de producción. En el caso de formas farmacéuticas sólidas deberá corresponder al menos al 10 por ciento del lote de producción ó 100 000 tabletas o cápsulas. En el caso de otras formas farmacéuticas presentar justificación técnica del tamaño del lote piloto.

3.73 Lote escalado, al lote elaborado por un procedimiento igual al de producción, con un tamaño de lote que ocupe la capacidad mínima requerida a los equipos utilizados en la fabricación de un lote de producción.

3.74 Marcador, a los constituyentes o grupos de constituyentes químicamente definidos de un medicamento herbolario que son de interés para fines de control de calidad, independiente de que posea alguna actividad terapéutica. Puede ser activo o analítico.

3.75 Marcador activo, a los que son aceptados como contribuyentes a la actividad terapéutica.

3.76 Marcador analítico, a los que sirven para propósitos analíticos. No son responsables de la Actividad terapéutica.

3.77 Maquila, al proceso o etapa de un proceso involucrado en la fabricación de un medicamento, realizado por un establecimiento diferente del titular del registro sanitario; puede ser nacional, internacional, temporal o permanente.

3.78 Materia médica homeopática, al registro en forma ordenada, de los signos y síntomas manifestados por los experimentadores y clasificados de manera analítica.

3.79 Materia prima, a la sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos.

3.80 Material de referencia certificado, al material en el que los valores de una o más de sus propiedades están certificados por un procedimiento técnicamente validado, bien sea que este acompañado de, o pueda obtenerse, un certificado u otra documentación emitida por un ente certificador.

3.81 Material impreso, a cualquier etiqueta, inserto o material de acondicionamiento presente en el producto final.

3.82 Material vegetal, a las algas, hongos, líquenes, plantas o partes de plantas, cortadas o fragmentadas, secas o frescas.

3.83 Medicamento, a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrientes, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.

3.84 Medicamento biotecnológico, a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas. Los medicamentos biotecnológicos innovadores podrán ser referencia para los medicamentos biotecnológicos no innovadores, a los cuales se les denominará biocomparables. La forma de identificación de estos productos será determinada en las disposiciones reglamentarias.

3.85 Medicamento biotecnológico biocomparable, al medicamento biotecnológico no innovador que demuestre ser biocomparable en términos de seguridad, calidad y eficacia al medicamento biotecnológico de referencia a través de las pruebas que establezca la Ley, el Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables.

3.86 Medicamento biotecnológico innovador, al medicamento biotecnológico que sea el primero en obtener el registro sanitario en México, así reconocido por la Secretaría.

3.87 Medicamento biotecnológico de referencia, al medicamento biotecnológico innovador que se utilice de referencia para el registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables y que sea reconocido como tal por la Secretaría.

3.88 Medicamento genérico, a la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que mediante las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus especificaciones farmacopeicas, perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento de referencia.

3.89 Medicamento Herbolario, a los productos elaborados con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extractos y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica, cuya eficacia terapéutica y seguridad ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional o internacional.

3.90 Medicamento homeopático, a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio y que sea elaborado de acuerdo con los procedimientos de fabricación descritos en la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos, en las de otros países u otras fuentes de información científica nacional e internacional.

3.91 Medicamento huérfano, al medicamento que está destinado a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras, las cuales tienen una prevalencia de no más de 5 personas por cada 10000 habitantes.

3.92 Medicamento de libre venta, a los medicamentos que para adquirirse no requieren receta médica y que pueden expendirse en farmacias y en otros establecimientos comerciales autorizados.

3.93 Medicamento de referencia, al medicamento indicado por la Secretaría como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, que se encuentra disponible comercialmente.

3.94 Medicamento nuevo, al medicamento que no ha sido registrado previamente en el país.

3.95 Medicamento Vitamínico, al producto que en su composición contiene únicamente vitaminas o minerales como mono o polifármacos, solos o en asociación, indicados para prevenir o tratar padecimientos por insuficiencias de los mismos, cuya presentación es en forma farmacéutica.

3.96 Método analítico indicativo de estabilidad, al método analítico cuantitativo para un fármaco o un medicamento, capaz de distinguir cada ingrediente activo de otras sustancias y de sus productos de degradación.

3.97 Modificación Administrativa a las condiciones de registro Sanitario de Medicamento, a la modificación que no implica cambios en los procesos de fabricación, o que no impacta en los rubros de presentaciones, concentraciones, fórmula, sitios de fabricación y/o acondicionamiento, envase primario, indicación terapéutica, contraindicaciones, vida útil, condiciones de almacenaje o cambio de fracción según el artículo 226 de la Ley General de Salud.

3.98 Modificación mayor, a aquella que produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivale al Nivel 3 de la Clasificación de Modificaciones.

3.99 Modificación menor, a aquella que no produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivale al Nivel 1 de la Clasificación de Modificaciones.

3.100 Modificación moderada, a aquella que puede producir un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivale al Nivel 2 de la Clasificación de Modificaciones.

3.101 Molécula nueva, a la sustancia de origen natural o sintético que es el principio activo de un medicamento, no utilizada previamente en el país.

3.102 Número de lote, a la combinación numérica o alfanumérica que identifica específicamente un lote.

3.103 Perfil de impurezas, a la descripción de las impurezas identificadas y no identificadas presentes en el fármaco o en el medicamento.

3.104 Periodo de caducidad, al tiempo durante el cual un medicamento contenido en su envase de comercialización y conservado en las condiciones indicadas en su etiqueta permanece dentro de las especificaciones establecidas.

3.105 Periodo de reanálisis, al tiempo durante el cual un fármaco o aditivo que es conservado en las condiciones indicadas por el fabricante, permanece dentro de las especificaciones de calidad establecidas para su uso.

3.106 Placebo, a la muestra que contiene todos los componentes de un producto a excepción del fármaco.

3.107 Placebo adicionado, a la muestra de un placebo analítico al cual se le adiciona una cantidad conocida del analito.

3.108 Placebo analítico, a la muestra que contiene todos los componentes de un producto a excepción del analito.

3.109 Potencia, a la actividad terapéutica del producto farmacéutico tal como es indicada por pruebas apropiadas de laboratorio o por datos clínicos controlados y desarrollados en forma adecuada.

3.110 Preparaciones de material vegetal, a las que se obtienen al someter el material vegetal a tratamientos tales como extracción, destilación, purificación o concentración. Estas incluyen tinturas, extractos, aceites esenciales, jugos y exudados procesados.

3.111 Procedimiento normalizado de operación o Procedimiento, al documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación e incluye: objetivo, alcance, responsabilidad, desarrollo del proceso y referencias bibliográficas.

3.112 Producción, a las operaciones involucradas en el procesamiento de insumos para transformarlos en un producto a granel.

3.113 Productos de degradación, a los compuestos químicos que se forman por la descomposición química del fármaco, por su interacción con los aditivos en una formulación o por factores externos que afectan su estabilidad.

3.114 Proporción planta-extracto, a la relación entre la cantidad de la sustancia herbaria utilizada en la manufactura de una preparación herbaria y la cantidad de la preparación herbaria obtenida. El número (dado como el rango real) escrito antes de los dos puntos es la cantidad relativa de la sustancia herbaria; el número escrito después de los dos puntos es la cantidad relativa de la preparación herbaria obtenida.

3.115 Protocolo, al plan de trabajo escrito que establece los objetivos, procedimientos, métodos y criterios de aceptación, para realizar un estudio.

3.116 Protocolo Resumido de Fabricación, al documento que resume la información contenida en los registros de producción y de control analítico, de conformidad con las buenas prácticas de fabricación, para asegurar que el lote cumple con las especificaciones autorizadas en el registro sanitario

3.117 Pruebas Toxicológicas, a los ensayos que evalúan las relaciones nocivas entre la cantidad de un medicamento administrado y el efecto tóxico que produce.

3.118 Red o cadena de frío, al conjunto de sistemas logísticos diseñados, que comprenden personal, infraestructura, equipos y procedimientos, para mantener los productos en condiciones específicas de temperatura durante su almacenamiento, transporte y distribución.

3.119 Registros, a la evidencia de las acciones realizadas para demostrar cumplimiento de las instrucciones.

3.120 Rendimiento final, a la cantidad de producto obtenido al final del proceso con respecto a la cantidad planeada.

3.121 Reporte, al documento de la realización de operaciones, proyectos o investigaciones específicas, que incluye resultados, conclusiones y recomendaciones.

3.122 Reproceso, a someter un lote total o parcial, a una etapa previa del proceso validado de fabricación debido a fallas en las especificaciones predeterminadas.

3.123 Retrabajo, a someter un lote total o parcial a una etapa adicional al proceso de producción debido a fallas en las especificaciones predeterminadas.

3.124 Revisión anual de producto, al análisis histórico de la calidad de un producto, el cual toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes en el ámbito químico farmacéutico nacional, los criterios internacionales reconocidos generalmente, así como los lineamientos internos de cada empresa.

3.125 Seguridad, a la valoración del beneficio que produce un medicamento frente a sus posibles riesgos en un momento dado.

3.126 Sistema computarizado/computacional, a cualquier equipo, proceso u operación que tenga acoplada una o más computadoras y un software asociado, o un grupo de componentes de hardware diseñado y ensamblado para realizar un grupo específico de funciones.

3.127 Sistema contenedor cierre, al conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen a la forma farmacéutica. Incluye tanto al envase primario como al secundario, si este último cumple la función de proporcionar protección adicional al producto.

3.128 Sistema vector-hospedero, al elemento genético capaz de introducir ácido desoxirribonucleico y causar su replicación y expresión en una célula hospedera.

3.129 Sitio de fabricación, al área total donde se ubican los servicios, las instalaciones, áreas generales y todos aquellos espacios destinados a una función común, y que componen el total de la operación de un complejo industrial donde se realiza el proceso para obtención de un producto.

3.130 Tintura, a la obtención de un extracto de los principios solubles de materias primas (plantas, partes de las plantas, animales, secreción de organismos animales y sustancias minerales), para lo cual se trata con un menstruo o vehículo que tiene la propiedad de disolverlos.

3.131 Transferencia de tecnología, al procedimiento sistemático que es seguido para pasar el conocimiento y la experiencia durante el desarrollo y/o comercialización a otra unidad responsable y autorizada. La transferencia de tecnología incluye la transferencia de documentación y la capacidad demostrada de la unidad receptora del desempeño efectivo de los elementos críticos de la tecnología transferida hasta la satisfacción de todas las partes y cumplimiento de la normatividad vigente.

3.132 Trazabilidad, a la propiedad del resultado de una medición o del valor de un estándar por la cual ésta puede relacionarse por un material de referencia reconocido a través de una cadena ininterrumpida de comparaciones teniendo todas incertidumbres determinadas. Sus requisitos deben especificarse para un cierto periodo o desde un cierto momento de la partida.

3.133 Trituraciones, a los que se obtienen por divisiones sucesivas de la sustancia base incorporando lactosa como vehículo.

3.134 Vacuna Combinada, consiste de dos o más organismos vivos, inactivados o antígenos purificados combinados ya sea por el fabricante o mezclados inmediatamente antes de su administración.

3.135 Validación de limpieza, a la evidencia documentada de que un procedimiento de limpieza para las áreas y equipos usados en la fabricación de medicamentos reduce a un nivel preestablecido los residuos del agente de limpieza y producto procesado.

3.136 Validación, a la evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, basadas en conocimiento del proceso, sistema o método, para demostrar funcionalidad, consistencia y robustez.

3.137 Virus endógeno, a la entidad viral cuyo genoma es parte de la línea germinal de las especies de origen de la línea celular y que se encuentra ligado covalentemente dentro del genoma del animal a partir del cual la línea parental fue obtenida.

4 Símbolos y abreviaturas.

Cuando en esta Norma se haga referencia a las siguientes abreviaturas, se entenderá:

4.1 °C	Grado Celcius.
4.2 BPF	Buenas Prácticas de Fabricación.
4.3 CAS	Comisión de Autorización Sanitaria.
4.3 CLV	Certificado de Libre Venta.
4.4 COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
4.5 CPF	Certificado de Producto Farmacéutico.
4.6 DCI	Denominación Común Internacional.
4.7 DNA	Acido Desoxirribonucleico.
4.8 FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
4.9 FHEUM	Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos.
4.10 IC	Intervalos de Confianza.
4.11 IMPI	Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.
4.12 IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social.
4.12 IPP	Información para prescribir.
4.13 M.B	Medicamento Biotecnológico.
4.13 M.B.B	Medicamento Biotecnológico Biocomparable.
4.12 OMS	Organización Mundial de la Salud.
4.13 ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores Sociales.
4.13 PNO	Procedimiento Normalizado de Operación.
4.14 RIA	Reglamento de Insumos para la Salud.
4.15 RNA	Acido Ribonucleico.
4.16 UI	Unidades Internacionales.
4.17 Secretaría	Secretaría de Salud.
4.18 CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia.

5. Autorización de Medicamentos.

5.1 Generalidades.

El registro de los medicamentos para uso humano es un proceso obligatorio para obtener la autorización de comercialización en el país. En esta Norma se definen los requisitos técnicos para integrar el Expediente de Registro, las particularidades de cada tipo de expediente de acuerdo a la variedad de productos, la clasificación de las diferentes modalidades de modificación a las condiciones de registro y el proceso administrativo para su resolución.

5.2 Expediente de Registro.

El expediente para autorización es la presentación de información documental a COFEPRIS, que tiene la finalidad de proporcionar información confidencial y detallada acerca de instalaciones, procesos, insumos utilizados en la investigación y fabricación de fármaco (s) y medicamento (s), la cual en su conjunto da la evidencia científica de la calidad, estabilidad, eficacia y seguridad del producto que solicitan para la autorización de un Registro Sanitario. Se encuentra dividido por módulos, con las siguientes características:

5.2.1 Hojas de papel bond sin enmendaduras, tachaduras, ralladuras, manchadas o húmedas.

5.2.2 Tipografía clara y legible en color negro.

5.2.3 Letra Arial entre 10 y 12 puntos.

5.2.4 En caso de presentar documentos que se encuentren escritos con letra de mano, deberán anexar transcripción del documento en letra de molde (impresa).

5.2.5 La documentación debe ser presentada en idioma español.

5.2.6 Para el caso de documentación/información que de origen estén en otro idioma, anexar traducción al español del (os) documento (s).

5.2.7 Los documentos legales emitidos en otro idioma diferente al español deberán ser acompañados de traducción por perito traductor.

5.2.8 Legajos.

5.2.8.1 Legajos de hasta 200 hojas por cada uno.

5.2.8.2 En la carátula de cada legajo se expresa la razón social del establecimiento solicitante, denominación genérica y distintiva.

5.2.8.3 Asignar el número del legajo, bajo el formato: Legajo X de Y.

5.2.8.4 Los legajos se unen utilizando tapas unidas por un sistema de broches o cintas, que permita la libre apertura entre hojas.

5.2.9 La codificación por color será la siguiente:

5.2.9.1 Molécula nueva, Verde oscuro.

5.2.9.2 Medicamento genérico, Rosa.

5.2.9.3 Medicamentos biológicos (hemoderivados/vacunas), Rojo.

5.2.9.4 Modificación técnica, Azul claro.

5.2.9.5 Modificación administrativa, Amarillo.

5.2.9.6 Prórroga, Verde claro.

5.2.9.7 Medicamento Huérfano, Naranja.

5.3 Modalidades de Expedientes.

Dependiendo la modalidad a solicitar autorización de registro sanitario, los expedientes de registro deberán integrarse como se indica a continuación:

5.4 Nuevos Registros/Moléculas Nuevas.

5.4.1 Módulo I. Información administrativa-legal.

5.4.1.1 Formato de solicitud debidamente llenado conforme al ACUERDO por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, los rubros que no le apliquen a la solicitud deben ser cancelados con una línea, firmados por el propietario, representante legal o responsable sanitario,.

5.4.1.2 Pago de derechos. Conforme a la Ley Federal de Derechos.

5.4.1.3. Licencia sanitaria vigente, donde conste las líneas de fabricación y forma farmacéuticas autorizadas y que sean congruentes con el medicamento que solicitan registrar.

5.4.1.4 Contar con líneas de penicilínicos, cefalosporínicos, hormonales, etc. En caso de solicitar este tipo de medicamentos.

5.4.1.5 Aviso de responsable sanitario.

5.4.1.6 Proyectos de etiqueta, instructivos e Información para prescribir amplia y reducida de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente.

5.4.1.7 Certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento legalizado o apostillado en original o copia certificada, traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen y vigente al momento del ingreso de la solicitud de las Autoridades Regulatorias Nacionales reconocidas por COFEPRIS.

5.4.1.8 Certificado de buenas prácticas de fabricación del diluyente legalizado o apostillado, en caso de contenerlo, en original o copia certificada, traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen y vigente al momento del ingreso de la solicitud de las Autoridades Regulatorias Nacionales reconocidas por COFEPRIS.

5.4.1.9 Propuestas de denominación distintiva.

5.4.1.10 Información de la patente del fármaco.

5.4.1.10.1 Documento inscrito ante el IMPI, que compruebe que la patente del medicamento se encuentra vigente o que es el licenciatario de la patente, según lo establece el artículo 167-bis del RIS.

5.4.1.11 Acta generada en la presentación del medicamento ante el Comité de Moléculas Nuevas.

5.4.1.1 Para medicamentos de fabricación extranjera, además de lo anterior:

5.4.1.1.1 Certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco legalizado o apostillado. En original o copia certificada, traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen y vigente al momento del ingreso de la solicitud de las Autoridades Reguladoras Nacionales reconocidas por COFEPRIS.

5.4.1.1.2 Certificado de buenas prácticas de fabricación del fabricante del diluyente legalizado o apostillado, en caso de contenerlo, en original o copia certificada, traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen y vigente al momento del ingreso de la solicitud de las Autoridades Reguladoras Nacionales reconocidas por COFEPRIS.

5.4.1.1.3 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico legalizado o apostillado. En original o copia certificada. Traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen y vigente al momento del ingreso de la solicitud.

5.4.1.1.4 Carta de representación.

5.4.1.1.5 Información de la modalidad de eliminación de requisito de planta en territorio nacional.

5.4.2 Módulo II. Información de calidad.

5.4.2.1 Fármaco (s). Incluir la siguiente información relacionada con el fármaco o los fármacos presentes en la formulación del medicamento y de cada fabricante del (os) fármaco (s) que se solicite autorización.

5.4.2.1.1 Información general. Nombre químico, DCI y nombre comercial cuando proceda.

5.4.2.1.2 Fórmula estructural, incluyendo la estereoquímica absoluta y relativa, la fórmula molecular y la masa molecular.

5.4.2.1.3 Características físicas, químicas y biológicas, incluyendo cuando proceda, para el caso de sólidos, sus características de cristalinidad.

5.4.2.1.4 Información de fabricación.

5.4.2.1.4.1 Nombre del fabricante(s) y domicilio(s) completo de las instalaciones involucradas en la fabricación el fármaco(s).

5.4.2.1.4.2 Diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los pasos críticos y los controles durante el proceso.

5.4.2.1.4.3 Documento del fabricante que avale que el proceso ha sido validado.

5.4.2.1.4.4 Descripción y discusión de las modificaciones significativas realizadas al proceso de fabricación y a las especificaciones del fármaco utilizados en los lotes empleados en las diferentes etapas de los estudios de investigación del medicamento.

5.4.2.1.5 Información de estabilidad. Protocolo de estabilidad y resultados tabulados firmados por el profesional responsable.

5.4.2.1.6 Estudios de estabilidad bajo condiciones especiales.

5.4.2.1.7 Control de calidad del fármaco (s).

5.4.2.1.8 Caracterización. Presentar evidencia de la confirmación de la estructura, describiendo la ruta sintética y los espectrogramas de los análisis correspondientes, la información relacionada con la identificación de la estereoquímica, la posibilidad de isomerismo y la formación potencial de polimorfos.

5.4.2.1.9 Especificaciones del fármaco, incluyendo niveles de impurezas y disolventes residuales. Así como la justificación de cada una de ellas.

5.4.2.1.10 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación del fármaco, de las impurezas y disolventes residuales, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM, y las sustancias y materiales de referencia requeridos. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas.

5.4.2.1.10.1 En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación.

5.4.2.1.10.2 La utilización de los métodos farmacopeicos debe de demostrarse que existe un desempeño adecuado.

5.4.2.1.11 Certificado de análisis del fabricante del fármaco y del fabricante del medicamento o del solicitante del registro y en su caso del maquilador.

5.4.2.1.12 Espectrogramas o cromatogramas tipo de las sustancias de referencia y de las muestras, incluyendo productos de degradación, cuando no sean farmacopeicos.

5.4.2.1.13 Aditivos. Incluir la siguiente información de los aditivos utilizados en la formulación del medicamento, estén presentes o los que se eliminen durante el proceso. Así como del diluyente en caso de contenerlo.

5.4.2.1.13.1 Nombre, descripción y función de cada uno de ellos, estén o no en el producto final.

5.4.2.1.13.2 Especificaciones de cada uno de ellos incluyendo identificación, características físicas, pruebas farmacopeicas y pruebas no farmacopeicas que se lleven a cabo. Justificación de las especificaciones cuando no sean farmacopeicas.

5.4.2.1.13.3 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación de cada aditivo, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM, y las sustancias y materiales de referencia requeridos. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación.

5.4.2.1.13.4 En caso de aditivos nuevos presentar estudios que demuestren la seguridad de uso.

5.4.2.1.13.5 Para el caso de aditivos usados por primera vez en un medicamento, proporcionar informe de su fabricación, caracterización y control, así como los datos que sustenten la seguridad de uso.

5.4.2.2 Medicamento.

5.4.2.2.1 Desarrollo farmacéutico. Proporcionar la información correspondiente de los estudios realizados para establecer y justificar lo siguiente:

5.4.2.2.1.1 Forma farmacéutica y consideraciones de uso del medicamento.

5.4.2.2.1.2 Proceso de fabricación.

5.4.2.2.1.3 Controles de proceso.

5.4.2.2.1.4 Sistema contenedor-cierre.

5.4.2.2.1.5 Control de cambios durante el desarrollo.

5.4.2.2.2 Fórmula cuali-cuantitativa.

5.4.2.2.2.1 Expresar la fórmula cualitativa y cuantitativa por unidad de dosificación, en el caso de sales o ésteres, expresarlo en forma de base, indicando los excesos del fármaco. Para el caso de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas, expresarlo de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente y demás disposiciones aplicables. En todos los casos indicar los aditivos utilizados en la formulación, empleando la denominación reconocida por la FEUM o internacionalmente, estén o no en el producto final, así como los excesos.

5.4.2.2.2.2 Declarar la composición cuali-cuantitativa de mezclas utilizadas.

5.4.2.2.2.3 Expresar la composición de núcleos inertes.

5.4.2.2.3 Información de fabricación.

5.4.2.2.3.1 Diagrama de flujo del proceso de fabricación.

5.4.2.2.3.2 Controles en proceso con sus gráficos.

5.4.2.2.3.3 Carátulas de las órdenes de producción o de surtido de los insumos de los lotes correspondientes a los estudios de estabilidad y sus certificados de análisis emitidos por el fabricante, donde se especifique las materias primas empleadas, número de lote, donde se certifique la rastreabilidad y cantidad.

5.4.2.2.3.4 Carátulas de las órdenes de acondicionamiento.

5.4.2.2.4 Aseguramiento del proceso de esterilización. Para el manejo de productos estériles o elementos que se utilicen en productos estériles, el fabricante debe proporcionar la siguiente información:

5.4.2.2.5 Tipo y justificación del proceso de esterilización.

5.4.2.2.5.1 Controles del proceso de esterilización.

5.4.2.2.5.2 Protocolo e informe de la validación del proceso de esterilización.

5.4.2.2.6 Protocolo de validación del proceso de fabricación.

5.4.2.2.7 Controles del medicamento.

5.4.2.2.8 Especificaciones con referencias bibliográficas, farmacopéicas o la justificación técnica cuando no sean farmacopéicas.

5.4.2.2.9 Descripción de los métodos analíticos, incluyendo tipo de las sustancias de referencia y la adecuabilidad para métodos farmacopeicos, anexando espectrogramas o cromatogramas tipo.

5.4.2.2.10 Protocolo e informe de la validación de los métodos analíticos, para el caso de métodos no farmacopeicos.

5.4.2.2.11 Certificados de análisis, de los lotes sometidos a estabilidad, emitidos por el fabricante del medicamento, firmados por el responsable sanitario o profesional responsable equivalente.

5.4.2.2.12 Estudios de estabilidad. de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente.

5.4.2.2.13 Protocolo de estabilidad. Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera se debe indicar la guía internacional que utilizan para establecer las condiciones de temperatura y humedad, así como de condiciones especiales.

5.4.2.2.14 Resultados tabulados de los estudios de estabilidad acelerada y los avances de los estudios de estabilidad a largo plazo, con la evidencia analítica generada de la condición inicial y final.

5.4.2.2.15 Conclusiones de los estudios de estabilidad.

5.4.2.2.16 La Autoridad tiene la facultad de solicitar los cálculos que demuestren la validez de los resultados expresados en términos de las disposiciones jurídicas aplicables.

5.4.2.2.17 Sistema de envase.

5.4.2.2.17.1 Envase primario.

5.4.2.2.17.1.1 Descripción y capacidad del envase primario.

5.4.2.2.17.1.2 Cumplir con las pruebas para el sistema de envase que establece la FEUM vigente.

5.4.2.2.17.1.3 Pruebas y evaluación aplicables a los materiales de envase.

5.4.2.2.17.1.4 Pruebas biológicas, incluyendo pruebas de atoxicidad si son aplicables.

5.4.2.2.17.1.5 Pruebas microbiológicas si son aplicables.

5.4.2.2.17.1.6 Pruebas de evaluación del sistema contenedor-cierre.

5.4.2.2.17.1.7 Método analítico de las pruebas realizadas al envase primario.

5.4.2.2.17.1.8 Descripción y justificación de actividades de tratamiento realizadas a los envases primarios si son aplicables.

5.4.2.2.17.1.9 Certificados de análisis emitidos por el fabricante del medicamento para cada uno de los materiales del sistema contenedor-cierre empleados en el producto.

5.4.2.2.17.2 Envase secundario.

5.4.2.2.17.2.1 Descripción y capacidad del envase secundario.

5.4.2.2.17.3 Dispositivos anexos.

5.4.2.2.17.3.1 Presentar la información de acuerdo a la clasificación del dispositivo médico.

5.4.2.2.17.3.2 Información técnica y científica que soporte las características de atoxicidad, seguridad y eficacia del dispositivo médico.

5.4.2.2.18 Presentar la información

5.4.2.2.19 Muestras. Si la Secretaría de Salud lo requiere, podrá obtener muestras del medicamento en el empaque propuesto y del fármaco o fármacos incluidos en su formulación, para confirmar el cumplimiento de las especificaciones indicadas en términos de las disposiciones jurídicas aplicables.

5.4.3 Módulo III. Estudios preclínicos.

5.4.3.1 Estudios farmacodinámicos.

5.4.3.2 Farmacodinamia en relación con las indicaciones propuestas.

5.4.3.3 Farmacodinamia general.

5.4.3.4 Interacciones farmacológicas.

5.4.3.5 Estudios farmacocinéticos.

5.4.3.6 Farmacocinética de dosis única.

5.4.3.7 Farmacocinética de dosis repetidas.

5.4.3.8 Estudios de absorción y distribución en animales y animales gestantes.

5.4.3.9 Estudios de biotransformación y excreción en animales.

5.4.3.10 Toxicología.

5.4.3.11 Toxicidad a dosis única.

5.4.3.12 Toxicidad a dosis múltiples.

5.4.3.13 Genotoxicidad y mutagenicidad.

5.4.3.14 Carcinogenicidad.

5.4.3.15 Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

5.4.3.16 Tolerancia local, si procede.

5.4.4 Módulo IV. Estudios clínicos.

Estudios clínicos controlados y diseñados para demostrar la indicación terapéutica propuesta.

5.4.4.1 Estudios Fase I.

5.4.4.2 Estudios Fase II.

5.4.4.3 Estudios Fase III.

5.4.4.4 Estudios Fase IV. Si el medicamento se comercializa en otros países, presentar la información disponible sobre farmacovigilancia.

5.4.4.5 Para combinaciones: Estudios riesgo beneficio.

5.5 Nuevos Registros/Medicamentos Genéricos.

5.5.1 Módulo I. Información administrativa-legal.

5.5.1.1 Formato de solicitud debidamente llenado conforme al ACUERDO por el que se por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria.

5.5.1.2 Comprobante de pago de derechos conforme a la Ley Federal de Derechos.

5.5.1.3 Licencia sanitaria del laboratorio titular del registro sanitario vigente, con el giro de fábrica o laboratorio de medicamentos y/o productos biológicos para uso humano.

5.5.1.4 Aviso de responsable sanitario del laboratorio titular del registro sanitario.

5.5.1.5 Para el caso de titulares establecidos en el territorio nacional.

5.5.1.5.1 Licencia sanitaria del laboratorio fabricante del medicamento vigente, con el giro de fábrica o laboratorio de medicamentos y productos biológicos para uso humano e indicando la línea de fabricación y forma farmacéutica que solicitan registrar.

5.5.1.6 Para el caso de titulares extranjeros ("eliminación del requisito de planta en territorio nacional") deberá presentar además:

5.5.1.6.1 Licencia, certificado o documento que acredite que la empresa cuenta con el permiso para fabricar medicamentos, expedido por la autoridad competente del país de origen.

5.5.1.7 En caso de medicamentos considerados como alto riesgo (productos citotóxicos, inmunosupresores, biotecnológicos y otros considerados como de alto riesgo por su alta actividad farmacológica y toxicidad) se deberá de indicar que se cuenta con las líneas de fabricación autorizadas.

5.5.1.7.1 En caso de que intervengan diferentes establecimientos en el proceso de fabricación del medicamento y del diluyente (si aplica), se deberá presentar la licencia sanitaria o su equivalente de cada establecimiento.

5.5.1.8 Aviso de responsable sanitario del laboratorio fabricante del medicamento, actualizado.

5.5.1.8.1 En caso de que intervengan diferentes establecimientos en el proceso de fabricación del medicamento y del diluyente (si aplica), se deberá presentar el aviso de responsable sanitario de cada establecimiento.

5.5.1.9 Original o copia certificada del certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento, vigente a la fecha de ingreso del trámite, autenticado por el procedimiento legal que exista en el país de origen (autenticación del documento original y no de las copias certificadas) y emitido por COFEPRIS o por alguna de las Autoridades Reguladoras Nacionales reconocidas, así como su traducción al español realizada por perito traductor (autorizado para traducción del idioma de origen). En caso de que intervengan diferentes establecimientos en el proceso de fabricación y/o acondicionamiento del medicamento y del diluyente (si aplica), se deberá presentar el certificado que avale a cada establecimiento.

5.5.1.10 Original o copia certificada del certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco, vigente a la fecha de ingreso del trámite, autenticado por el procedimiento legal que exista en el país de origen (autenticación del documento original y no de las copias certificadas) y emitido por COFEPRIS o por alguna de las Autoridades Reguladoras Nacionales reconocidas, así como su traducción al español realizada por perito traductor (autorizado para traducción del idioma de origen).

5.5.1.11 En caso de que se soliciten diferentes fabricantes o diferentes sitios de fabricación del fármaco, se deberá presentar el certificado que avale a cada fabricante y/o establecimiento.

5.5.1.12 Para las sustancias activas que no sean fabricadas por síntesis, fermentación o biotecnología y que sean de origen natural, se exentará la presentación del certificado de buenas prácticas de fabricación y sólo se deberán de cubrir todas las pruebas y determinaciones farmacopéicas.

5.5.1.13 Información de la patente del fármaco.

5.5.1.14 Documento inscrito ante el IMPI que compruebe que la patente del medicamento no se encuentra vigente o que es el licenciatario de la patente.

5.5.1.15 Escrito avalado por las firmas del Responsable Sanitario y del Representante Legal, mediante el cual bajo protesta de decir verdad afirmen que cumple con las disposiciones aplicables en materia de patentes respecto al principio activo objeto de la solicitud.

5.5.1.16 Listado con propuestas de denominación distintiva en orden de prioridad.

5.5.1.17 Impresión por duplicado de los proyectos de etiqueta, instructivos (si aplica) e información para prescribir amplia y reducida de acuerdo a la NOM-072-SSA1-2012 (Véase numeral 2.2).

5.5.2 De fabricación extranjera.

5.5.2.1 Además de cumplir con lo indicado en el numeral 5.5.1, deberán de dar cumplimiento a lo siguiente:

5.5.2.1.1 Original o copia certificada del certificado de libre venta o su equivalente, vigente a la fecha de ingreso del trámite, autenticado por el procedimiento legal que exista en el país de origen (autenticación del documento original y no de las copias certificadas) y emitido por la autoridad competente del país de origen, así como su traducción al español realizada por perito traductor (autorizado para traducción del idioma de origen). Dicho documento deberá de avalar cada una de las presentaciones solicitadas o en su caso deberá de presentarse el documento correspondiente de cada presentación.

5.5.2.1.2 Cuando el laboratorio fabricante del medicamento no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro sanitario, remitir el original o copia certificada del poder de representación, autenticado por el procedimiento legal que exista en el país de origen (autenticación del documento original y no de las copias certificadas), donde se establezca el poder que el fabricante del medicamento otorga al solicitante del registro en México, así como su traducción al español realizada por perito traductor (autorizado para traducción del idioma de origen).

5.5.3 Modalidad para Titulares extranjeros.

5.5.3.1 Todos los requisitos anteriores y además los que se enumeran enseguida:

5.5.3.1.1 Documentación que dé cumplimiento al Artículo 170 del Reglamento de insumos para la Salud.

5.5.3.1.2 Copia simple del convenio vigente celebrado entre el laboratorio solicitante del registro y el tercero autorizado para realizar las pruebas que les permitan asegurar que el medicamento cumple con las condiciones sanitarias de identidad, pureza, seguridad, calidad, estabilidad, esterilidad y, cuando proceda, apirogenicidad, y que se encuentra sin alteración, adulteración o contaminación, establecidas en la FEUM y en cumplimiento con el art. 8 del RIS.

5.5.3.1.3 Copia simple de la licencia sanitaria con el giro de almacén y distribución de medicamentos o aviso de funcionamiento según sea el caso.

5.5.3.1.4 Copia del oficio de reconocimiento de la Unidad de Farmacovigilancia expedida por la COFEPRIS, en la que se indique la conformidad de operación conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 (Véase numeral 2.5).

5.5.4 Módulo II. Información de calidad.

5.5.4.1 Fármaco (s). Incluir la siguiente información relacionada con el fármaco o los fármacos presentes en la formulación del medicamento y para cada fabricante del (os) fármaco (s) de los que se solicite la autorización.

5.5.4.1.1 Información emitida por el (los) fabricante (s) del (los) fármaco (s).

5.5.4.1.1.1 Información general: Nombre químico, DCI, No. de Registro CAS, nombre comercial cuando proceda y descripción física.

5.5.4.1.1.2 Fórmula estructural (incluyendo la estereoquímica absoluta y relativa), la fórmula molecular y la masa molecular.

5.5.4.1.1.3 Características físicas, químicas y biológicas (Solubilidad, Higroscopicidad, Cristalinidad, Impurezas, sustancias relacionadas, Solventes residuales, Isomerismo, Polimorfos, etc.).

5.5.4.1.1.4 Nombre del fabricante(s) y domicilio(s) completo de las instalaciones involucradas en la fabricación el fármaco(s).

5.5.4.1.1.5 Diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los pasos críticos y los controles durante el proceso.

5.5.4.1.1.6 Documento del fabricante que avale que el proceso ha sido validado.

5.5.4.1.2 Caracterización. Presentar evidencia de la confirmación de la estructura, describiendo la ruta sintética y los espectrogramas de los análisis correspondientes, la información relacionada con la identificación de la estereoquímica, la posibilidad de isomerismo y la formación potencial de polimorfos.

5.5.4.1.3 Descripción y discusión de las modificaciones significativas realizadas al proceso de fabricación y a las especificaciones del fármaco utilizados en los lotes empleados en las diferentes etapas de los estudios de investigación del medicamento.

5.5.4.1.4 Especificaciones del fármaco, incluyendo niveles de impurezas y disolventes residuales. Así como la justificación de cada una de ellas.

5.5.4.1.5 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación del fármaco, de las impurezas y disolventes residuales, indicando la referencia bibliográfica. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el informe de su validación.

5.5.4.1.6 Descripción del sistema contenedor-cierre.

5.5.4.1.7 Protocolo de estabilidad y resultados tabulados para las condiciones y tiempos que justifiquen las condiciones de almacenamiento y tiempo de vida útil propuesto.

5.5.4.1.8 Estudios de estabilidad bajo condiciones especiales.

5.5.4.1.9 Certificado (s) de análisis emitido (s) para el (los) lote (s) del fármaco empleado (s) en la fabricación de los lotes del producto terminado sometidos a estabilidad. Deberán presentar la firma del personal responsable.

5.5.4.1.10 Información emitida por el fabricante del medicamento.

5.5.4.1.11 Especificaciones del fármaco, incluyendo niveles de impurezas y disolventes residuales. Así como la justificación de cada una de ellas.

5.5.4.1.12 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación del fármaco, de las impurezas y disolventes residuales, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM, y las sustancias y materiales de referencia requeridos. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el informe de su validación. La utilización de los métodos farmacopeicos debe demostrarse que existe un desempeño adecuado. Certificado (s) de análisis emitido (s) para el (los) lote (s) del fármaco empleado (s) en la fabricación de los lotes del producto terminado sometidos a estabilidad. Deberán presentar la firma del personal responsable.

5.5.4.1.13 Espectrogramas o cromatogramas tipo de las sustancias de referencia y de las muestras, incluyendo productos de degradación, cuando no sean farmacopeicos.

5.5.4.1.14 Aditivo (s). Incluir la siguiente información de los aditivos utilizados en la formulación del medicamento, estén presentes o los que se eliminen durante el proceso. Dicha documentación deberá ser emitida por el fabricante del medicamento.

5.5.4.1.14.1 Descripción de su función dentro de la formulación.

5.5.4.1.14.2 Especificaciones. Justificación de las especificaciones cuando no sean farmacopeicas.

5.5.4.1.14.3 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación de cada aditivo, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM, y las sustancias y materiales de referencia requeridos. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el informe de su validación.

5.5.4.1.14.4 En caso de aditivos nuevos presentar estudios que demuestren la seguridad de uso.

5.5.4.1.14.5 Certificado (s) de análisis emitido (s) para el (los) lote (s) del (los) aditivo (s) empleado (s) en la fabricación de los lotes del producto terminado sometidos a estabilidad. Deberán presentar la firma del personal responsable.

5.5.4.1.15 Producto terminado (medicamento y diluyente si aplica). Incluir la siguiente información para cada presentación solicitada.

5.5.4.1.15.1 Desarrollo farmacéutico (Resumen de los estudios realizados para establecer la forma farmacéutica, la formulación, el proceso de fabricación y el sistema envase-cierre).

5.5.4.1.15.2 Fórmula cuali-cuantitativa por unidad de dosis o por volumen.

5.5.4.1.15.3 Descripción y diagrama de flujo del proceso de fabricación, indicando los controles en proceso.

5.5.4.1.15.4 Protocolo de validación del proceso de fabricación para el caso de fabricación nacional. En caso de medicamentos de fabricación extranjera el informe final de la validación del proceso de fabricación.

5.5.4.1.15.5 Resultados de los controles fisicoquímicos realizados durante el proceso de los lotes sometidos a estabilidad.

5.5.4.1.15.6 Carátulas de las órdenes de fabricación en las que se indiquen todas las materias primas utilizadas para la fabricación, estén o no en el producto final de los lotes sometidos a estabilidad.

5.5.4.1.15.7 Carátulas de las órdenes de acondicionamiento de los lotes sometidos a estabilidad.

5.5.4.1.15.8 Especificaciones de cada una de las especificaciones físicas, químicas y microbiológicas realizadas al producto terminado. Así como la justificación de cada una de ellas.

5.5.4.1.15.9 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación del medicamento, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM, y las sustancias y materiales de referencia requeridos. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el informe de su validación. La utilización de los métodos farmacopeicos debe de demostrarse que existe un desempeño adecuado.

5.5.4.1.15.10 Certificados de análisis emitidos para lotes sometidos a estabilidad. Deberán presentar la firma del personal responsable.

5.5.4.1.16 Espectrogramas o cromatogramas de las sustancias de referencia y de las muestras. Descripción, capacidad, tipo y composición del (los) envase (s) primario (s) y secundario (s).

5.5.4.1.17 Especificaciones y descripción del método analítico empleado para la prueba de hermeticidad del medicamento realizada en el (los) envase (s) primario (s) propuesto (s).

5.5.4.1.18 Resultados de la prueba de atoxicidad del (los) material (es) del envase primario, cuando aplique.

5.5.4.1.19 En caso de presentar algún dispositivo anexo, presentar la descripción y capacidad del mismo; cuando aplique remitir copia del registro emitido por COFEPRIS para el dispositivo.

5.5.4.1.20 Protocolo e informe del estudio de estabilidad de acuerdo a la normatividad vigente.

5.5.5 Módulo III. Biodisponibilidad o Bioequivalencia.

5.5.5.1 Remitir el informe de la prueba de intercambiabilidad conforme a lo indicado en la Norma Oficial Mexicana sobre intercambiabilidad de medicamentos y en apego a cualquier otra normatividad aplicable.

5.6 Moléculas Nuevas/Vacunas.

5.6.1 Debido a que las vacunas se consideran moléculas nuevas, deberá integrar el expediente la Nota Informativa derivada de la presentación del producto ante el Comité de Moléculas Nuevas y tomar en cuenta las opiniones de los expertos internos y externos.

5.6.2 En caso de no haber sido realizada aún la reunión con el Comité de Moléculas Nuevas se prevendrá al usuario para que solicite la reunión en cumplimiento con la normatividad aplicable.

5.6.3 Módulo I. Información administrativa-legal.

5.6.3.1 Formato de solicitud debidamente llenado, los rubros que no le apliquen a la solicitud deben ser cancelados con una línea, firmados por el propietario, representante legal o responsable sanitario.

5.6.3.2 Pago de derechos.

5.6.3.3 Copia simple de la Licencia Sanitaria actualizada con el giro de fábrica o laboratorio de medicamentos y productos biológicos para uso humano.

5.6.3.4 Aviso de responsable sanitario.

5.6.3.5 Proyectos de marbete, instructivos e Información para prescribir amplia y reducida.

5.6.3.6 De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012 Etiquetado de Medicamentos y de remedios herbolarios.

5.6.3.7 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación (vigente) del fármaco/biofármaco.

5.6.3.8 Certificado de buenas prácticas de fabricación (vigente) del medicamento.

5.6.3.9 Certificado de buenas prácticas de fabricación (vigente) del diluyente (si aplica)

5.6.3.10 Denominación distintiva.

5.6.3.11 Información de la patente del fármaco. Documento inscrito ante el IMPI, que compruebe que la patente del medicamento se encuentra vigente o que es el licenciataria de la patente, según lo establece el artículo 167-bis del RIS.

5.6.3.12 Nota Informativa del Comité de Moléculas Nuevas.

5.6.3.13 Para medicamentos de fabricación extranjera, además de lo anterior:

5.6.3.13.1 Carta de representación.

5.6.3.13.2 Certificado de Libre Venta o Certificado de producto Farmacéutico.

5.6.3.13.3 Certificado de buenas prácticas de fabricación (vigente) del medicamento. Original o copia certificada, emitido por las Autoridades Reguladoras del país de origen o Autoridades Reguladoras reconocidas por COFEPRIS. Anexar traducción al idioma español realizado por perito traductor autorizado.

5.6.3.13.4 Certificado de buenas prácticas de fabricación (vigente) del medicamento. Original o copia certificada, emitido por las Autoridades Reguladoras del país de origen o Autoridades Reguladoras reconocidas por COFEPRIS. Anexar traducción al idioma español realizado por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen.

5.6.3.13.5 Información de la modalidad de eliminación de requisito de planta (en territorio nacional).

5.6.3.13.6 Documentación que acredite el representante legal con domicilio en territorio nacional.

5.6.3.13.7 Convenio celebrado entre el laboratorio solicitante del registro y el tercero autorizado.

5.6.3.13.8 Para realizar los análisis correspondientes del medicamento a registrar.

5.6.3.13.8.1 Licencia, certificado o documento que acredite que la empresa cuenta con el permiso para fabricar medicamentos, expedido por la autoridad competente del país de origen.

5.6.3.13.8.2 Copia simple de la Licencia Sanitaria con el giro de almacén y distribución de medicamentos o aviso de funcionamiento, según sea el caso.

5.6.4 Módulo II. Información de calidad.

5.6.4.1 Fármaco(s) / Biofármaco(s) presentes en la formulación del medicamento.

5.6.4.2 La información solicitada en este punto deberá ser suministrada de forma individual para cada antígeno que integre la vacuna.

5.6.4.3 Denominación común internacional conforme a la monografía de la FEUM; si no se encuentra en la FEUM se considerará el de Farmacopeas extranjeras o el que considere la OMS.

5.6.4.4 Fórmula estructural, molecular y masa molecular relativa, cuando aplique, como por ejemplo vacunas sintéticas, de polisacáridos o proteínas. En este caso, incluir la secuencia esquemática de aminoácidos indicando sitios de glicosilación u otras modificaciones y masa molecular relativa.

5.6.4.5 Descripción general de los materiales de partida de origen biológico empleados en la obtención o extracción del fármaco. Para cada material de partida de origen biológico se deberá incluir un resumen sobre la seguridad viral del material.

5.6.4.6 En el caso de biofármacos:

5.6.4.6.1 Control de clonación y expresión del gen.

5.6.4.6.2 Construcción genética y estructura del vector de expresión.

5.6.4.6.3 Origen e identidad del gen clonado.

5.6.4.6.4 Descripción de las medidas tomadas para promover y controlar la expresión del gen clonado en la célula huésped.

5.6.4.6.5 Microorganismo hospedero; origen, caracterización, información sobre la estabilidad del sistema de expresión durante el almacenamiento y la propagación celular al nivel de producción

5.6.4.6.6 Caracterización bioquímica del vector recombinante.

5.6.4.6.7 Cepas; Información sobre origen y procedencia, número de pases, identificación, certificados analíticos, proceso de atenuación, obtención o construcción según el tipo de vacuna, estabilidad genética de la cepa. Condiciones de conservación.

5.6.4.6.8 Sistema Lote-Semilla; generación de Banco Celular Maestro, Banco Celular de Trabajo, Origen, identificación, caracterización, método de elaboración y controles efectuados, estabilidad, genotipo, fenotipo, determinación de agentes adventicios, virus endógenos, mycoplasma, definición del número de pases efectuados.

5.6.4.7 En el caso de Bancos celulares demostrar que las características de las células se mantienen inalteradas en los pases empleados en la producción y sucesivos.

5.6.4.7.1 Uso de huevos fertilizados: Información sobre su origen, identificación, certificados de calidad.

5.6.4.8 Descripción general de las materias primas: Se consideran aquellas materias primas empleadas en el proceso de elaboración, de las cuales no deriva directamente el principio activo, tales como medios de cultivo, suero fetal bovino, etc.

5.6.4.8.1 Deberá remitirse información sobre fabricante (s), certificados de calidad, controles realizados. En el caso de materias primas de origen animal, describir origen, criterios de selección, transporte y

conservación, y remitir certificado de disminución de riesgo de transmisión de agentes relacionados con la Encefalopatía Espongiforme Animal (TEE).

5.6.4.9 Descripción y caracterización del principio activo, incluyendo propiedades fisicoquímicas biológicas e inmunológicas. Anexar las evidencias analíticas generadas (secuenciación de aminoácidos, mapeo de péptidos, estructura de carbohidratos, patrón de oligosacáridos, sitios de glicosilación, patrón electroforético, cromatogramas, perfiles espectroscópicos, y lo que aplique).

5.6.4.9.1 Uso de huevos fertilizados: Información sobre su origen, identificación, certificados de calidad.

5.6.4.9.2 Descripción general de las materias primas: Se consideran aquellas materias primas empleadas en el proceso de elaboración, de las cuales no deriva directamente el principio activo, tales como medios de cultivo, suero fetal bovino, etc.

5.6.4.9.3 Deberá remitirse información sobre fabricante (s), certificados de calidad, controles realizados. En el caso de materias primas de origen animal, describir origen, criterios de selección, transporte y conservación, y remitir certificado de disminución de riesgo de transmisión de agentes relacionados con la Encefalopatía Espongiforme Animal (TEE).

5.6.4.10 Proceso de fabricación del principio activo:

5.6.4.10.1 Fabricante(s): indicar nombre/razón social, dirección y responsabilidad.

5.6.4.10.2 Descripción del proceso de fabricación del principio activo. Deberá remitirse una descripción del proceso de fabricación que incluya todas las etapas de fabricación. Un proceso típico de producción de una vacuna, se inicia a partir de un vial del Banco Semilla y/o celular respectivo, incluyendo cultivos celulares, cosecha(s), purificación, reacciones de modificación (cuando aplique), llenado, almacenamiento y condiciones de traslado. Cuando aplique deberá incluirse el número total de pases durante el proceso de fabricación.

5.6.4.10.3 Diagrama de flujo del proceso de producción, indicando todos los pasos de fabricación, incluyendo las etapas intermedias.

5.6.4.10.4 Descripción del sistema de identificación de lotes. Especificar la escala de fabricación y tamaño de los lotes.

5.6.4.10.4.1 Definir los pasos críticos del proceso y los controles realizados en cada etapa del mismo, desde la inoculación original hasta la obtención del principio activo, definiendo los parámetros operacionales o aspectos a controlar durante las etapas críticas incluyendo las especificaciones de calidad.

5.6.4.10.5 Descripción del proceso de inactivación o detoxificación para las vacunas que aplique. Métodos y agentes utilizados, parámetros controlados y etapa de producción en que se realiza.

5.6.4.10.6 Descripción del proceso de purificación: método utilizado, reactivos y materiales empleados, parámetros operacionales controlados y especificaciones establecidas. Condiciones de uso y re-uso de membranas y columnas cromatográficas, así como los estudios de validación respectivos.

5.6.4.10.7 Descripción del proceso de conjugación y/o modificación del principio activo cuando aplique. Deberá incluirse toda la información concerniente al origen y control de calidad del material de partida empleado para la obtención de la sustancia empleada como proteína transportadora.

5.6.4.10.8 Estabilización del principio activo. Descripción de los pasos realizados para lograr la estabilización del principio activo; especificar las sustancias empleadas como estabilizantes y el procedimiento seguido, cuando aplique.

5.6.4.10.9 Validación del proceso de fabricación. Anexar protocolo e Informe.

5.6.4.10.10 Información de cambios realizados en el proceso de producción del principio activo durante su desarrollo. Justificación de los mismos y comparabilidad entre los lotes fabricados durante la implementación de los diferentes procesos (si los hubo), indicando el número de lotes elaborados, escala de producción, destino de cada lote, ejemplo estabilidad, validación, estudios clínicos.

5.6.4.10.11 Procedimiento de llenado del principio activo, controle durante el mismo, almacenamiento y transporte. Descripción del procedimiento para el envasado del principio activo, controles realizados, criterios de aceptación, tipo de sistema envase-cierre empleado para el almacenamiento, condiciones de almacenamiento y traslado, cuando proceda.

5.6.4.10.12 Caracterización del principio Activo. Presentar datos y evidencia analítica que permitan determinar la estructura y características físico-químicas, inmunológicas y biológicas del principio activo.

5.6.4.10.13 Controles de calidad realizados al principio activo.

5.6.4.10.13.1 Descripción de los métodos de análisis y validación de los mismos.

5.6.4.10.14 Especificaciones de calidad.

5.6.4.10.15 Estándares o materiales de referencia: Descripción de los estándares o materiales de referencia empleados y certificados analíticos de los mismos.

5.6.4.10.16 Sistema Envase – Cierre del principio activo: Descripción completa del envase y sistema de cierre del contenedor en el que será envasado el principio activo hasta su utilización en la elaboración del producto terminado. Especificaciones.

5.6.4.10.17 Estabilidad del principio activo:

5.6.4.10.17.1 Protocolo del Estudio de Estabilidad, Resultados y Conclusiones. Debe incluir las condiciones del estudio (temperatura, humedad, luz, etc.), metodología analítica, tipo de lotes probados, fecha de fabricación, fechas y lugar de realización de los estudios, especificaciones, resultados y conclusiones.

5.6.4.10.17.2 Programa de Estabilidad o Compromiso de Estabilidad: Referido a la continuación del Estudio de Estabilidad, incluyendo número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar.

5.6.4.10.18 Almacenamiento y condiciones de transporte del principio activo, cuando aplique.

5.6.4.11 Aditivos.

5.6.4.11.1 Especificaciones. Justificación de las especificaciones cuando no sean farmacopéicas.

5.6.4.11.2 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación de cada aditivo, indicando en su caso la monografía correspondiente a la FEUM.

5.6.4.11.3 Sustancias de origen humano o animal: deberá suministrarse información sobre la fuente, origen, descripción de las pruebas de calidad realizadas, especificaciones, determinación de agentes adventicios y seguridad viral. Certificados de idoneidad.

5.6.4.11.4 En el caso de aditivos de origen biológico, remitir certificado de idoneidad referente a disminución de riesgo de transmisión de agentes relacionados con la Encefalopatía Espongiforme Animal (TEE).

5.6.4.11.5 Cuando se emplee un nuevo adyuvante, preservativo, estabilizante o aditivo por primera vez en una vacuna o para una nueva vía de administración, deberá proporcionarse toda la información sobre la fabricación, caracterización y control que avalen la seguridad del producto, establecidos en estudios no clínicos y clínicos en relación al principio activo empleado.

5.6.4.11.6 Desarrollo Farmacéutico: Información sobre los estudios realizados para establecer la Forma Farmacéutica, Formulación, proceso de fabricación y sistema envase-cierre de la vacuna a comercializar. Deberán incluir los siguientes aspectos:

5.6.4.11.7 Compatibilidad del principio activo con los demás componentes de la formulación, entre ellos adyuvante, preservativo, estabilizadores, etc.

5.6.4.11.8 Desarrollo de la formulación, considerando la vía de administración propuesta. Propiedades fisicoquímicas y biológicas del producto.

5.6.4.11.9 Desarrollo del proceso de manufactura, selección y optimización del proceso, señalando los aspectos críticos y su control.

5.6.4.11.10 Sistema contenedor-cierre: selección del mismo, protección contra humedad y luz, compatibilidad de los materiales.

5.6.4.12 Producto terminado:

5.6.4.12.1 Descripción y composición del producto terminado: Deberá incluirse la descripción del producto terminado, su composición, detallando cada uno de los componentes, principio(s) activo(s), adyuvantes, conservadores, estabilizadores y excipientes, declarando la función de cada uno de ellos.

5.6.4.12.2 Para productos liofilizados, deberá incluirse además la descripción del diluyente y del sistema envase-cierre empleado para el diluyente.

5.6.4.12.3 Fórmula cuali-cuantitativa.

5.6.4.12.4 Fabricante: nombre, dirección y responsabilidades de cada fabricante involucrado, incluyendo laboratorios contratados, tanto para el proceso de fabricación como de control.

5.6.4.12.5 Descripción del proceso de manufactura: Resumen y diagrama de flujo del proceso, que incluya todos los pasos del proceso, indicando los puntos de ingreso de material al proceso. Identificar los pasos críticos y los puntos de control del proceso, productos intermedios y producto final.

5.6.4.12.6 Control de pasos críticos e intermedios: Pruebas y criterios de aceptación desarrollados para establecer la identificación de los pasos críticos del proceso de manufactura y su control.

5.6.4.12.7 Validación de los procesos: Descripción, documentación y resultados de los estudios de validación del proceso de manufactura.

5.6.4.12.8 Aseguramiento del proceso de esterilización.

5.6.4.12.9 Tipo y justificación del proceso de esterilización

5.6.4.12.10 Controles del proceso de esterilización.

5.6.4.12.11 Informe de la validación del proceso de esterilización.

5.6.4.12.12 Información de la seguridad viral del producto cuando proceda.

5.6.4.12.13 Procedimientos Analíticos empleados en para el control de calidad del producto.

5.6.4.12.14 Estándares y materiales de referencia. Certificados de análisis.

5.6.4.12.15 Caracterización y determinación de Impurezas.

5.6.4.12.16 Especificaciones y su justificación.

5.6.4.12.17 Protocolos de producción de por lo menos 3 lotes de producto terminado derivados de graneles diferentes del principio activo y análisis de los resultados de esos lotes.

5.6.4.12.18 Protocolos de liberación de los lotes evaluados en los Estudios de Estabilidad.

5.6.4.12.19 Sistema contenedor-cierre:

5.6.4.12.20 Descripción, materiales que lo constituyen, especificaciones, pruebas de control realizadas y certificados de análisis.

5.6.4.12.21 Prueba de hermeticidad.

5.6.4.12.22 Estabilidad el Producto Terminado.

5.6.4.12.23 Protocolo e Informe del estudio de estabilidad que justifiquen el período de vida útil propuesta.

5.6.4.12.24 Deberán evaluarse por lo menos 3 lotes consecutivos de producto terminado, elaborados a partir de graneles diferentes de principio activo y realizarse de acuerdo a la Norma de Estabilidad vigente, proporcionando especificaciones, métodos analíticos, descripción del envase y sistema de cierre del producto, condiciones de almacenamiento (temperatura y humedad relativa), nomenclatura, fecha de fabricación y tamaño de los lotes evaluados, así como las fechas de cada periodo del estudio, conclusiones y periodo de vida útil propuesto. Asimismo deben indicar el lugar de realización de los mismos y estar firmados por los profesionales responsables del estudio.

5.6.4.12.25 Deberán anexar la carátula de las órdenes de fabricación, los protocolos resumidos de fabricación que correspondan a los que se utilizaran en el proceso de liberación lote a lote, certificados analíticos y protocolos de liberación de los lotes evaluados en los estudios de estabilidad.

5.6.4.12.26 Programa de estudios de estabilidad posterior a la autorización de comercialización del producto, incluyendo el número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar. Estos resultados serán enviados periódicamente para la actualización de la información de estabilidad de la vacuna.

5.6.4.12.27 Validación de la Cadena de Red Fría, este informe debe venir firmado por el Responsable Sanitario.

5.6.4.12.27.1 Diluyente (cuando aplique).

5.6.4.12.27.2 Descripción y composición del diluyente.

5.6.4.12.27.3 Fórmula cualicuantitativa.

5.6.4.12.27.4 Denominación genérica de cada uno de los componentes, de acuerdo con la FEUM.

5.6.4.12.27.5 Fabricante del diluyente

5.6.4.12.27.6 Razón social y domicilio del establecimiento fabricante.

5.6.4.12.27.7 Copia de la carátula de la orden de fabricación.

5.6.4.12.27.8 Certificado de análisis del fabricante.

5.6.4.12.27.9 Descripción y capacidad del envase primario y secundario (cuando aplique).

5.6.4.12.27.10 Para el caso de envases de origen plástico, deberán presentar resultados de pruebas de atoxicidad.

5.6.4.12.27.11 Resultados de pruebas e hermeticidad, con su método analítico.

5.6.4.12.27.12 Estudios de estabilidad (cuando aplique).

5.6.4.13 Vacunas combinadas.

5.6.4.13.1 En caso de vacunas combinadas, que incluyan dos o más organismos atenuados, inactivados o antígenos purificados, los cuales pueden combinarse durante el proceso de fabricación o al momento de su administración, deberán:

5.6.4.13.1.1 Cumplir con las monografías de cada uno de los antígenos que conforman la vacuna.

5.6.4.13.1.2 Cada nueva combinación será evaluada en términos de calidad, seguridad y eficacia.

5.6.4.13.1.3 Durante el desarrollo farmacéutico deberán establecerse los parámetros de formulación, estabilidad y compatibilidad entre los componentes individuales, que incluya no sólo a los organismos o antígenos de interés, sino de manera importante deberá considerarse la selección de los preservativos, aditivos, estabilizadores, agentes inactivantes y adyuvantes por sus posibles efectos en la estabilidad, eficacia o toxicidad del producto.

5.6.4.13.1.4 La compatibilidad de cada uno de los antígenos que conforman una vacuna combinada debe demostrarse inicialmente por pruebas fisicoquímicas, bioquímicas y biológicas, así como la demostración de la integridad de éstos al momento de la combinación.

5.6.4.13.1.5 En los ensayos preclínicos se deberá demostrar la potencia e inmunogenicidad, ausencia de reversión, viabilidad, toxicidad o virulencia en modelos animales; interacción con el adyuvante y finalmente los resultados de los ensayos clínicos deberán sustentar la seguridad y eficacia de la combinación nueva.

5.6.4.13.1.6 Demostrarse que las pruebas de potencia, seguridad y pureza en cada componente no dan resultados de menor calidad que los obtenidos con el componente antes de la mezcla.

5.6.4.13.1.7 En una vacuna combinada los preservativos o los estabilizadores pueden interferir con la potencia de los componentes, por lo que en las presentaciones multidosas se evaluará el efecto sobre cada uno de ellos, y en el caso de las presentaciones unidosas su uso será restringido de acuerdo con las recomendaciones de la OMS. Asimismo deberán presentarse resultados de la cuantificación de los niveles de preservativos con relación a la dosis en el producto final y resultados de la evaluación de la eficacia e inocuidad del preservativo.

5.6.4.13.1.8 Para las vacunas que contienen adyuvantes, debe demostrarse que éstos no afectan la seguridad y potencia del producto y que son compatibles con todos los componentes de la formulación, así como su efecto sobre la respuesta inmune.

5.6.4.13.1.9 El plazo de caducidad de una vacuna combinada será establecido en base al componente que presente una vida útil más corta de acuerdo a los estudios de estabilidad presentados.

5.7 Hemoderivados.

5.7.1. Módulo I. Información administrativa-legal.

5.7.1.1 Formato de solicitud debidamente llenado ACUERDO por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, los rubros que no le apliquen a la solicitud deben ser cancelados con una línea. Firmados por el propietario, representante legal o responsable sanitario.

5.7.1.2 Pago de derechos. Conforme a la Ley Federal de Derechos.

5.7.1.3 Licencia sanitaria. Vigente donde conste las líneas de fabricación y forma farmacéuticas autorizadas y que sean congruentes con el medicamento que solicitan registrar.

5.7.1.4 Contar con licencia para fabricar producto biológicos hemoderivados.

5.7.1.5 Aviso de responsable sanitario.

5.7.1.6 Proyectos de etiqueta e instructivo (cuando aplique) acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente.

5.7.1.7 Información para prescribir amplia y reducida de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad.

5.7.1.8 Certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco expedido por la Secretaría o sus terceros autorizados o, de ser el caso, se dará reconocimiento al certificado respectivo expedido por la autoridad competente del país de origen legalizado o apostillado, siempre y cuando sea reconocido en esta materia por COFEPRIS, en original o copia certificada. Traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen y vigente al momento del ingreso de la solicitud.

5.7.1.9 Certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento expedido por la Secretaría o sus terceros autorizados o, de ser el caso, se dará reconocimiento al certificado respectivo expedido por la autoridad competente del país de origen, siempre y cuando sea reconocido en esta materia por COFEPRIS, en original o copia certificada. Traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen y vigente al momento del ingreso de la solicitud.

5.7.1.10 Certificado de buenas prácticas de fabricación del diluyente legalizado o apostillado, en caso de contenerlo, expedido por la Secretaría, de ser el caso, se dará reconocimiento al certificado respectivo expedido por la autoridad competente del país de origen, siempre y cuando sea reconocido en esta materia por COFEPRIS, en original o copia certificada. Traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen y vigente al momento del ingreso de la solicitud.

5.7.1.11 Propuestas de denominación distintiva.

5.7.1.12 Información de la patente del fármaco.

5.7.1.12.1 Documento inscrito ante el IMPI, que compruebe que la patente del medicamento se encuentra vigente o que es el licenciataria de la patente.

5.7.1.13 Acta generada en la presentación del medicamento ante el Comité de Moléculas Nuevas.

5.7.1.14 Licencia sanitaria del acondicionador (cuando aplique).

5.7.1.15 Licencia Sanitaria o Aviso de funcionamiento del distribuidor (cuando aplique).

5.7.2 Hemoderivados de fabricación extranjera, además de lo anterior:

5.7.2.1 Licencia sanitaria Vigente de los sitios involucrados en la fabricación del hemoderivado desde la etapa de fraccionamiento del plasma. Con una vigencia mínimo de seis meses al momento del ingreso de la solicitud.

5.7.2.2 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico legalizado o apostillado. En original o copia certificada. Traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen y vigente al momento del ingreso de la solicitud.

5.7.2.3 Carta de representación.

5.7.3 Hemoderivados de fabricación extranjera en su modalidad de eliminación de requisito de planta:

5.7.3.1 Licencia o certificado que acredite que la empresa cuenta con permiso para fabricar legalizado o apostillado.

5.7.3.2 Documento que acredite al representante legal en México.

5.7.3.3 Unidad de Farmacovigilancia reconocida por el CNFV.

5.7.3.4 Convenio con tercero autorizado para análisis (cuando el importador o representante legal no es filial).

5.7.4 Módulo II. Información de calidad.

5.7.4.1 La información presentada debe describir claramente los aspectos de la recolección de los materiales biológicos de partida, destacando el cumplimiento de las normas aplicables y de la FEUM. En consideración de la calidad del producto final, eficacia y la seguridad del medicamento, es de suma importancia la planificación y la recolección del material de partida.

5.7.4.2 Materiales de partida.

5.7.4.2.1 El material de partida para la obtención de hemoderivados procederá de donantes saludables y seleccionados bajo criterios establecidos. Se obtendrán a partir de donaciones de sangre total o por medio de plasmáfesis y cumplirá lo establecido en la regulación nacional o internacional vigente sobre requisitos del plasma humano para considerarse como materia prima para la producción de medicamentos.

5.7.4.3 Expediente Maestro del Plasma. Contiene la información de la recolección para el pool de plasma, relevante para la fabricación las fracciones intermedias incluyendo el crioprecipitado y todos los constituyentes del principio activo. Debe contener como mínimo:

5.7.4.3.1 Información de los Centros o Establecimientos donde el plasma o sangre fue recolectado, incluyendo.

5.7.4.3.1.1 Información epidemiológica sobre infecciones transmisibles por la sangre.

5.7.4.3.1.2 Criterios de inclusión y exclusión de los donantes.

5.7.4.3.1.3 Sistema, implementado, que permita la rastreabilidad desde la recolección hasta el producto terminado y viceversa.

5.7.4.3.1.4 Evidencias de que el material de partida ha sido obtenido o procesado bajo un sistema de aseguramiento de la calidad, según lo establecido en las Normas correspondientes a hemoderivados o las internacionales aplicables.

5.7.4.3.1.5 Calidad y Seguridad del plasma.

5.7.4.3.1.6 La sangre debe ser analizada en forma individual, empleando metodología sensible y específica, los resultados obtenidos deben ser negativos para antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, anticuerpos contra los virus de la inmunodeficiencia humana VIH 1 y VIH 2, hepatitis C y a reagentes contra sífilis.

5.7.4.3.1.7 En caso de donantes de sangre residentes o procedentes de las zonas consideradas de riesgo o con actividades de riesgo para ser portadores de enfermedades tales como brucelosis, paludismo y de tripanosomiasis americana, o con antecedentes clínicos de haberlas padecido, la sangre deberá además dar resultados negativos a las pruebas de laboratorio establecidas para cada caso.

5.7.4.3.1.8 Cuando la materia prima sea de donantes de otros países, deberá cumplirse con la normatividad del lugar de origen y la normatividad nacional. Así como las pruebas que determine la autoridad competente del país de origen.

5.7.4.3.1.9 Describir las condiciones de proceso, incluyendo la congelación, y para almacenamiento de plasma para cada establecimiento o centro responsable de la recolección de sangre/plasma.

5.7.4.3.1.10 Monografía farmacopeica de la FEUM, en caso de ser de fabricación extranjera debe cumplir con la FEUM y la farmacopea internacionalmente reconocida.

5.7.4.3.1.11 Validación de:

5.7.4.3.1.11.1 Informe de validación de las condiciones de congelamiento.

5.7.4.3.1.11.2 Informe de validación de las pruebas de donaciones.

5.7.4.3.1.12 Pruebas de marcadores virales del pool de plasma.

5.7.4.3.1.13 Análisis de ácidos nucleicos (NAT).

5.7.4.3.1.14 Características de las bolsas para sangre y plasma, incluyendo información de anticoagulantes utilizados.

5.7.4.3.1.15 Condiciones de almacenamiento (temperatura y tiempo máximo) y transporte del plasma.

5.7.4.3.1.16 Describir las condiciones de almacenamiento del plasma por cada establecimiento responsable almacenar el plasma.

5.7.4.3.1.17 Declarar los establecimientos o centros implicados en el almacenamiento e indicar la fecha de la última inspección realizada por COFEPRIS o por la autoridad competente de origen.

5.7.4.3.1.18 Describir las condiciones de transporte del plasma.

5.7.4.3.1.19 Caracterización del pool de plasma.

5.7.4.3.1.19.1 Describir la razón social y domicilio de todos los sitios implicados en el pool.

5.7.4.3.1.19.2 Describir la preparación del pool de plasma y del proceso de muestreo.

5.7.4.4 Fármaco.

5.7.4.4.1 Información general. Denominación genérica o DCI.

5.7.4.4.2 Descripción del origen.

5.7.4.4.3 Fabricación.

5.7.4.4.4 Nombre del fabricante(s) y domicilio(s) completo de las instalaciones involucradas en la fabricación el fármaco(s).

5.7.4.4.5 Diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los pasos críticos y los controles durante el proceso.

5.7.4.4.6 Protocolo e informe de validación del proceso de fabricación.

5.7.4.4.7 Control de calidad.

5.7.4.4.8 Monografía y especificaciones del fármaco. Justificación técnica de especificaciones no farmacopeicas.

5.7.4.4.9 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación del fármaco, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación. La utilización de los métodos farmacopeicos debe demostrarse que existe un desempeño adecuado.

5.7.4.4.10 Certificado de análisis del fabricante del fármaco y del fabricante del medicamento o del solicitante del registro y en su caso del maquilador.

5.7.4.5 Aditivos. Incluir la siguiente información de los aditivos utilizados en la formulación del medicamento, estén presentes o los que se eliminen durante el proceso. Así como del diluyente en caso de contenerlo.

5.7.4.5.1 Nombre, descripción y función de cada uno de ellos, estén o no en el producto final.

5.7.4.5.2 Especificaciones de cada uno de ellos incluyendo identificación, características físicas, pruebas farmacopeicas y pruebas no farmacopeicas que se lleven a cabo. Justificación de las especificaciones cuando no sean farmacopeicas.

5.7.4.5.3 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación de cada aditivo, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM, y las sustancias y materiales de referencia requeridos. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación.

5.7.4.5.4 Para el caso de aditivos usados por primera vez en un medicamento, proporcionar informe de su fabricación, caracterización y control, así como los datos que sustenten la seguridad de uso.

5.7.4.5.5 Medicamento Hemoderivado.

5.7.4.5.5.1 Desarrollo farmacéutico. Proporcionar la información correspondiente de los estudios realizados para establecer y justificar lo siguiente:

5.7.4.5.5.1.1 Forma farmacéutica y consideraciones de uso del medicamento.

5.7.4.5.5.1.2 Proceso de fabricación.

5.7.4.5.5.1.3 Controles de proceso.

5.7.4.5.5.1.4 Sistema contenedor-cierre.

5.7.4.5.5.1.5 Control de cambios durante el desarrollo.

5.7.4.5.5.1.6 Fórmula cuali-cuantitativa.

5.7.4.5.5.1.7 Expresar la fórmula cualitativa y cuantitativa por unidad de dosificación, en el caso de sales o ésteres, expresarlo en forma de base, indicando los excesos del fármaco. Para el caso de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas, expresarlo de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente y demás disposiciones jurídicas aplicables. En todos los casos indicar los aditivos utilizados en la formulación, empleando la denominación reconocida por la FEUM o internacionalmente, estén o no en el producto final, así como los excesos.

5.7.4.5.5.1.8 Declarar la composición cuali-cuantitativa de mezclas utilizadas.

5.7.4.5.5.2 Información de fabricación. Los procesos para la fabricación de hemoderivados estarán validados para demostrar su capacidad de inactivación o eliminación de los virus conocidos y desconocidos, potencialmente contaminantes como lo establece la FEUM. Asimismo se realizarán las validaciones de los procesos para demostrar la consistencia y calidad en la fabricación de los diferentes productos.

5.7.4.5.5.3 Diagrama de flujo del proceso de fabricación.

5.7.4.5.5.4 Controles en proceso con sus gráficos.

5.7.4.5.5.5 Carátulas de las órdenes de producción o de surtido de los insumos de los lotes correspondientes a los estudios de estabilidad y sus certificados analíticos emitidos por el fabricante, donde se especifique las materias primas empleadas, número de lote, donde se certifique la rastreabilidad y cantidad.

5.7.4.5.5.6 Carátulas de las órdenes de acondicionamiento.

5.7.4.5.5.7 Aseguramiento del proceso de esterilización.

5.7.4.5.5.8 Para el manejo de productos estériles o elementos que se utilicen en productos estériles, el fabricante debe proporcionar la siguiente información:

5.7.4.5.5.9 Tipo y justificación del proceso de esterilización.

5.7.4.5.5.10 Controles del proceso de esterilización.

5.7.4.5.5.11 Protocolo e informe de la validación del proceso de esterilización.

5.7.4.5.5.12 Protocolo de validación del proceso de fabricación.

5.7.4.5.5.13 Demostrar consistencia de lotes.

5.7.4.5.5.14 El número de corridas de fabricación analizadas para demostrar el proceso de consistencia debe ser justificada.

5.7.4.5.5.15 Debe considerarse en los estudios de consistencia como mínimo lo siguiente:

5.7.4.5.5.15.1 Rendimiento en las diferentes etapas.

5.7.4.5.5.15.2 Eliminación de contaminantes.

5.7.4.5.5.15.3 Cumplimiento con las especificaciones de calidad de productos intermedios y finales.

5.7.4.5.5.15.4 Evaluación de posibles productos de degradación o agregación, que conlleven a pérdida de la actividad biológica del fármaco que afecten la seguridad del medicamento.

5.7.4.5.5.16 Control de calidad.

5.7.4.5.5.17 Especificaciones con referencias bibliográficas, farmacopéicas o la justificación técnica cuando no sean farmacopéicas.

5.7.4.5.5.18 Descripción de los métodos analíticos, incluyendo tipo de las sustancias de referencia.

5.7.4.5.5.19 Describir la equivalencia de las UI a una unidad métrica internacional, p. ej. miligramos, gramos, etc.

5.7.4.5.5.20 Protocolo e informe de la validación de los métodos analíticos.

5.7.4.5.5.21 Estabilidad. Los medicamentos de origen biológico son particularmente sensibles a condiciones de temperatura, humedad, luz, etc. Los estudios deben estar apegados a la Norma Oficial Mexicana correspondiente o a la normatividad aplicable del país de origen.

5.7.4.5.5.22 Protocolo de estabilidad. Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera se debe indicar la guía o norma internacional que utilizan para establecer las condiciones de temperatura y humedad, así como de condiciones especiales.

5.7.4.5.5.23 Resultados tabulados de los estudios de estabilidad acelerada y los avances de los estudios de estabilidad a largo plazo, con la evidencia analítica generada de la condición inicial y final.

5.7.4.5.5.24 Resultados tabulados de condiciones especiales.

5.7.5 Módulo III. Estudios preclínicos.

5.7.5.1 Estudios farmacodinámicos.

5.7.5.2 Farmacodinamia en relación con las indicaciones propuestas.

5.7.5.3 Farmacodinamia general.

5.7.5.4 Interacciones farmacológicas.

5.7.5.5 Estudios farmacocinéticos.

5.7.5.6 Farmacocinética de dosis única.

5.7.5.7 Farmacocinética de dosis repetidas.

5.7.5.8 Toxicología.

5.7.5.9 Toxicidad a dosis única.

5.7.5.10 Toxicidad a dosis múltiples.

5.7.5.11 Genotoxicidad y mutagenicidad.

5.7.5.12 Carcinogenicidad.

5.7.5.13 Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

5.7.5.14 Tolerancia local, si procede.

5.7.6 Módulo IV. Estudios clínicos.

5.7.6.1 Estudios clínicos controlados y diseñados para demostrar la indicación terapéutica propuesta.

5.7.6.2 Estudios Fase I.

5.7.6.3 Estudios Fase II.

5.7.6.4 Estudios Fase III.

5.7.6.5 Estudios Fase IV. Si el medicamento se comercializa en otros países, presentar la información disponible sobre farmacovigilancia.

5.7.6.6 Para combinaciones: Estudios riesgo beneficio.

5.8 Medicamentos huérfanos.

5.8.1 Los medicamentos huérfanos recibirán un reconocimiento de esta condición y no serán sujetos de obtener un registro sanitario. Para la obtención de este reconocimiento deberán cumplir con las características técnicas y científicas que a continuación se describen.

5.8.1.1 Módulo I. Información administrativa-legal.

5.8.1.1.1 Carta solicitando el reconocimiento de medicamento huérfano, expresando claramente las condiciones solicitadas, incluyendo: Una descripción de la enfermedad para la que se pide el uso del medicamento y las condiciones previstas de uso, la autorización dada por agencias regulatorias Nacionales (ARN) como son: la Administración de Alimentos y fármacos de los Estados Unidos, (FD&A por sus siglas en inglés), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) u otra autoridad sanitaria competente, así como el nombre y firma del responsable que rubrica el expediente.

5.8.1.1.2 Fabricante nacional (si aplica):

5.8.1.1.2.1 Licencia sanitaria indicando el giro de fábrica o laboratorio de medicamento y productos biológicos para uso humano, el cual debe estar vigente, indicando la línea de fabricación y forma farmacéutica que solicitan sean reconocidos.

5.8.1.1.2.2 Aviso de responsable sanitario.

5.8.1.1.2.3 Certificado de buenas prácticas de fabricación legalizado o apostillado en original o copia certificada del (os) establecimiento (s) que participan en el proceso de fabricación del fármaco de síntesis química, de origen biológico o biofármaco empleado para el medicamento, emitido por el país de origen, con su traducción al idioma español realizado por perito traductor en México (si aplica). Se aceptan los Certificados de Producto Farmacéuticos, para países que no emitan CBPF, que establezcan que se cumple con las buenas prácticas de fabricación. Dado la naturaleza de estos productos se aceptan los certificados emitidos por las agencias reconocidas por la autoridad sanitaria mexicana (COFEPRIS), así como las emitidas por el país de origen o por la autoridad sanitaria mexicana COFEPRIS.

5.8.1.1.3 Fabricación extranjera:

5.8.1.1.3.1 Aviso de funcionamiento del sitio de almacén en México, indicando que están autorizados como sitio de almacén de medicamentos y productos biológicos para uso humano, el cual debe estar vigente.

5.8.1.1.3.2 Aviso de funcionamiento del sitio de distribución en México, indicando que están autorizados como sitio de distribución de medicamentos y productos biológicos para uso humano, el cual deberá estar vigente.

5.8.1.1.3.3 Aviso de Responsable Sanitario de cada uno de los establecimientos involucrados en la comercialización del producto. (Almacén, distribuidor, etc.).

5.8.1.1.3.4 Certificado de buenas prácticas de fabricación legalizado o apostillado en original o copia certificada del (os) establecimiento (s) que participan en el proceso de fabricación del fármaco de síntesis química, de origen biológico o biofármaco empleado para el medicamento, emitido por el país de origen, con su traducción al idioma español realizado por perito traductor en México (si aplica). Se aceptan los Certificados de Producto Farmacéuticos, para países que no emitan CBPF, que establezcan que se cumple con las buenas prácticas de fabricación. Dado la naturaleza de estos productos se aceptan los certificados emitidos por las agencias reconocidas por la autoridad sanitaria mexicana (COFEPRIS), así como las emitidas por el país de origen o por la autoridad sanitaria mexicana COFEPRIS.

5.8.1.1.3.5 Certificado de buenas prácticas de fabricación legalizado o apostillado en original o copia certificada del (os) establecimiento (s) que participan en el proceso de fabricación del medicamento, emitido por el país de origen, con su traducción al idioma español realizado por perito traductor en México (si aplica). Se aceptan los Certificados de Producto Farmacéuticos, para países que no emitan CBPF, que establezcan que se cumple con las buenas prácticas de fabricación. Dado la naturaleza de estos productos se aceptan los certificados emitidos por las agencias reconocidas por la autoridad sanitaria mexicana (COFEPRIS), así como las emitidas por el país de origen o por la autoridad sanitaria mexicana COFEPRIS.

5.8.1.1.3.6 Certificado de Libre Venta o equivalente legalizado o apostillado en original o copia certificada, emitido por el país de origen, con su traducción al idioma español realizado por perito traductor en México (si aplica).

5.8.1.1.3.7 Carta de representación legalizada o apostillada en original o copia certificada, con su traducción al idioma español realizado por perito traductor en México (si aplica). Sólo aplica cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante.

5.8.1.1.3.8 Marbetes de acuerdo a la Norma mexicana correspondiente vigente.

5.8.1.1.3.9 Para el caso de medicamentos de origen biológico además de lo establecido en la normatividad de etiquetado vigente, deberán cumplir lo indicado en la FEUM (si aplica).

5.8.1.1.3.10 Para los medicamentos biotecnológicos las etiquetas deberán contener además de lo establecido en la normatividad de etiquetado vigente lo siguiente: Denominación distintiva, denominación genérica internacional con independencia de la denominación distintiva, las siglas M.B., forma farmacéutica (actualizada con base en la FEUM vigente), concentración, fabricante del biofármaco y su origen, fórmula, vía de administración, contenido, dosis, leyendas de conservación y almacenaje, leyendas de advertencia y precautorias, número de lote, fecha de caducidad, lugar del envasado, distribuidor y en su caso el importador.

5.8.1.1.3.11 Artes del país de origen: Impresión de las artes del país de origen sin traducción, ya que se acepta el etiquetado de origen lo anterior como un apoyo para la importación del producto (si aplica).

5.8.1.1.3.12 Instructivo: Seguir la normatividad mexicana correspondiente vigente para instructivo, con vocabulario claro y adecuado para la población a la que va dirigida (médico, enfermeras (os), pacientes, etc.). No deben incluir estudios clínicos, ya que éstos se entregarán al médico especialista mediante monografías.

5.8.1.1.3.13 Inserto del país de origen: Impresión del formato del país de origen sin traducción, se acepta el inserto en idioma de origen, lo anterior como un apoyo para la importación del producto (si aplica).

5.8.1.1.3.14 Información para prescribir amplia: De acuerdo a lo estipulado en el Artículo 42 del reglamento de la Ley general de Salud en Materia de publicidad. Adicionalmente se deberá considerar las leyendas de protección siguientes: Este medicamento sólo podrá ser prescrito por médicos especialistas (se entiende como médico especialista al médico que se ha especializado en la enfermedad a la que va dirigida el medicamento) y literatura exclusiva para el médico.

5.8.1.1.3.15 Información para prescribir reducida: De acuerdo a lo estipulado en el Artículo 42 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad. Adicionalmente se deberá considerar las leyendas de protección siguientes: Este medicamento sólo podrá ser prescrito por médicos especialistas (se entiende como médico especialista al médico que se ha especializado en la enfermedad a la que va dirigida el medicamento) y literatura exclusiva para el médico.

5.8.1.1.3.16 Propuestas de denominación distintiva: Para los medicamentos huérfanos se aceptará la Denominación Distintiva del país de origen siempre y cuando cumpla con lo establecido en el artículo 23 del

Reglamento de Insumos para la Salud, así como los artículos 225 y 212 de la Ley General de Salud. En caso que la Denominación Distintiva no cumpla con los artículos antes señalados, deberán proponer una nueva Denominación Distintiva para ser sometida a su evaluación.

5.8.1.1.3.17 Información de la patente del fármaco (s) de síntesis química, origen biológico o biofármaco (s), si procede: Documentación que demuestre que es el titular de la patente de la sustancia o ingrediente activo, inscrita en el IMPI, o licencia de explotación, inscrita en el IMPI, o carta bajo propuesta de decir verdad, que cumple con las disposiciones aplicables en materia de patentes respecto a la sustancia o ingrediente activo objeto de su solicitud. En caso de ser la casa matriz en el extranjero la titular de la patente en México y la filial que solicita el registro tenga diferencia en la razón, deberá presentar licencia de explotación, inscrita ante el IMPI a favor del establecimiento en México.

5.8.1.2 Módulo II. Información de calidad.

5.8.1.2.1 Fármaco.

5.8.1.2.1.1 Farmoquímicos o Síntesis química.

5.8.1.2.1.2 Información de fabricación.

5.8.1.2.1.2.1 Nombre y sitio de fabricación.

5.8.1.2.1.2.2 Ruta de síntesis y diagrama de flujo.

5.8.1.2.1.3 Información General.

5.8.1.2.1.3.1 Nombre químico, denominación distintiva internacional (DCI), así como el nombre genérico.

5.8.1.2.1.3.2 Características fisicoquímicas: descripción física (polvo blanco, café, cristalino, etc.), solubilidad (disolventes polares, no polares, iónicos), pH, pKa, peso molecular.

5.8.1.2.1.3.3 Descripción estructural del fármaco: Expresar la estructura química, fórmula molecular condensada, polimorfismo (tipo de cristal obtenido en la ruta de síntesis o indicar si es amorfo) y tipo de isomería obtenido en la síntesis.

5.8.1.2.1.3.4 Indicar los disolventes utilizados e impurezas posibles generadas durante la síntesis.

5.8.1.2.1.3.5 Caracterización del fármaco a través de las diversas instrumentaciones analíticas aplicables al fármaco (espectroscopias, análisis fisicoquímicos, difracción de rayos X, entre otras).

5.8.1.2.1.4 Controles del fármaco.

5.8.1.2.1.4.1 Especificaciones del fármaco: Presentar la justificación de cada especificación de las pruebas y/o determinaciones.

5.8.1.2.1.4.2 Métodos analíticos: Descripción de los métodos analíticos empleados, presentar la monografía farmacopeica, en caso de no ser farmacopeico anexar informe de validación.

5.8.1.2.1.4.3 Certificado analítico del fármaco de uno a tres lotes.

5.8.1.2.1.5 Estabilidad.

5.8.1.2.1.5.1 Informe de estabilidad de uno a tres lotes, el cual incluye: Protocolo, tabla de resultados de los parámetros evaluados (condiciones aceleradas y largo plazo) y conclusiones. Se aceptan los resultados enviados por el país de origen.

5.8.1.2.2 Biofármacos.

5.8.1.2.2.1 Información de fabricación.

5.8.1.2.2.1.1 Razón social y domicilio del establecimiento (s) fabricante (s) que participan en el proceso de fabricación.

5.8.1.2.2.1.2 Descripción del sistema de construcción de: gen, vector – huésped, cepa o línea celular, banco celular semilla, banco celular maestro y de trabajo.

5.8.1.2.2.1.3 Descripción del proceso de fabricación con su diagrama de flujo con los controles fisicoquímicos.

5.8.1.2.2.1.4 Indicar y describir en su caso si se realiza algún tipo de esterilización y/o liofilización durante la fabricación del biofármaco, el cual se deberá incluir.

5.8.1.2.2.1.5 Indicar si se emplea algún aditivo en combinación durante la fabricación del biofármaco, para ello deberán indicar su función y controles del mismo.

5.8.1.2.2.2 Información General.

5.8.1.2.2.2.1 Nombre químico, Denominación Común Internacional (DCI), Denominación Genérica.

5.8.1.2.2.2.2 Características fisicoquímicas: descripción física (p. ej. polvo blanco, café, cristalino, etc.), solubilidad, peso molecular, y demás que apliquen.

5.8.1.2.2.3 Descripción de la estructura química y fórmula molecular del biofármaco.

5.8.1.2.2.4 Caracterización del biofármaco mediante el análisis estructural, incluyendo métodos que lo puedan caracterizar como puede ser: Espectroscopia de masas, isoelectroenfoque (IEF), electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE), mapa peptídico, secuencia de la proteína o todas aquellas que apliquen.

5.8.1.2.3 Controles del biofármaco

5.8.1.2.3.1 Especificaciones del biofármaco: Presentar la justificación de cada especificación de las pruebas y/o determinaciones.

5.8.1.2.3.2 Métodos analíticos: Descripción de los métodos analíticos empleados, presentar la monografía farmacopeica, en caso de no ser farmacopeico anexar informe de validación.

5.8.1.2.3.3 Certificado analítico del fármaco de uno a tres lotes. El certificado debe estar firmado por el responsable sanitario y/o equivalente del solicitante.

5.8.1.2.4 Estabilidad.

5.8.1.2.4.1 Informe de estabilidad correspondiente de uno a tres lotes, el cual incluye: Protocolo, tabla de resultados de los parámetros evaluados (condiciones aceleradas y largo plazo) y conclusiones.

5.8.1.2.3 Aditivos.

5.8.1.2.3.1 Control de aditivos: Descripción del método analítico empleados, especificaciones y certificados analíticos, incluyendo referencia bibliográfica de la monografía farmacopeica de acuerdo a la última edición de la FEUM, u otras farmacopeas reconocidas internacionalmente. Para el caso de aditivos de origen animal presentar información de seguridad, así como de resultados de determinaciones específicas de agentes adventicios (p. ej. Encefalopatía espongiiforme).

5.8.1.2.3.2 Producto terminado.**5.8.1.2.3.3 Descripción del producto.**

5.8.1.2.3.3.1 Fórmula cuali-cuantitativa: Declarar las denominaciones genéricas de la materia prima y fármaco, indicar la cantidad de sal del fármaco empleada cuando aplique la equivalencia sal-base, expresar y justificar excesos (especificando la cantidad) de materia prima y fármaco (s) en los casos en que aplique. De igual forma declarar la materia prima que se elimina durante el proceso o utilizados en la producción y que no se encuentren en producto terminado. Indicar en caso que aplique la composición cuali-cuantitativa de mezclas utilizadas.

5.8.1.2.3.4 Fabricación.

5.8.1.2.3.4.1 Indicar la función de cada uno de los aditivos participantes en la fabricación del medicamento, incluyendo el fármaco o biofármaco.

5.8.1.2.3.4.2 Descripción del proceso de fabricación con sus controles y diagrama de flujo.

5.8.1.2.3.4.3 En caso de productos que implique un proceso de esterilización incluir: descripción del proceso de esterilización.

5.8.1.2.3.4.4 Ordenes de fabricación de uno a tres lotes.**5.8.1.2.3.5 Control de Producto Terminado.**

5.8.1.2.3.5.1 Especificaciones del medicamento: Justificación de cada especificación de las pruebas y/o determinaciones.

5.8.1.2.3.5.2 Métodos analíticos: Descripción de los métodos analíticos empleados, presentar la monografía farmacopeica, en caso de no ser farmacopeico anexar informe de validación.

5.8.1.2.3.5.3 Certificado analítico del medicamento de uno a tres lotes.**5.8.1.2.3.6 Estabilidad de Producto Terminado.**

5.8.1.2.3.6.1 Informe de estabilidad de uno o tres lotes anexando: Protocolo, tabla de resultados de los parámetros evaluados (condiciones aceleradas y largo plazo) y conclusiones. Si el medicamento huérfano se mezcla con alguna solución o vehículo para su administración, se deberá presentar el estudio de estabilidad de la mezcla. En caso que el solicitante requiere presentaciones con diferentes sistemas contenedores cierre, deberán presentar el estudio de estabilidad para cada uno de ellos. El plazo de caducidad será otorgado conforme a lo establecido por la NOM-073-SSA1-2005 (Véase numeral 2.3), se considerara la caducidad del país de origen, siempre y cuando presenten los resultados de estabilidad completos que justifiquen dicha caducidad, la cual no deberá ser menor a 24 meses.

5.8.1.2.3.7 Sistema contenedor – cierre.

5.8.1.2.3.7.1 Descripción y capacidad del envase primario: Descripción de todos los componentes del envase primario, p. ej.: tapones, goteros, sellos, etc.

5.8.1.2.3.7.2 Descripción y capacidad del envase secundarios.

5.8.1.2.3.7.3 Información y/o registro del dispositivo anexo.

5.8.1.2.3.7.4 Especificaciones, monografía y resultados de la Prueba de hermeticidad (si aplica) o prueba que garantice que el sistema contenedor cierre evita fugas que puedan causar daño a la salud o contaminar química o microbiológicamente al medicamento.

5.8.1.2.3.7.5 En caso de contener algún dispositivo médico deberán remitir: su descripción y en caso que aplique anexar el registro correspondiente el cual deberá estar vigente.

5.8.1.2.4 Para el caso de medicamentos hemoderivados huérfanos.**5.8.1.2.4.1 Demostrar la seguridad y calidad.****5.8.1.2.4.1.1 Materiales de partida.**

5.8.1.2.4.1.1.1 Certificado de análisis del lote el cual asegure la calidad y seguridad del plasma a utilizar en la producción (fraccionamiento) y que se demuestre que el lote no contenga: Virus de hepatitis, Virus de Inmunodeficiencia Adquirida, o algunos agentes adventicios (material contaminante (químico, bioquímico o microbiano introducido accidentalmente y que no es parte del proceso de manufactura del principio activo o del producto final).

5.8.1.2.4.1.1.2 Certificado del Archivo Maestro de Plasma emitido por la agencia reguladora nacional del país de origen, autenticado y con traducción al español realizado por perito traductor.

5.8.1.2.4.1.2 Proceso de fabricación.

5.8.1.2.4.1.2.1 Diagrama de flujo con los controles en proceso del fraccionamiento, obtención, purificación, remoción viral e inactivación, liofilizado (si aplica), llenado y acondicionado. En caso de haber más de un establecimiento involucrado en el proceso señalarlo dentro del diagrama.

5.8.1.2.4.1.2.2 Controles del fraccionamiento.

5.8.1.2.4.1.2.3 Métodos analíticos: Descripción de los métodos analíticos empleados con sus referencias bibliográficas, en caso de no ser farmacopeico anexar informe de validación.

5.8.1.2.4.1.2.4 Especificaciones y certificado de análisis.

5.8.1.2.4.1.2.5 Informe de estabilidad de uno o tres lotes anexando: Protocolo, tabla de resultados de los parámetros evaluados (condiciones aceleradas y largo plazo) y conclusiones. Si el medicamento huérfano se mezcle con alguna solución o vehículo para su administración, se deberá presentar el estudio de estabilidad de la mezcla. En caso que el solicitante requiere presentaciones con diferentes sistemas contenedores cierre, deberán presentar el estudio de estabilidad para cada uno de ellos. El plazo de caducidad será otorgado conforme a lo establecido por la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005 (Véase numeral 2.3), se considerará la caducidad del país de origen, siempre y cuando presenten los resultados de estabilidad completos que justifiquen dicha caducidad, la cual no deberá ser menor a 24 meses.

5.8.1.3 Módulo III. Información que avala al medicamento como huérfano.**5.8.1.3.1 Reconocimiento de medicamento como huérfano.**

5.8.1.3.1.1 Información de la prevalencia de los casos reportados de la enfermedad en la población, la cual no deberá ser más de 5 pacientes por cada 10000 habitantes.

5.8.1.3.1.2 Información de la base de datos a nivel internacional del reconocimiento de producto huérfano emitida por otras Agencias Reguladoras Nacionales (ARN), como EMA, FDA de EUA, etc.

5.8.1.3.1.3 Información de casos diagnosticados en México, especialmente para aquellos productos que no sean reconocidos como huérfanos en otros países. La información aceptada para prevalencia en México, es la generada por Instituciones de Salud (reconocidos), tales como el IMSS, ISSSTE, Institutos de Salud, etc. No se acepta de médicos particulares.

5.8.1.3.2 Si un medicamento huérfano es similar a otro medicamento huérfano ya reconocido en México para la misma enfermedad rara, el solicitante debe demostrar la igualdad o en su caso la superioridad clínica, prevalencia, prevención, diagnóstico, eficacia, seguridad y tratamiento de esa enfermedad rara, y sólo bajo estas consideraciones será entonces evaluado para otorgar el reconocimiento de medicamento huérfano, no habiendo exclusividad del medicamento previamente reconocido para este tipo de patología.

5.8.1.4 Módulo IV. Estudios preclínicos.

5.8.1.4.1 Ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica en la persona en que se realiza son admisibles.

5.8.1.4.2 Estudios preclínicos.**5.8.1.4.2.1 Resumen de estudios farmacodinámicos: Mecanismos de acción.**

5.8.1.4.2.2 Resumen de estudios farmacocinéticos: Absorción, distribución, vida media, concentración máxima, excreción.

5.8.1.4.2.3 Resumen de Toxicología: Subaguda, aguda o crónica de la reproducción, genotoxicidad, mutagenicidad y teratogenicidad.

5.8.1.5 Módulo V. Estudios clínicos.

5.8.1.5.1 En los ensayos clínicos con medicamentos huérfanos, el sujeto del ensayo clínico y el número de sujetos que participan en él presentan unas peculiaridades; al ir destinados a enfermedades poco frecuentes el número de sujetos es reducido y aunque la legislación no establece número mínimo de sujetos para la realización de un ensayo clínico, en la práctica se considera un margen de individuos para asegurar la efectividad del ensayo según la fase del mismo, margen que en algunas de las fases del ensayo clínico es imposible de cumplir con este tipo de medicamentos; para subsanar este problema se prevén en estos casos excepcionales, el reconocimiento de medicamento huérfano de la especialidad farmacéutica se dará con unas determinadas reservas o condiciones.

5.8.1.5.2 Los ensayos clínicos deben realizarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica en la que resultan afectados seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que actualicen los referidos postulados.

5.8.1.5.3 En el caso de medicamentos huérfanos utilizados ha de entenderse que el beneficio deberá superar el riesgo ya que se destinará directamente a pacientes.

5.8.1.5.4 Estudios clínicos.

5.8.1.5.4.1 Resumen del estudio clínico Fase I.

5.8.1.5.4.1.1 Estudios de farmacocinética y farmacodinamia que proporcionen información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en algunos casos en pacientes, y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores.

5.8.1.5.4.2 Resumen del estudio clínico Fase II.

5.8.1.5.4.2.1 Se realizará en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés.

5.8.1.5.4.2.2 Tiene como objetivo: proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Por lo general, estos ensayos clínicos serán controlados y con asignación aleatoria de los tratamientos.

5.8.1.5.4.3 Resumen del estudio clínico Fase III.

5.8.1.5.4.3.1 Son ensayos destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada.

5.8.1.5.4.4 Farmacovigilancia.

5.8.1.5.4.4.1 En el caso de medicamentos huérfanos el seguimiento de los efectos adversos con estos tratamientos una vez comercializados es más necesario puesto que el estudio se ha realizado en un número menor de enfermos; por ello se exigen para estos medicamentos que el titular de la autorización realice un programa de estudios determinado cuyos resultados constituirán la base de una nueva evaluación beneficio/riesgo.

5.8.1.5.4.4.2 Siendo necesaria la vigilancia tras la salida al mercado y/o los estudios de seguimiento a corto y a largo plazo para proporcionar información adicional sobre seguridad y eficacia para los subgrupos de la población en general poniendo mayor atención a la población pediátrica, puesto que, normalmente, la base de datos pediátrica es limitada cuando se autoriza un medicamento. Por tanto, el seguimiento de los efectos adversos de medicamentos huérfanos en pediatría es todavía más necesario que en otros tipos de medicamentos.

5.8.1.6 Renovación de Reconocimiento de Medicamentos Huérfanos.

5.8.1.6.1 El reconocimiento de los Medicamentos Huérfanos tendrá una vigencia de 2 años y será sujeta a renovación de mismo presentando la siguiente información:

5.8.1.6.1.1 Solicitud por escrito libre (clave EL del número de control CIS).

5.8.1.6.1.2 Carta solicitando la renovación del reconocimiento de producto huérfano.

5.8.1.6.1.3 Copia simple del oficio de producto huérfano inicial y en caso de haber realizado alguna modificación remitir de igual forma copia del último oficio actualizado.

5.8.1.6.1.4 Copia simple de las artes del país de origen, marbetes, instructivo (si aplica) e IPP's en su versión amplia y reducida evaluadas por la COFEPRIS. En caso de no haber sido presentadas cuando se solicitó el reconocimiento, deberán remitirlas.

5.8.1.6.1.5 En caso de haber realizado alguna actualización (modificación), remitir copia simple de las artes del país de origen, marbetes, instructivo (si aplica) e IPP's en su versión amplia y reducida evaluadas por la COFEPRIS.

5.8.1.6.1.6 Copia simple del reporte semestral ante el CNFV.

5.9 Medicamentos herbolarios.

5.9.1 Para el caso de solicitud de Registro Sanitario de medicamentos herbolarios, deberán cumplir con las características técnicas y científicas que a continuación se describe.

5.9.2 En este apartado podrán considerarse a los medicamentos que dentro de su composición contengan plantas medicinales en combinación con vitaminas y/o minerales y/o aminoácidos, siempre y cuando el contenido de estas últimas no sobrepasen la ingesta diaria recomendada y las plantas medicinales sean las que causen el efecto terapéutico.

5.9.3 Módulo I Información administrativa-legal.

5.9.3.1 Formato de solicitud. Debidamente llenado. Los rubros que no le apliquen a la solicitud deben ser cancelados con una línea. Firmados por el propietario, representante legal o responsable sanitario.

5.9.3.2 Pago de derechos. Conforme a la Ley Federal de Derechos.

5.9.3.3 Licencia sanitaria con el giro de medicamento Herbolario. Vigente donde conste las líneas de fabricación y forma farmacéuticas autorizadas y que sean congruentes con el medicamento que solicitan registrar.

5.9.3.4 Proyectos de etiqueta e instructivos por duplicado, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente.

5.9.3.5 Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida por duplicado según lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad, basados en la información de los numerales 5.3.3.

5.9.3.6 Para los principios activos (materiales vegetales, vitaminas, minerales y/o aminoácidos) el documento que deberán remitir será un certificado de análisis de origen y un certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento, los cuales deben corresponder al mismo lote.

5.9.3.7 Certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento. Original o copia certificada legalizada o apostillada. Vigente y emitido por la Autoridad competente del país de origen, anexar traducción al idioma español realizado por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen.

5.9.3.8 Propuestas de denominación distintiva.

5.9.3.9 Fórmula cuantitativa firmada por el Responsable Sanitario, indicando Ingredientes botánicos: forma física (extracto seco, extracto fluido, extracto blando, polvo, aceite esencial, etcétera) de la parte de la planta empleada (raíz, tallo, flor, fruto, etcétera), nombre científico de la planta (Género y especie) seguido entre paréntesis de su nombre popular y cantidad del ingrediente expresada en el sistema internacional de unidades (g, mg, etc.), para el caso de extractos, la equivalencia del o los marcador(es) químicos característicos de la especie, la proporción planta: extracto, así como indicando el porcentaje del contenido del solvente de extracción. Deberán declararse los excesos. En todos los casos indicar los aditivos utilizados en la formulación, empleando la denominación reconocida por la FEUM o internacionalmente, estén o no en el producto final.

5.9.3.10 Original o copia certificada del Certificado de Identificación taxonómica emitido por una institución que cuente con Herbario, con una vigencia de no más de tres años de emisión.

5.9.3.11 Para el caso de fabricación extranjera además de lo anteriormente descrito, deberán remitir:

5.9.3.11.1 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico vigente legalizado o apostillado en original o copia certificada, anexar traducción al idioma español realizado por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen.

5.9.3.11.2 Carta de representación, en original o copia certificada, notariada en el lugar de origen y protocolizada en México.

5.9.3.11.3 Información de la modalidad de eliminación de requisito de planta en territorio nacional, si aplica.

5.9.4 Módulo II Información de calidad

5.9.4.1 Fármaco(s). Incluir la siguiente información relacionada con la materia vegetal o los materiales vegetales presentes en la formulación del medicamento.

5.9.4.1.1 Todos los materiales vegetales deberán ser examinados y seguir los métodos generales descritos en la FHEUM: Metales pesado, plaguicidas, determinación de microorganismos y materia extraña. El certificado emitido para cada determinación puede ser emitido por el fabricante del medicamento o por un tercer autorizado.

5.9.4.1.2 Especificaciones y descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación de la calidad de la materia vegetal, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FHEUM. Cuando en la FHEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación. La utilización de los métodos farmacopeicos debe de demostrarse que existe un desempeño adecuado.

5.9.4.1.3 Certificado de análisis del proveedor del material vegetal y del fabricante del medicamento o del solicitante del registro y en su caso del maquilador, firmados por el Responsable Sanitario.

5.9.4.1.4 Para el caso en el que la materia prima sea un extracto, además de lo indicado anteriormente, deberá remitir la siguiente información:

5.9.4.1.4.1 Breve descripción y diagrama de flujo del proceso de extracción indicando el tipo de extracción y etapas del proceso, solventes utilizados y eliminación de los mismos, descripción de los controles que aseguren la calidad del material vegetal. Además deberá indicar qué etapas se realizan de manera manual y cuáles de manera automática.

5.9.4.1.4.2 Metodología analítica y validación de la metodología utilizada para la identificación y cuantificación del marcador presente en el extracto, incluir la evidencia analítica obtenida.

5.9.4.2 Aditivo(s). Incluir la siguiente información de los aditivos utilizados en la formulación del medicamento, estén o no presentes en el producto final.

5.9.4.2.1 Denominación genérica, descripción y función de cada uno de ellos, estén o no en el producto final.

5.9.4.2.2 Especificaciones de cada uno de ellos incluyendo identificación, características físicas, pruebas farmacopeicas y pruebas no farmacopeicas que se lleven a cabo. Justificación de las especificaciones cuando no sean farmacopeicas.

5.9.4.2.3 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación de cada aditivo, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM, y las sustancias y materiales de referencia requeridos. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación.

5.9.4.2.4 En caso de aditivos nuevos presentar estudios que demuestren la seguridad de uso.

5.9.4.2.5 Para el caso de aditivos usados por primera vez en un medicamento, proporcionar informe de su fabricación, caracterización y control, así como los datos que sustenten la seguridad de uso.

5.9.4.3 Medicamento.

5.9.4.3.1 Información de fabricación.

5.9.4.3.1.1 Descripción del proceso de fabricación del producto terminado indicando cada etapa, si las operaciones se realizan de manera manual o automática, los controles que tienen durante el proceso; descripción del proceso de limpieza y sanitización de las áreas de trabajo, mencionar la existencia de programas de mantenimiento y calibración del equipo utilizado, descripción de las condiciones en las que trabaja el personal y la documentación técnica en la que avalen las buenas prácticas de fabricación.

5.9.4.3.1.2 Carátulas de las órdenes de producción o de surtido de los insumos de los lotes correspondientes a los estudios de estabilidad, donde se especifique las materias primas empleadas, número de lote, donde se certifique la rastreabilidad y cantidad.

5.9.4.3.1.3 Carátulas de las órdenes de Acondicionamiento.

5.9.4.3.1.4 Controles del medicamento.

5.9.4.3.1.5 Especificaciones con referencias bibliográficas, farmacopéicas o la justificación técnica cuando no sean farmacopéicas.

5.9.4.3.1.6 Descripción de los métodos analíticos empleados para las determinaciones realizadas en el medicamento.

5.9.4.3.1.7 Protocolo e informe de la validación de los métodos analíticos, para el caso de métodos no farmacopeicos.

5.9.4.3.1.8 Certificados de análisis, de los lotes sometidos a estabilidad, emitidos por el fabricante del medicamento, firmados por el responsable sanitario o profesional responsable equivalente. Incluir la evidencia analítica obtenida de las determinaciones realizadas.

5.9.4.3.1.9 Para el caso en el que el medicamento contenga extractos como materia prima deberá remitir la identificación y cuantificación del marcador presente en el extracto, el cual se reflejara en el certificado de análisis.

5.9.4.3.1.10 Estudios de estabilidad. de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente.

5.9.4.3.1.11 Protocolo de estabilidad. Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera se deberá incluir la guía internacional que utilizan para establecer las condiciones de temperatura y humedad, así como de condiciones especiales.

5.9.4.3.1.12 Resultados tabulados de los estudios de estabilidad acelerada y los avances de los estudios de estabilidad a largo plazo, con la evidencia analítica generada de la condición inicial y final.

5.9.4.3.1.13 Conclusiones de los estudios de estabilidad.

5.9.4.3.1.14 La Autoridad tiene la facultad de solicitar los cálculos que demuestren la validez de los resultados expresados.

5.9.4.3.2 Sistema de envase.

5.9.4.3.2.1 Envase primario.

5.9.4.3.2.1.1 Descripción y capacidad del envase primario.

5.9.4.3.2.1.2 Cumplir con las pruebas para el sistema de envase que establece la FEUM vigente.

5.9.4.3.2.2 Pruebas y evaluación aplicables a los materiales de envase.

5.9.4.3.2.2.1 Pruebas biológicas, incluyendo pruebas de atoxicidad si son aplicables.

5.9.4.3.2.2.2 Pruebas microbiológicas si son aplicables.

5.9.4.3.2.2.3 Pruebas de evaluación del sistema contenedor-cierre.

5.9.4.3.2.2.4 Método analítico de las pruebas realizadas al envase primario.

5.9.4.3.2.2.5 Descripción y justificación de actividades de tratamiento realizadas a los envases primarios si son aplicables.

5.9.4.3.2.2.6 Certificados de análisis emitidos por el fabricante del medicamento para cada uno de los materiales del sistema contenedor-cierre empleados en el producto.

5.9.4.3.2.2 Envase secundario.

5.9.4.3.2.2.1 Descripción y capacidad del envase secundario.

5.9.5 Módulo III Información bibliográfica.

5.9.5.1 Información bibliográfica de carácter científico, médico y técnico de reciente publicación para justificar la seguridad y eficacia del producto así como lo declarado en la Información para Prescribir, la misma deberá ser procedente de revistas indexadas.

5.9.5.2 La información bibliográfica enviada como respaldo deberá ser específica en cuanto a los siguientes rubros:

5.9.5.2.1 Género y especie de la planta que se está utilizando.

5.9.5.2.2 Forma física.

5.9.5.2.3 Parte de la planta que se esté utilizando.

5.9.5.2.4 Forma farmacéutica.

5.9.5.2.5 Indicación terapéutica a la cual se pretende dirigir el producto.

5.9.5.2.6 Grupo de edades a quien se encuentra dirigido.

5.9.5.2.7 Justificación de la dosis terapéutica en cuanto a un esquema terapéutico.

5.9.5.3 En caso de no contar con la información descrita anteriormente deberán realizar estudios preclínicos y clínicos para demostrar la seguridad y eficacia de su producto la cual consiste en lo siguiente.

5.9.6 Módulo IV. Estudios preclínicos.

5.9.6.1 Estudios farmacodinámicos.

5.9.6.2 Farmacodinamia en relación con las indicaciones propuestas.

5.9.6.3 Farmacodinamia general.

5.9.6.4 Interacciones farmacológicas.

5.9.6.5 Estudios farmacocinéticos.

5.9.6.6 Farmacocinética de dosis única.

5.9.6.7 Farmacocinética de dosis repetidas.

5.9.6.8 Estudios de absorción y distribución en animales normales y gestantes.

5.9.6.9 Estudios de biotransformación y excreción en animales normales.

5.9.6.10 Toxicología.

5.9.6.11 Toxicidad a dosis única.

5.9.6.12 Toxicidad a dosis múltiples.

5.9.6.13 Genotoxicidad y mutagenicidad.

5.9.6.14 Carcinogenicidad.

5.9.6.15 Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

5.9.6.16 Tolerancia local, si procede.

5.9.7 Módulo V. Estudios clínicos.

5.9.7.1 Estudios clínicos controlados y diseñados para demostrar la indicación terapéutica propuesta.

5.9.7.2 Estudios Fase I.

5.9.7.3 Estudios Fase II.

5.9.7.4 Estudios Fase III.

5.9.7.5 Estudios Fase IV. Si el medicamento se comercializa en otros países, presentar la información disponible sobre farmacovigilancia.

5.9.7.6 Para combinaciones: Estudios riesgo beneficio.

5.10 Medicamentos homeopáticos.

5.10.1 Para el caso de medicamentos homeopáticos, deberán cumplir con las características técnicas y científicas que a continuación se describen:

5.10.2 Módulo I Información administrativa-legal

5.10.2.1 Formato de solicitud. Debidamente llenado. Los rubros que no le apliquen a la solicitud deben ser cancelados con una línea. Firmados por el propietario, representante legal o responsable sanitario.

5.10.2.2 Pago de derechos. Conforme a la Ley Federal de Derechos

5.10.2.3 Licencia sanitaria con el giro de medicamento Homeopático. Vigente donde conste las líneas de fabricación y forma farmacéuticas autorizadas y que sean congruentes con el medicamento que solicitan registrar.

5.10.2.4 Proyectos de etiqueta e instructivos por duplicado, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente.

5.10.2.5 Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida por duplicado según lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad, basados en la información de los numerales 5.4.3. El rubro de farmacocinética y farmacodinamia deberá ser cambiado por el de patogénesis.

5.10.2.6 Certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento vigente, legalizado o apostillado en original o copia certificada de las Autoridad competente del país de origen, anexar traducción al idioma español realizado por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen.

5.10.2.7 Propuestas de denominación distintiva.

5.10.2.8 Fórmula cuali-cuantitativa firmada por el Responsable Sanitario. Indicando los fármacos homeopáticos, conforme a la FHEUM, en caso de no encontrarse en la misma podrá recurrirse a otras farmacopeas oficiales, seguido de la dinamización a la que se encuentran. Se deberá expresar a los aditivos utilizados en la formulación, empleando la denominación reconocida por la FEUM o internacionalmente, estén o no en el producto final.

5.10.2.9 Para el caso de fabricación extranjera además de lo anteriormente descrito, deberán remitir:

5.10.2.10 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico vigente, legalizado o apostillado en original o copia certificada, anexar traducción al idioma español realizado por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen.

5.10.2.11 Carta de representación, en original o copia certificada, notariada en el lugar de origen y protocolizada en México.

5.10.2.12 Información de la modalidad de eliminación de requisito de planta en territorio nacional, si aplica.

5.10.3 Módulo II Información de calidad.

5.10.3.1 Fármaco(s). Incluir la siguiente información relacionada con los fármacos homeopáticos presentes en la formulación del medicamento.

5.10.3.1.1 Descripción y método de preparación de cada una de las dinamizaciones empleadas indicando la regla de preparación utilizada. Copia simple de la monografía donde se indica la regla de preparación que utilizan.

5.10.3.1.2 Especificaciones y descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación de la calidad de la Tintura madre, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FHEUM. Cuando en la

FHEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación.

5.10.3.1.3 Certificado de análisis de la tintura madre y de la dinamización utilizada en el producto terminado. Para el caso de las mezclas co-potenciadas (entiéndase por esto a las dinamizaciones de varios fármacos que se realizan en conjunto) dicho certificado deberá corresponder a la última dinamización individual de cada fármaco homeopático.

5.10.3.2 Aditivo(s). Incluir la siguiente información de los aditivos utilizados en la formulación del medicamento, estén o no presentes en el producto final.

5.10.3.2.1 Denominación genérica, descripción y función de cada uno de ellos, estén o no en el producto final.

5.10.3.2.2 Especificaciones de cada uno de ellos incluyendo identificación, características físicas, pruebas farmacopeicas y pruebas no farmacopeicas que se lleven a cabo. Justificación de las especificaciones cuando no sean farmacopeicas.

5.10.3.2.3 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación de cada aditivo, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación.

5.10.3.3 Medicamento.

5.10.3.4 Información de fabricación.

5.10.3.4.1 Descripción del proceso de fabricación del producto terminado indicando la regla de preparación que se utiliza descrita en la FHEUM cuando en esta no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. Indicando en cada etapa, si las operaciones se realizan de manera manual o automática, los controles que tienen durante el proceso; descripción del proceso de limpieza y sanitización de las áreas de trabajo, mencionar la existencia de programas de mantenimiento y calibración del equipo utilizado, descripción de las condiciones en las que trabaja el personal y la documentación técnica en la que avalen las buenas prácticas de fabricación.

5.10.3.5 Carátulas de las órdenes de producción o de surtido de los insumos de los lotes correspondientes a los estudios de estabilidad, donde se especifique las materias primas empleadas, número de lote, donde se certifique la rastreabilidad y cantidad.

5.10.3.6 Carátulas de las órdenes de Acondicionamiento.

5.10.3.7 Controles del medicamento.

5.10.3.8 Especificaciones y descripción de los métodos analíticos empleados para las determinaciones realizadas en el medicamento.

5.10.3.9 Certificados de análisis, de los lotes sometidos a estabilidad, emitidos por el fabricante del medicamento, firmados por el responsable sanitario o profesional responsable equivalente.

5.10.3.10 Estudios de estabilidad. Presentar los análisis físicos y microbiológicos correspondientes a la forma farmacéutica descritos en la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente.

5.10.3.11 Protocolo de estabilidad. Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera se deberá incluir la guía internacional que utilizan para establecer las condiciones de temperatura y humedad, así como de condiciones especiales.

5.10.3.12 Resultados tabulados de los estudios de estabilidad acelerada y los avances de los estudios de estabilidad a largo plazo.

5.10.3.13 Conclusiones de los estudios de estabilidad.

5.10.3.14 La Autoridad tiene la facultad de solicitar la información necesaria que asegure la calidad y seguridad de los medicamentos.

5.10.3.15 Sistema de envase.

5.10.3.15.1 Envase primario.

5.10.3.15.1.1 Descripción y capacidad del envase primario.

5.10.3.15.1.2 Cumplir con las pruebas para el sistema de envase que establece la FEUM vigente.

5.10.3.15.1.3 Pruebas y evaluación aplicables a los materiales de envase.

5.10.3.15.1.4 Pruebas biológicas, incluyendo pruebas de atoxicidad si son aplicables.

5.10.3.15.1.5 Pruebas microbiológicas si son aplicables.

5.10.3.15.1.6 Pruebas de evaluación del sistema contenedor-cierre.

5.10.3.15.1.7 Método analítico de las pruebas realizadas al envase primario.

5.10.3.15.1.8 Descripción y justificación de actividades de tratamiento realizadas a los envases primarios si son aplicables.

5.10.3.15.1.9 Certificados de análisis emitidos por el fabricante del medicamento para cada uno de los materiales del sistema contenedor-cierre empleados en el producto.

5.10.3.15.2 Envase secundario.

5.10.3.15.2.1 Descripción y capacidad del envase secundario.

5.10.4 Módulo III Información bibliográfica.

5.10.4.1 Información bibliográfica de carácter científico, médico y técnico procedente de materias médicas homeopáticas para justificar la seguridad y eficacia del producto así como lo declarado en la Información para Prescribir.

5.10.4.2 En caso de no contar con la información descrita anteriormente deberán realizar estudios preclínicos y clínicos para demostrar la seguridad y eficacia de su producto la cual consiste en lo siguiente:

5.10.5 Módulo IV. Estudios preclínicos.

5.10.5.1 Estudios farmacodinámicos.

5.10.5.2 Farmacodinamia en relación con las indicaciones propuestas.

5.10.5.3 Farmacodinamia general.

5.10.5.4 Interacciones farmacológicas.

5.10.5.5 Estudios farmacocinéticos.

5.10.5.6 Farmacocinética de dosis única.

5.10.5.7 Farmacocinética de dosis repetidas.

5.10.5.8 Estudios de absorción y distribución en animales normales y gestantes.

5.10.5.9 Estudios de biotransformación y excreción en animales normales.

5.10.5.10 Toxicología.

5.10.5.10.1 Toxicidad a dosis única.

5.10.5.10.2 Toxicidad a dosis múltiples.

5.10.5.10.3 Genotoxicidad y mutagenicidad.

5.10.5.10.4 Carcinogenicidad.

5.10.5.10.5 Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

5.10.5.10.6 Tolerancia local, si procede.

5.10.6 Módulo V. Estudios clínicos.

5.10.6.1 Estudios clínicos controlados y diseñados para demostrar la indicación terapéutica propuesta.

5.10.6.2 Estudios Fase I.

5.10.6.3 Estudios Fase II.

5.10.6.4 Estudios Fase III.

5.10.6.5 Estudios Fase IV. Si el medicamento se comercializa en otros países, presentar la información disponible sobre farmacovigilancia.

5.10.6.6 Para combinaciones: Estudios riesgo beneficio.

5.11 Medicamentos vitamínicos.

5.11.1 Para el caso de solicitud de Registro Sanitario de medicamentos vitamínicos, deberán cumplir con las características técnicas y científicas que a continuación se describen:

5.11.2 Módulo I Información administrativa-legal.

5.11.2.1 Formato de solicitud. Debidamente llenado. Los rubros que no le apliquen a la solicitud deben ser cancelados con una línea. Firmados por el propietario, representante legal o responsable sanitario.

5.11.2.2 Pago de derechos. Conforme a la Ley Federal de Derechos.

5.11.2.3 Licencia sanitaria. Vigente donde conste las líneas de fabricación y forma farmacéuticas autorizadas y que sean congruentes con el medicamento que solicitan registrar.

5.11.2.4 Proyectos de etiqueta e instructivos por duplicado, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente.

5.11.2.5 Información para prescribir. En sus versiones amplia y reducida por duplicado según lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad, basados en la información del numeral 5.5.3.

5.11.2.6 Para los principios activos (materiales vegetales, vitaminas, minerales y/o aminoácidos) el documento que deberán remitir será un certificado de análisis de origen y un certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento, que correspondan al mismo lote.

5.11.2.7 Certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento vigente, legalizado o apostillado en original o copia certificada, anexar traducción al idioma español realizado por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen.

5.11.2.8 Propuestas de denominación distintiva.

5.11.2.9 Fórmula cuali-cuantitativa firmada por el Responsable Sanitario. La expresión se deberá hacer designando al o los fármacos utilizados, empleando la denominación genérica considerando la sal de que se trate, así como la cantidad y su equivalencia a la base, si procede. No se acepta que después del o los nombres del o los fármacos o aditivos se expresen las iniciales correspondientes a farmacopeas o formularios. Deberán declararse los excesos. En todos los casos indicar los aditivos utilizados en la formulación, empleando la denominación reconocida por la FEUM o internacionalmente, estén o no presentes en el producto final.

5.11.2.10 Para el caso de fabricación extranjera además de lo anteriormente descrito, deberán remitir:

5.11.2.10.1 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico vigente, legalizado o apostillado en original o copia certificada, anexar traducción al idioma español realizado por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen.

5.11.2.10.2 Carta de representación, en original o copia certificada, notariada en el lugar de origen y protocolizada en México.

5.11.2.10.3 Información de la modalidad de eliminación de requisito de planta en territorio nacional, si aplica.

5.11.3 Módulo II Información de calidad

5.11.3.1 Fármaco(s). Incluir la siguiente información relacionada con el o los fármacos presentes en la formulación del medicamento.

5.11.3.1.1 Control de calidad del fármaco(s).

5.11.3.1.2 Especificaciones del fármaco, incluyendo niveles de impurezas y disolventes residuales. Así como la justificación de cada una de ellas.

5.11.3.1.3 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación del fármaco, de las impurezas y disolventes residuales, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM, y las sustancias y materiales de referencia requeridos. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación. La utilización de los métodos farmacopeicos debe de demostrarse que existe un desempeño adecuado.

5.11.3.1.4 Certificado de análisis del fabricante del fármaco y del fabricante del medicamento o del solicitante del registro y en su caso del maquilador. Remitiendo la evidencia analítica de las sustancias relacionadas y de la muestra.

5.11.3.2 Aditivo(s). Incluir la siguiente información de los aditivos utilizados en la formulación del medicamento, estén o no presentes en el producto final.

5.11.3.2.1 Denominación genérica, descripción y función de cada uno de ellos, estén o no en el producto final.

5.11.3.2.2 Especificaciones de cada uno de ellos incluyendo identificación, características físicas, pruebas farmacopeicas y pruebas no farmacopeicas que se lleven a cabo. Justificación de las especificaciones cuando no sean farmacopeicas.

5.11.3.2.3 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación de cada aditivo, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM, así como las sustancias y materiales de referencia requeridos. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación.

5.11.3.2.4 En caso de aditivos nuevos presentar estudios que demuestren la seguridad de uso.

5.11.3.2.5 Para el caso de aditivos usados por primera vez en un medicamento, proporcionar informe de su fabricación, caracterización y control, así como los datos que sustenten la seguridad de uso.

5.11.3.3 Medicamento.

5.11.3.3.1 Información de fabricación.

5.11.3.3.2 Breve descripción y diagrama de flujo del proceso de fabricación del producto terminado indicando cada etapa y los controles realizados durante el proceso.

5.11.3.3.3 Carátulas de las órdenes de producción o de surtido de los insumos de los lotes correspondientes a los estudios de estabilidad, donde se especifique las materias primas empleadas, número de lote, donde se certifique la rastreabilidad y cantidad (Deberán declararse los excesos).

5.11.3.3.4 Carátulas de las órdenes de Acondicionamiento.

5.11.3.3.5 Controles del medicamento.

5.11.3.3.6 Especificaciones con referencias bibliográficas, farmacopéicas o la justificación técnica cuando no sean farmacopéicas.

5.11.3.3.7 Descripción de los métodos analíticos empleados para las determinaciones realizadas en el medicamento.

5.11.3.3.8 Protocolo e informe de la validación de los métodos analíticos, para el caso de métodos no farmacopéicos.

5.11.3.3.9 Certificados de análisis, de los lotes sometidos a estabilidad, emitidos por el fabricante del medicamento, firmados por el responsable sanitario o profesional responsable equivalente. Incluir la evidencia analítica obtenida de las determinaciones realizadas.

5.11.3.3.10 Estudios de estabilidad. de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente

5.11.3.3.11 Protocolo de estabilidad. Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera se deberá incluir la guía internacional que utilizan para establecer las condiciones de temperatura y humedad, así como de condiciones especiales.

5.11.3.3.12 Resultados tabulados de los estudios de estabilidad acelerada y los avances de los estudios de estabilidad a largo plazo, con la evidencia analítica generada de la condición inicial y final.

5.11.3.3.13 Conclusiones de los estudios de estabilidad.

5.11.3.3.14 La Autoridad tiene la facultad de solicitar los cálculos que demuestren la validez de los resultados expresados.

5.11.3.3.15 Sistema de envase.

5.11.3.3.15.1 Envase primario.

5.11.3.3.15.1.1 Descripción y capacidad del envase primario.

5.11.3.3.15.1.2 Cumplir con las pruebas para el sistema de envase que establece la FEUM vigente.

5.11.3.3.15.1.3 Pruebas y evaluación aplicables a los materiales de envase.

5.11.3.3.15.1.4 Pruebas biológicas, incluyendo pruebas de atoxicidad si son aplicables.

5.11.3.3.15.1.5 Pruebas microbiológicas si son aplicables.

5.11.3.3.15.1.6 Pruebas de evaluación del sistema contenedor-cierre.

5.11.3.3.15.1.7 Método analítico de las pruebas realizadas al envase primario.

5.11.3.3.15.1.8 Descripción y justificación de actividades de tratamiento realizadas a los envases primarios si son aplicables.

5.11.3.3.15.1.9 Certificados de análisis emitidos por el fabricante del medicamento para cada uno de los materiales del sistema contenedor-cierre empleados en el producto.

5.11.3.3.15.2 Envase secundario.

5.11.3.3.15.2.1 Descripción y capacidad del envase secundario.

5.11.4 Módulo III Información bibliográfica.

5.11.4.1 Información bibliográfica de carácter científico, médico y técnico de reciente publicación para justificar la seguridad y eficacia del producto así como lo declarado en la Información para Prescribir, la misma deberá ser procedente de revistas indexadas.

5.11.4.2 La información bibliográfica enviada como respaldo deberá ser específica en cuanto a los siguientes rubros:

5.11.4.2.1 Forma farmacéutica.

5.11.4.2.2 Indicación terapéutica a la cual se pretende dirigir el producto

5.11.4.2.3 Grupo de edades a quien se encuentra dirigido.

5.11.4.2.4 Justificación de la dosis terapéutica en cuanto a un esquema terapéutico.

5.11.4.2.5 En caso de no contar con la información descrita anteriormente deberán realizar estudios preclínicos y clínicos para demostrar la seguridad y eficacia de su producto la cual consiste en lo siguiente:

5.11.5 Módulo IV. Estudios preclínicos.

5.11.5.1 Estudios farmacodinámicos.

5.11.5.2 Farmacodinamia en relación con las indicaciones propuestas.

5.11.5.3 Farmacodinamia general.

5.11.5.4 Interacciones farmacológicas.

5.11.5.5 Estudios farmacocinéticos.

5.11.5.6 Farmacocinética de dosis única.

5.11.5.7 Farmacocinética de dosis repetidas.

5.11.5.8 Estudios de absorción y distribución en animales normales y gestantes.

5.11.5.9 Estudios de biotransformación y excreción en animales normales.

5.11.5.10 Toxicología.

5.11.5.10.1 Toxicidad a dosis única.

5.11.5.10.2 Toxicidad a dosis múltiples.

5.11.5.10.3 Genotoxicidad y mutagenicidad.

5.11.5.10.4 Carcinogenicidad.

5.11.5.10.5 Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

5.11.5.11 Tolerancia local, si procede.

5.11.6 Módulo V. Estudios clínicos.

5.11.6.1 Estudios clínicos controlados y diseñados para demostrar la indicación terapéutica propuesta.

5.11.6.2 Estudios Fase I.

5.11.6.3 Estudios Fase II.

5.11.6.4 Estudios Fase III.

5.11.6.5 Estudios Fase IV. Si el medicamento se comercializa en otros países, presentar la información disponible sobre farmacovigilancia.

5.11.6.6 Para combinaciones: Estudios riesgo beneficio.

5.12 Otros medicamentos alopáticos.

5.12.1 En este apartado podrán considerarse a los medicamentos que dentro de su composición contengan plantas medicinales en combinación con vitaminas y/o minerales y/o aminoácidos, y todos en combinación tengan un efecto terapéutico comprobable, deberán cumplir con lo indicado en los numerales nuevos registros según corresponda a nuevas moléculas o medicamentos genéricos, además de remitir la información bibliográfica que avale la sinergia de la combinación.

5.12.2 Medicamentos biotecnológicos.

5.12.2.1 Requisitos documentales.

5.12.2.1.1 Documentación que demuestre que es el titular de la patente de la sustancia o ingrediente activo o que cuenta con la licencia correspondiente, ambas inscritas en el IMPI, conforme a lo establecido en el artículo 167-Bis y 177-Bis 2 último párrafo del RIS.

5.12.2.1.2 Para el caso de medicamentos biotecnológicos de fabricación nacional, deben presentar:

5.12.2.1.2.1 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del fabricante del biofármaco expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen. En caso de que la Secretaría no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento mutuo en materia de buenas prácticas de fabricación, la Secretaría verificará el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación.

5.12.2.1.2.2 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del (los) fabricante(s) del medicamento y cuando aplique del fabricante del diluyente, expedido por la Secretaría.

5.12.2.1.2.3 Copia simple de Licencia Sanitaria y del Aviso de Responsable Sanitario del (los) fabricante(s) del medicamento y del solicitante del registro sanitario.

5.12.2.1.2.4 Copia simple de la Licencia Sanitaria y del Aviso de Responsable Sanitario del sitio de acondicionamiento.

5.12.2.1.2.5 Copia simple del Aviso de funcionamiento y del Aviso de Responsable Sanitario del almacén de depósito y distribución.

5.12.2.1.3 Para el caso de medicamentos biotecnológicos de fabricación extranjera, además de los documentos anteriores deben presentar:

5.12.2.1.3.1 El Certificado de Libre Venta o equivalente (Certificado de Producto Farmacéutico) expedido por la autoridad correspondiente del país de origen.

5.12.2.1.3.2 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del fabricante del medicamento y cuando aplique del fabricante del diluyente, expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen. En caso de que la Secretaría no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento mutuo en materia de buenas prácticas de fabricación, la Secretaría verificará el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación.

5.12.2.1.3.3 Carta de representación autenticada por el procedimiento del país de origen, conforme a lo establecido en el artículo 170 del RIS.

5.12.2.1.3.4 El documento que acredite a un representante legal con domicilio en los Estados Unidos Mexicanos.

5.12.2.1.4 Medicamentos biotecnológicos innovadores.

5.12.2.1.4.1 Para el caso de medicamentos biotecnológicos innovadores el solicitante debe presentar la documentación con información técnica y científica que demuestre lo siguiente:

5.12.2.1.4.1.1 Nota informativa, con las opiniones generadas de la evaluación del Comité de Moléculas Nuevas, previamente al sometimiento de la solicitud de registro sanitario, para determinar si los estudios analíticos, preclínicos y clínicos son adecuados y suficientes para demostrar su seguridad, calidad y eficacia.

5.12.2.1.4.1.2 Indicaciones terapéuticas, que deben estar fundamentadas en la información de los estudios preclínicos y clínicos. Estos últimos podrían incluir población mexicana dentro de la población de estudio, a criterio de la Secretaría.

5.12.2.1.4.1.3 Condiciones de uso.

5.12.2.1.4.1.4 Las condiciones prescritas de uso y la dosificación recomendada en las indicaciones terapéuticas del medicamento biotecnológico, las cuales deben estar fundamentadas en información de estudios preclínicos y clínicos. Estos últimos podrían incluir población mexicana dentro de la población de estudio, a criterio de la Secretaría.

5.12.2.1.4.1.5 La vía de administración, la forma farmacéutica, consideraciones de uso y el contenido de biofármaco por unidad de dosis del medicamento biotecnológico.

5.12.2.1.4.1.6 Información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida según lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad y RIS y demás disposiciones aplicables.

5.12.2.1.4.1.7 Proyecto de etiquetado debe cumplir lo indicado en la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012 (Véase numeral 2.2)

5.12.2.2 Estudios preclínicos. La información técnica y científica de los estudios preclínicos, que incluya:

5.12.2.2.1 Generalidades del biofármaco.

5.12.2.2.2 Objetivos y justificación.

5.12.2.2.3 Farmacodinamia.

5.12.2.2.4 Farmacodinamia en relación con las indicaciones propuestas.

5.12.2.2.5 Interacciones farmacológicas.

5.12.2.2.6 Farmacocinética.

5.12.2.2.7 Farmacocinética de dosis única.

5.12.2.2.8 Farmacocinética de dosis repetidas.

5.12.2.2.9 Estudios de absorción y distribución en animales normales y gestantes.

5.12.2.2.10 Estudios de biotransformación y excreción en animales normales.

5.12.2.2.11 Otros estudios, si procede.

5.12.2.2.12 Toxicología y seguridad.

5.12.2.2.12.1 Toxicidad a dosis única.

5.12.2.2.12.2 Toxicidad a dosis múltiples.

5.12.2.2.12.3 Genotoxicidad, mutagenicidad, carcinogenicidad y cuando aplique, inmunogenicidad.

5.12.2.2.12.4 Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

5.12.2.2.12.5 Tolerancia local, si procede.

5.12.2.2.13 Otros estudios, si procede y en caso de que algún estudio no proceda incluir la justificación correspondiente.

5.12.3 Referencias bibliográficas.

5.12.4 Estudios clínicos. La información de los estudios clínicos, que incluya:

5.12.4.1 Protocolos de los estudios clínicos autorizados por la Secretaría, cuando resulte aplicable.

5.12.4.2 Estudios clínicos controlados y diseñados para demostrar la indicación terapéutica propuesta, así como la justificación del tamaño de muestra.

5.12.4.3 Generalidades del medicamento biotecnológico, que incluya al menos:

5.12.4.4 Caracterización y diagrama de flujo del proceso de fabricación.

5.12.4.5 Objetivos, metodología y justificación.

5.12.4.6 Farmacocinética.

5.12.4.7 Estudios farmacodinámicos.

5.12.4.8 Estudios de eficacia y seguridad. Inmunogenicidad y sensibilidad.

5.12.4.9 Interacciones farmacológicas y medicamentosas, clínicamente relevantes.

5.12.4.10 Análisis estadístico de los datos obtenidos de los estudios.

5.12.4.11 Otros estudios que determine la Secretaría.

5.12.4.12 En caso de que algún estudio no proceda incluir la justificación correspondiente.

5.12.4.13 Si el medicamento se comercializa en otros países, presentar la información disponible sobre la farmacovigilancia.

5.12.4.14 Referencias bibliográficas o evidencia documental científica.

5.12.5 Materias primas.

5.12.5.1 Biofármaco. Incluir la siguiente información:

5.12.5.1.1 El origen e historia del banco celular maestro, el gene, la construcción del sistema de expresión vector-hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo; que incluya la siguiente información:

5.12.5.1.1.1 Resumen de la información de los materiales de partida: microorganismos (cepas), lotes semilla, líneas celulares, sistema de BCM y BCT, caracterización relevante del genotipo y fenotipo, marcadores virales o los que apliquen.

5.12.5.1.1.2 Origen, identificación, caracterización biológica y molecular, estabilidad genética, controles, número de pase y certificados de análisis.

5.12.5.1.1.3 Especificaciones y certificados de análisis de las cepas utilizadas, líneas celulares, BCM y BCT; anexando la evidencia analítica generada.

5.12.5.1.1.4 Origen e identidad del gene, resumen de la construcción del vector-hospedero para la proteína de interés, resumen de la estabilidad de la expresión del gene; anexando la evidencia analítica generada.

5.12.5.1.1.5 Caracterización del biofármaco: presentar datos que permitan determinar la estructura y características fisicoquímicas, inmunológicas y biológicas del biofármaco dependiendo del método utilizado con la evidencia analítica generada (secuenciación de aminoácidos, mapeo de péptidos, estructura de carbohidratos, patrón de oligosacáridos, sitios de glicosilación, patrón electroforético, cromatogramas, patrón de isoformas, perfiles espectroscópicos –UV, IR, NMR, etc.– y otros, dependiendo de las nuevas tecnologías analíticas o modificaciones a las ya existentes, de acuerdo a la naturaleza del biofármaco).

5.12.5.1.1.6 La monografía del biofármaco, fórmula y composición, que debe contener:

5.12.5.1.1.6.1 DCI, fórmula estructural, molecular y cuando aplique, masa molecular relativa.

5.12.5.1.1.6.2 El resumen del proceso de fabricación del biofármaco: cepa o línea celular, fermentación, separación y purificación, así como el diagrama de flujo correspondiente a dicho proceso; conforme a lo siguiente:

5.12.5.1.1.6.2.1 Listado de las materias primas utilizadas en la fabricación del biofármaco: medios de cultivo, suero fetal, soluciones diluyentes, soluciones amortiguadoras, antibióticos, etc.

5.12.5.1.1.6.2.2 Para el caso de las de origen animal presentar el certificado en el que indique que están libres de riesgo de TSE, BSE y otros que su utilización representen un riesgo a la salud. Para materiales de partida provenientes de fuentes biológicas presentar un resumen con información sobre seguridad viral.

5.12.5.1.1.6.2.3 Descripción del proceso y diagrama de flujo que incluya todas las etapas de producción y el resumen del proceso de inactivación, purificación y cuando aplique, conjugación; indicando sus controles de calidad.

5.12.5.1.1.7 Controles del biofármaco.

5.12.5.1.1.8 Especificaciones y monografía.

5.12.5.1.1.9 Una descripción de los métodos analíticos: físicos, químicos y biológicos para biofármacos, así como el resumen del reporte o informe de validación correspondientes, realizados por el fabricante, para los casos en que no sean métodos farmacopeicos. Los métodos analíticos modificados también requieren de validación.

5.12.5.1.1.10 Certificado de análisis realizado por el fabricante, adjuntando la evidencia analítica generada.

5.12.5.1.1.11 Descripción y especificaciones del sistema contenedor-cierre.

5.12.5.1.1.12 Informe del estudio de estabilidad conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005 (Véase numeral 2.3) y para los supuestos no previstos en la norma referida, de acuerdo a las recomendaciones de las Guías Internacionales (OMS, ICH, FDA/CDER/CBER).

5.12.5.2 Aditivos. Incluir la siguiente información:

5.12.5.2.1 Denominación común basada en la FEUM y descripción. Cuando en la FEUM no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

5.12.5.2.2 Monografía y especificaciones.

5.12.5.2.3 Certificado de análisis de cada aditivo emitidos por sus fabricantes y por el laboratorio fabricante del medicamento biotecnológico, con espectros o cromatogramas correspondientes.

5.12.5.2.4 Desarrollo farmacéutico. Proporcionar la información correspondiente de los estudios realizados para establecer y justificar lo siguiente: forma farmacéutica, consideraciones de uso del medicamento, formulación del medicamento, proceso de fabricación, controles de proceso, sistema contenedor-cierre y control de cambios durante el desarrollo.

5.12.5.2.5 Información de fabricación del medicamento biotecnológico. Presentar resumen de los procesos de fabricación, formulación, llenado y acondicionamiento, así como sus controles del proceso. Incluir la siguiente información:

5.12.5.2.5.1 Fórmula. Expresar la fórmula cualitativa y cuantitativa de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012 (Véase numeral 2.2) y demás disposiciones aplicables. En todos los casos indicar los aditivos utilizados en la formulación, empleando la denominación reconocida por la FEUM o internacionalmente, estén o no en el producto final. Firmada por el Responsable Sanitario y/o Profesional Responsable del fabricante o Representante Legal.

5.12.5.2.5.2 Diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los controles del proceso, formulación, llenado y acondicionamiento; para el caso de productos estériles además presentar lo siguiente:

5.12.5.2.5.3 Protocolo de validación del proceso de fabricación.

5.12.5.2.6 Tipo y justificación del proceso de esterilización, así como sus controles del proceso de esterilización.

5.12.5.2.7 Protocolo y reporte o informe de la validación del proceso de esterilización, conforme al proceso de fabricación.

5.12.5.2.8 Copia de la(s) página(s) o de la carátula de la orden de producción de los lotes sometidos a estudios de estabilidad, donde especifiquen las materias primas empleadas, número de lote y cantidad.

5.12.5.2.9 Controles en proceso de la fabricación, deben incluir los resultados de:

5.12.5.2.9.1 Perfiles de pureza.

5.12.5.2.9.2 Tipos y concentraciones de proteínas.

5.12.5.2.9.3 Actividad biológica.

5.12.5.2.9.4 Biocarga.

5.12.5.2.9.5 Niveles de endotoxinas y/o pirógenos.

5.12.5.2.9.6 Copia de la carátula de la orden de acondicionamiento, donde se especifiquen los materiales empleados, número de lote y cantidad.

5.12.5.2.10 Control de materiales de envase. Incluir la siguiente información:

5.12.5.2.10.1 Especificaciones del envase primario y secundario.

5.12.5.2.10.2 Descripción y justificación de actividades de tratamiento realizadas a los envases primarios si son aplicables.

5.12.5.2.10.3 Pruebas de calidad realizadas para envases primarios, incluyendo:

5.12.5.2.10.4 Pruebas y evaluación aplicables a los materiales de envase. Pruebas biológicas, incluyendo pruebas de atoxicidad si son aplicables.

5.12.5.2.10.5 Pruebas microbiológicas, si son aplicables.

5.12.5.2.10.6 Pruebas de evaluación del sistema contenedor-cierre.

5.12.5.2.10.7 Certificados de análisis emitidos por el fabricante del medicamento biotecnológico para cada uno de los materiales del sistema contenedor-cierre.

5.12.5.2.10.8 Cuando el medicamento biotecnológico incluya un dispositivo para su administración, debe presentar: descripción, composición, función y cuando aplique, copia del registro ante la Secretaría.

5.12.6 Control del medicamento biotecnológico (producto terminado). Proporcionar la siguiente información:

5.12.6.1 Monografía del medicamento que incluya la DCI.

5.12.6.2 Especificaciones, con referencias bibliográficas o justificación técnica cuando no sean farmacopeicas.

5.12.6.3 Métodos analíticos, incluyendo:

5.12.6.3.1 Su descripción y la verificación del sistema para métodos farmacopeicos.

5.12.6.3.2 Especificaciones y certificado de análisis de la(s) sustancia(s) de referencia.

5.12.6.3.3 Informe de la validación de los métodos analíticos para el caso de métodos no farmacopeicos.

5.12.6.3.4 Certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento.

5.12.6.3.5 Anexar espectrogramas, cromatogramas tipo o la evidencia analítica generada.

5.12.6.3.6 En caso de que el medicamento biotecnológico incluya diluyente, presentar:

5.12.6.3.6.1 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

5.12.6.3.6.2 Descripción, denominación genérica de cada uno de los componentes; así como la función de los componentes en la formulación.

5.12.6.3.6.3 Certificado de análisis realizado por el fabricante.

5.12.6.3.6.4 Copia de la(s) páginas o de la carátula de la orden de producción, donde se especifiquen las materias primas empleadas, número de lote y cantidad.

5.12.6.3.6.5 Copia simple del Registro Sanitario ante la Secretaría (cuando proceda).

5.12.6.3.7 Estudios de estabilidad. Presentar protocolo y reporte de estudio de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005 (Véase numeral 2.3) y para los supuestos no previstos en la norma, de acuerdo a las recomendaciones de las Guías Internacionales (OMS, ICH, FDA/CDER/CBER).

5.12.6.3.8 Protocolo y reporte o informe de la validación de la red o cadena de frío. Conforme a los requisitos indicados en el numeral 5.4 de esta Norma.

5.12.6.3.9 Programa de farmacovigilancia intensiva. De acuerdo a lo descrito en el Plan de manejo de riesgos descrito con el numeral 7.2.1 de la presente Norma.

5.12.7 Medicamentos biotecnológicos biocomparables.

5.12.7.1 Para el caso de medicamentos biotecnológicos biocomparables, deben cumplir con las características técnicas y científicas que a continuación se describen.

5.12.7.1.1 La comparación analítica de aspectos de calidad del biofármaco, contenido en el biomedicamento con respecto al de referencia y los informes analíticos de ambos medicamentos: de prueba y de referencia, éstos emitidos por el solicitante del registro sanitario.

5.12.7.1.2 Resumen del Proceso de fabricación del medicamento de prueba.

5.12.7.1.3 Especificaciones en cuanto a propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, pureza e impurezas.

5.12.7.1.4 Indicaciones terapéuticas. Las indicaciones terapéuticas solicitadas se deben fundamentar en la información de los estudios preclínicos y clínicos que señale la Secretaría, con base a los artículos 177-Bis 2, 177-Bis 3 segundo párrafo y 177-BIS-4 del RIS.

5.12.7.1.5 Un medicamento biotecnológico biocomparable puede ser aprobado para su uso en otras indicaciones clínicas adicionales a las ya aprobadas para el medicamento de referencia, siempre y cuando exista justificación científica aprobada mediante los estudios clínicos, que determine la Secretaría considerando la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.

5.12.7.2 Condiciones de uso.

5.12.7.2.1 Las condiciones prescritas de uso y la dosificación recomendadas en las indicaciones terapéuticas del medicamento biotecnológico biocomparable las cuales deben estar fundamentadas en información de estudios preclínicos y clínicos.

5.12.7.2.2 La vía de administración, la forma farmacéutica, consideraciones de uso y el contenido de biofármaco por unidad de dosis del medicamento.

5.12.7.3 Información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida según lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad, RIS y demás disposiciones jurídicas aplicables.

5.12.7.4 Proyecto de etiquetado, además de lo indicado en la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993 (Véase numeral 2.2), deben incluir la siguiente información:

5.12.7.4.1 La DCI.

5.12.7.4.2 Nombre o razón social o denominación y domicilio del fabricante y país de origen del biofármaco.

5.12.7.4.3 Nombre o razón social o denominación y domicilio del fabricante y país de origen del medicamento biotecnológico.

5.12.7.4.4 El lugar del envasado primario y acondicionamiento secundario del medicamento biotecnológico, cuando aplique.

5.12.7.4.5 En su caso, nombre o razón social o denominación y domicilio del importador.

5.12.7.4.6 Para los medicamentos biotecnológicos biocomparables cuyo titular del registro se encuentra en el extranjero se debe indicar lo siguiente:

5.12.7.4.6.1 Nombre y domicilio del representante legal en territorio nacional.

5.12.7.4.6.2 Nombre o razón social o denominación y domicilio del titular del registro.

5.12.7.4.6.3 Nombre o razón social o denominación y domicilio del Distribuidor.

5.12.7.4.7 Las siglas M.B.B.

5.12.7.4.8 Deben estar expuestas en un lugar preferente de la superficie principal de exhibición de los envases secundario, de manera notoria, de color contrastante y perfectamente legible.

5.12.7.4.9 Deben ser impresas, cuando menos, con los mismos puntos tipográficos de altura que las mayúsculas de la DCI.

5.12.7.4.10 No se permite el uso de símbolos o logotipos que por su fonética o grafismo induzcan a confusión con el de las siglas M.B.

5.12.7.5 Protocolo autorizado e informe de los estudios de biocomparabilidad, que deben cumplir con lo establecido en el numeral 8, cuando aplique.

5.12.7.6 Programa de farmacovigilancia intensiva de acuerdo a lo descrito en el Plan de manejo de riesgos descrito.

5.12.7.7 Referencias bibliográficas o evidencia documental científica.

6. Modificaciones a las Condiciones del Registro (MCR).**6.1 Modificaciones administrativas.**

6.1.1 Para obtener la autorización de modificación a las condiciones de registro de cualquier medicamento en todos los casos, el titular del registro sanitario deberá presentar los siguientes documentos en el orden requisitado:

6.1.1.1 Comprobante de trámite.

6.1.1.2 Solicitud de modificación a las condiciones del registro en el formato oficial, debidamente requisitada.

6.1.1.3 Copia simple del pago de derechos.

6.1.1.4 Copia simple del oficio de registro sanitario, prórroga o de la última modificación autorizada.

6.1.1.5 Copia simple del Aviso o modificación del aviso, o autorización de responsable sanitario.

6.1.1.6 Licencia sanitaria del titular y fabricante del medicamento.

6.1.1.7 Copia simple de los últimos marbetes autorizados.

6.1.1.8 La documentación debe ser presentada en idioma español. Para el caso de documentación/información que de origen estén en otro idioma, anexar traducción al español del(os) documento(s), conforme a las disposiciones aplicables.

6.1.1.9 Los documentos que acompañen a las solicitudes deberán encontrarse redactados en idioma español, y en caso contrario deberán adjuntar a los mismos su respectiva traducción al español, avalada con la firma del responsable sanitario.

6.1.1.10 En el caso de Modificación por cambio del Nombre o Domicilio del Titular del Registro o del Maquilador Nacional, del Fabricante del fármaco y/o del medicamento, sin cambio en el sitio o proceso de fabricación:

6.1.1.10.1 Licencia sanitaria o copia del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.

6.1.1.10.2 Copia simple de los últimos marbetes autorizados e Información para Prescribir amplia y reducida.

6.1.1.10.3 Proyectos de etiqueta a la norma correspondiente y con las indicaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos cuando aplique e IPP's por duplicado para autorizar.

6.1.1.11 Para medicamentos de fabricación extranjera, además de lo anterior, cuando aplique:

6.1.1.11.1 Certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco, legalizado o apostillado en original o copia certificada. traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen, y

vigente al momento del ingreso de la solicitud de las Autoridades Reguladoras Nacionales reconocidas por COFEPRIS.

6.1.1.11.2 Certificado de buenas prácticas de fabricación del fabricante del diluyente, legalizado o apostillado en original o copia certificada traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen, y vigente al momento del ingreso de la solicitud de las Autoridades Reguladoras Nacionales reconocidas por COFEPRIS.

6.1.1.11.3 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico legalizado o apostillado en original o copia certificada traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen, y vigente al momento del ingreso de la solicitud.

6.1.1.12 Para Modificación del Nombre Comercial (Denominación Distintiva) del Medicamento:

6.1.1.12.1 Propuestas de denominación distintiva, conforme a las disposiciones aplicables.

6.1.1.12.2 Copia simple de los últimos marbetes autorizados e Información para Prescribir amplia y reducida.

6.1.1.12.3 Proyectos de etiqueta a la norma correspondiente y con las indicaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos cuando aplique e IPP's por duplicado para autorizar.

6.1.1.12.4 CD con la información de los proyectos de marbete primario y secundario, instructivo e Información para prescribir amplia y reducida en formato Word editable.

6.1.1.13 Para Modificación del Envase Secundario:

6.1.1.13.1 Por inclusión de distribuidor Licencia sanitaria con líneas de distribución autorizadas o copia del aviso de funcionamiento del Almacén de distribución.

6.1.1.13.2 Copia simple de los últimos marbetes autorizados e Información para Prescribir amplia y reducida.

6.1.1.13.3 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente y con las indicaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos cuando aplique e IPP's por duplicado para autorizar.

6.1.1.13.4 CD con la información de los proyectos de marbete primario y secundario, instructivo e Información para prescribir amplia y reducida en formato Word editable.

6.1.1.14 Para Modificación a los Textos de Información para Prescribir en su versión amplia y reducida.

6.1.1.14.1 Copia simple de la última versión autorizada de la Información para Prescribir amplia y reducida, con fecha y firma del funcionario.

6.1.1.14.2 Proyectos de Información para Prescribir amplia y reducida por duplicado para su autorización.

6.1.1.14.3 Información clínica y bibliográfica de revistas de reconocido prestigio con alto nivel de evidencia que justifique las modificaciones propuestas.

6.1.1.14.4 CD con la información de los proyectos de marbete primario y secundario, instructivo e Información para prescribir amplia y reducida en formato Word editable.

6.1.1.14.5 En su caso, copia simple de proyectos de marbete previamente autorizados y proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente y con las indicaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos por duplicado para autorizar.

6.1.1.15 Cesión de Derechos del Registro Sanitario de Medicamentos sin cambio del sitio de fabricación.

6.1.1.15.1 Además de lo solicitado en el numeral 7.1.1., deberán remitir lo siguiente:

6.1.1.15.1.1 Original o Copia certificada y copia simple para cotejo de la Escritura pública y del Convenio donde conste la cesión o fusión.

6.1.1.15.1.2 Copia simple de la licencia sanitaria y aviso de responsable de Insumos para la Salud vigente y actualizada del establecimiento cedente o fusionante.

6.1.1.15.1.3 Copia simple de la licencia sanitaria y aviso de responsable de Insumos para la Salud vigente y actualizada del establecimiento del cesionario o fusionado.

6.1.1.15.1.4 Copia de los últimos marbetes autorizados e Información para Prescribir amplia y reducida.

6.1.1.15.1.5 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente y con las indicaciones de la FEUM cuando aplique e IPP's por duplicado para autorizar.

6.1.1.15.1.6 CD con la información de los proyectos de marbete primario y secundario, instructivo e Información para prescribir amplia y reducida en formato Word editable.

6.1.1.15.1.7 Información de la modalidad de eliminación de requisito de planta en territorio nacional.

6.2 Modificaciones a las condiciones de registro (Técnicas).

6.2.1 Para todas las modificaciones:

6.2.1.1 Copia de la Licencia Sanitaria del Titular de Registro (Si el Titular es nacional).

6.2.1.2 Copia del aviso de Responsable Sanitario para el Titular de Registro (Si el Titular es nacional).

6.2.1.3 Copia del aviso de Responsable Sanitario para el Fabricante del Medicamento, Acondicionador y/o Distribuidor (Si son nacionales).

6.2.1.4 Poder notarial del Representante Legal en México del Titular de Registro (Si el Titular es extranjero).

6.3 Modificación a las condiciones de venta y suministro al público (Cambio de Fracción).

6.3.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.3.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.3.3 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.3.4 Justificación bibliográfica que avale el cambio solicitado.

6.3.5 Certificado de Libre Venta o Certificado de Producto Farmacéutico del país de origen emitido por la autoridad sanitaria competente (Si el fabricante del medicamento es extranjero).

6.3.6 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.4 Modificación al contenido de envases.

6.4.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.4.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.4.3 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.4.4 Justificación farmacológica del o los esquemas terapéuticos con el apoyo bibliográfico correspondiente.

6.4.5 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.5 Modificación por cambio de aditivos sin cambios en la forma farmacéutica o fármacos.

6.5.1 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero.

6.5.2 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.5.3 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.5.4 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.5.5 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.5.6 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.5.7 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.5.8 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.5.9 Perfil de disolución o Bioequivalencia (Sí aplica).

Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
- Eliminación parcial o total de un componente que afecta el color o sabor del medicamento. - Cambio del ingrediente de la tinta para impresión sobre el medicamento por otro ingrediente aprobado. - Cambio de aditivos, expresado en porcentaje (m/m) de la formulación total, menor o igual que los siguientes rangos:	- Cambio en el grado técnico de un aditivo. - Cambio de aditivos, expresado en porcentaje (m/m) de la formulación total, menor o igual que los siguientes rangos:	- Cualquier cambio cualitativo o cuantitativo en los aditivos que estén fuera de los niveles 1 y 2.
Aditivo % Aditivo (m/m) del peso total de la F.F. Diluyente ± 5 Desintegrante -Almidón ± 3 -Otro ± 1	Aditivo % Aditivo (m/m) del peso total de la F.F. Diluyente ± 10 Desintegrante -Almidón ± 6 -Otro ± 2 Aglutinante ± 1 Lubricante -Estearato de Mg o Ca ± 0.5	

Aglutinante	± 0.5	-Otro	± 2	
Lubricante		Deslizante		
-Estearato de Mg o Ca	± 0.25	-Talco	± 2	
-Otro	± 1	-Otro	± 0.2	
Deslizante		Recubrimiento	± 2	
-Talco	± 1	El efecto total del cambio de todos los aditivos no debe de ser más de un total de 10%.		
-Otro	± 0.1			
Recubrimiento	± 1			
El efecto total del cambio de todos los aditivos no debe de ser más de un total de 5%.				

6.6 Modificación por cambio de envase primario.

6.6.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.6.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.6.3 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero.

6.6.4 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.6.5 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.6.6 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.6.7 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.6.8 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.6.9 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.6.10 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.6.11 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
- Cambio en el tamaño del envase primario fuera del rango aprobado. - Adición o cambio de un componente para aumentar la protección dentro del mismo sistema (Desecante o Sello de la tapa).	- Cambio del fabricante del envase primario.	- Cambio del envase primario.

6.7 Modificación al plazo de caducidad.

6.7.1 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero (Estudio a largo plazo concluido del periodo solicitado).

6.7.2 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.7.3 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.7.4 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.7.5 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.7.6 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.7.7 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.7.8 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.8 Modificación por cambio de indicación terapéutica.

6.8.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.8.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.8.3 Información científica o resultados finales de la investigación que demuestren la seguridad y eficacia terapéutica.

6.8.4 Nota informativa emitida por el Comité de Moléculas nuevas.

6.8.5 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.8.6 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.9 Cambio en los procesos de fabricación que impacten en las especificaciones y/o calidad del producto terminado.

6.9.1 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero.

6.9.2 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.9.3 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.9.4 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.9.5 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.9.6 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.9.7 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.9.8 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.9.9 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
- Cambio en el tamaño de lote de hasta 10 veces el tamaño del lote piloto o del lote utilizado para estudios clínicos. - Cambio de un equipo a otro equivalente. - Cambios en los parámetros del proceso tales como tiempo de mezclado, velocidad de operación dentro de los rangos establecidos en la validación contenidos en el expediente de registro.	- Cambio en el tamaño de lote de más de 10 veces el tamaño del lote piloto o del lote utilizado para estudios clínicos. - Cambio a un equipo de diferente diseño y/o diferente principio de operación. - Cambios en los parámetros del proceso tales como tiempo de mezclado, velocidad de operación fuera de los rangos establecidos en la validación contenidos en el expediente de registro.	- Cambios en el tipo de proceso, tal como de granulación húmeda a compresión directa de un polvo seco.

6.10 Cambio del sitio de fabricación del medicamento de extranjera a nacional.

6.10.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.10.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.10.3 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente.

6.10.4 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.10.5 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.10.6 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.10.7 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.10.8 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.10.9 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.10.10 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.10.11 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.10.12 Licencia Sanitaria con la línea de fabricación autorizada.

6.10.13 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.10.14 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.11 Cambio del sitio de fabricación del medicamento de nacional a extranjera.

6.11.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.11.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.11.3 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero.

6.11.4 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.11.5 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.11.6 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.11.7 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.11.8 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.11.9 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.11.10 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.11.11 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.11.12 Carta de representación.

6.11.13 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.11.14 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.11.15 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico del país de origen emitido por la autoridad sanitaria competente.

6.12 Cambio del sitio de fabricación del medicamento de nacional a nacional o Inclusión de fabricante alterno nacional.

6.12.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.12.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.12.3 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente.

6.12.4 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.12.5 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.12.6 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.12.7 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.12.8 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.12.9 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.12.10 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.12.11 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.12.12 Licencia Sanitaria con la línea de fabricación autorizada.

6.12.13 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.12.14 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.12.15 Contrato de maquila (Si aplica).

6.13 Cambio del sitio de fabricación del medicamento de extranjero a extranjero o Inclusión del fabricante alterno extranjero.

6.13.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.13.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.13.3 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero.

6.13.4 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.13.5 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.13.6 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.13.7 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.13.8 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.13.9 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.13.10 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.13.11 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.13.12 Carta de representación.

6.13.13 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.13.14 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.13.15 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico del país de origen emitido por la autoridad sanitaria competente.

6.14 Cambio o inclusión del fabricante del fármaco (Véase Anexo A).

6.14.1 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente.

6.14.2 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.14.3 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.14.4 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.14.5 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.14.6 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.14.7 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.14.8 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.14.9 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.14.10 Licencia Sanitaria con la línea de fabricación autorizada (Si es de fabricación Nacional).

6.14.11 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
- Cambio del sitio de fabricación, dentro del establecimiento previamente autorizado, donde se utilizan los mismos equipos, procedimientos normalizados de operación, condiciones ambientales y controles. Estos cambios son aquellos con poca probabilidad de tener un impacto detectable en la calidad y el desempeño de la formulación.	- Cambio del sitio de fabricación o adición de fabricante alterno del fármaco. Con cambios leves o moderados en donde las especificaciones y datos de los parámetros de calidad son esencialmente los mismos a los previamente autorizados.	- Cambio del sitio de fabricación o adición de un fabricante alterno. Estos cambios son aquellos con probabilidad de tener un impacto significativo en la calidad y la farmacocinética, cuando aplique. Este cambio, del establecimiento fabricante solicitado, pueden incluir: cambio(s), por ejemplo, proceso de fabricación, procedimientos normalizados de operación, equipo, condiciones ambientales y controles, entre otros que modifique(n) las especificaciones o los parámetros de calidad.

6.15 Cambio o inclusión del sitio de acondicionado (Sin cambio en el material de envase primario previamente autorizado).

6.15.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.15.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.15.3 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.15.4 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.15.5 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.15.6 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.16 Cambio o inclusión del sitio de distribución del medicamento.

6.16.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.16.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.16.3 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.16.4 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.16.5 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.16.6 Aviso de funcionamiento como distribuidor de medicamentos o Licencia Sanitaria (Sólo para psicotrópicos y productos biológicos (Vacunas y Hemoderivados).

6.17 Modificación por cambio de cepa (Específico de las vacunas de influenza estacional de acuerdo a la recomendación de OMS).

6.17.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.17.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.17.3 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.17.4 Copia de los marbetes e IPP's previamente autorizados.

6.17.5 Documento que emite la OMS/EMA con las cepas recomendadas para la temporada.

6.18 Modificación por inclusión de COMBOS.

6.18.1 Escrito en el que se indique que la solicitud de modificación a las condiciones de registro se solicita con base a la inclusión de combos o combinaciones de medicamentos bajo un esquema terapéutico de dosificación.

6.18.2 Copia simple y legible del último oficio de registro.

6.18.3 Marbetes e IPP's (Información Para Prescribir) previamente autorizados, incluyendo en caso de tener los correspondientes al combo.

6.18.4 Proyectos de marbete del combo para su autorización.

6.18.5 Proyectos de IPP's del combo para su autorización.

6.18.6 Propuesta de Denominación Distintiva para el combo.

6.18.7 Justificación técnica y científica o la información médica que justifique el esquema terapéutico de dosificación combinada, así como la farmacocinética y farmacodinamia.

6.18.8 "Información Clínica que justifique el esquema terapéutico para sus presentaciones solicitadas (tabletas, cápsulas, ampolletas, etc.); la información enviada deben ser de revistas científicas, artículos indexados y/o de medicina basada en evidencia de acuerdo a lo establecido en los artículos 167 inciso c y 153 del RIS".

6.18.9 "Información Clínica que justifique la Indicación terapéutica, dosificación, concentraciones, contraindicaciones, asociación de fármacos (dos, tres o más), interacciones medicamentosas, grupos de edad y/o poblaciones específicas, enfermedades concomitantes, entre otros (lo que aplique dependiendo de lo solicitado en el registro o modificación); la información enviada deben ser de revistas científicas, artículos indexados y/o de medicina basada en evidencia de acuerdo a lo establecido en los artículos 167 inciso c y 153 del RIS".

6.18.10 "La información debe incluir cada uno de los medicamentos contenidos en el combo y la asociación de los mismos en la terapéutica".

6.18.11 En caso de no contar con evidencia científica de la existencia de la combinación para el esquema terapéutico, indicación terapéutica, dosificación, concentraciones, contraindicaciones, asociación de fármacos (dos, tres o más), interacciones medicamentosas, grupos de edad y/o poblaciones específicas, enfermedades concomitantes, entre otros; debe solicitar la evaluación de la combinación ante el Comité de Moléculas Nuevas.

6.18.12 El solicitante debe demostrar que la combinación que propone no infringe la propiedad intelectual de la combinación en dosis fija que exista, presentando la información documental que soporte la no invasión de la patente, por el IMPI.

6.18.13 Procedimiento y orden de acondicionado de producto terminado (envase primario y secundario) del combo.

6.18.14 Especificaciones y métodos de análisis del envase primario de los medicamentos o combo.

6.18.15 Control de proceso de acondicionado y liberación de producto terminado (combo), certificados de análisis, y métodos de análisis para producto terminado y las validaciones de métodos correspondientes.

6.18.16 En caso de que los medicamentos que integran el combo o la combinación no sean fabricados en las mismas instalaciones pero pertenecen al mismo titular de registro, deben indicar el sitio en que se realizará el acondicionado de los mismos (envase primario y/o secundario).

6.18.17 Para formas farmacéuticas sólidas orales, en caso de que la presentación del medicamento a combinar esté integrada en dosis unitarias o múltiples pero ambos medicamentos estén en el mismo envase primario, deberá presentar el protocolo e informe de resultados de los estudios de estabilidad, a fin de

corroborar con los resultados de estabilidad que no existe interacción entre los diferentes medicamentos, ajustándose a lo requerido en la NOM-073-SSA1-2005 (Véase numeral 2.3).

6.18.18 Para medicamentos que deseen integrar en combo o en combinación de medicamentos y los cuales no son del mismo titular de registro deben presentar además de lo antes señalado, lo siguiente:

6.18.19 Contrato de comercialización notariado y carta de autorización para la comercialización, en el que se indiquen las obligaciones y responsabilidades de cada uno de los titulares que integran el combo, y/o,

6.18.20 Contrato de maquila notariado, en el que se indiquen las obligaciones y responsabilidades de cada uno de los titulares que integran el combo.

6.18.21 Solicitud de modificación a las condiciones de registro del titular que sólo proporcionará su producto para comercialización, con el fin de indicar que dicho registro está integrado en un combo (rubro de presentación).

6.18.22 Para medicamentos que deseen integrar en combo o en combinación de medicamentos deben contar con oficio de registro sanitario autorizado por la COFEPRIS.

6.19 Inclusión de nuevas concentraciones, mismo fármaco, forma farmacéutica, fracción, consideración de uso, vía de administración e indicación terapéutica.

6.19.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.19.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir

6.19.3 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero.

6.19.4 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.19.5 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.19.6 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.19.7 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.19.8 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.19.9 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.19.10 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.19.11 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.19.12 Licencia Sanitaria (Si es de fabricación nacional)

6.19.13 Carta de representación (Si aplica).

6.19.14 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.19.15 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.19.16 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico del país de origen emitido por la autoridad sanitaria competente.

6.20 Cambio o inclusión del fabricante del diluyente.

6.20.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.20.2 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente.

6.20.3 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.20.4 Método de análisis y especificaciones de los aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.20.5 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del diluyente.

6.20.6 Certificado de análisis de aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del diluyente y por el fabricante del insumo.

6.20.7 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.20.8 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.20.9 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.20.10 Licencia Sanitaria con la línea de fabricación autorizada (Si es de fabricación nacional).

6.20.11 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.20.12 Copia de los últimos marbetes autorizados.

6.20.13 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente al producto reconstituido.

6.21 Consideraciones específicas:

6.21.1 Para medicamentos herbolarios, homeopáticos y vitamínicos, no se requiere Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del Fabricante del insumo. Presentar certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo. Adjuntando una carta emitida por el fabricante del insumo indicando la razón social y domicilio del establecimiento.

6.21.2 Para medicamentos alopáticos cuyo principio activo este considerado farmacopeicamente como aditivo debe presentar certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo. Adjuntando una carta emitida por el fabricante del insumo indicando la razón social y domicilio del establecimiento.

6.21.3 Para medicamentos alopáticos cuyo principio activo esté considerado como plaguicida debe presentar certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento y por el fabricante del plaguicida. Adjuntando una carta emitida por el fabricante del plaguicida indicando la razón social y domicilio del establecimiento.

6.21.4 Para medicamentos biológicos y/o biotecnológicos que así lo requieran deben presentar la validación de la cadena de red fría.

6.21.5 Para medicamentos huérfanos debe de anexar las artes y/o dibujos de impresión e inserto del país de origen.

6.21.6 Para medicamento huérfanos quedan exentos de la confirmación del plazo de caducidad de muestras analizadas y conservadas en México.

6.21.7 Para medicamentos huérfanos se aceptan Certificados de Buenas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o de la Autoridad competente del país de origen o de las Agencias reconocidas por COFEPRIS.

6.21.8 Cuando exista cambio de fabricación del medicamento A al fabricante del medicamento de referencia además cumplir con los requerimientos aplicables debe presentar escrito en el que se manifieste que el fabricante del medicamento de referencia empleará los mismos insumos, proceso de fabricación y acondicionamiento, equipos, instalaciones y controles de proceso para el medicamento A, firmado y avalado por los Responsables Sanitarios de ambas empresas.

Anexo A

Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
1. Tabla comparativa del fármaco con los siguientes elementos: -Propiedades físico-químicas. -Especificaciones, donde se incluya la caracterización. -Descripción del método de control analítico. -Descripción y diagrama de flujo del proceso de fabricación.	1. Tabla comparativa del fármaco con los siguientes elementos: -Propiedades físico-químicas. -Especificaciones, donde se incluya la caracterización del fármaco y la evidencia analítica que demuestre que las propiedades fisicoquímicas entre ambos fármacos son esencialmente las mismas. -Descripción y diagrama de flujo del proceso de fabricación y ruta de síntesis del fármaco, donde se muestre que la ruta de síntesis es igual o equivalente. 2. Drug Master File emitido por el fabricante del fármaco solicitado (parte abierta). 3. Protocolo del estudio de estabilidad del medicamento, donde se utilice el fármaco del fabricante solicitado. El protocolo de estudio de estabilidad deberá de contener al menos un lote en	1. Drug Master File del fármaco del nuevo fabricante o alterno (parte abierta). 2. Para fármacos que posterior a su síntesis requieran procesos adicionales (como peletización, granulación, mezclado, etc.) para su uso en la formulación del medicamento, deberán presentar: 2.1 Composición cuali –cuantitativa del fármaco procesado. 2.2 Resumen y diagrama de flujo del proceso y controles en proceso adicional. 2.3 Certificado de buenas prácticas de fabricación del sitio o fabricante de los procesos adicionales. 3. Perfil de disolución, de un lote de medicamento fabricado con el fármaco autorizado vs un lote de medicamento del fabricante solicitado. El perfil de disolución debe ser realizado por un tercero autorizado. 4. Protocolo e informe del

	condiciones aceleradas y a largo plazo. 4. Los resultados de estabilidad, bajo las condiciones planteadas en el protocolo, deberá de ser incluido en la Revisión Anual de Producto. 5. Perfil de disolución, de un lote de medicamento fabricado con el fármaco autorizado vs un lote de medicamento del fabricante solicitado, con cualquier concentración del medicamento. El perfil de disolución debe ser realizado por un tercero autorizado.	Estabilidad de producto terminado (3 lotes), conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero. 5. Además de lo anterior, si tiene más de un envase primario: Un lote sometido a estabilidad para estudios acelerados concluidos y el avance de los estudios a largo plazo por cada envase primario. Para el caso de más de un fabricante de fármaco: Un lote sometido a estabilidad por cada combinación de fabricantes de fármacos posible. 6. Presentar Bioequivalencia aquellos medicamentos incluidos en la lista emitida por COFEPRIS a través de su sitio oficial (www.cofepris.gob.mx).
--	---	--

7. Renovación de Registro Sanitario de Medicamentos.

7.1 El titular de un registro sanitario de un medicamento debe solicitar la renovación del mismo a más tardar 150 días naturales antes del término de la vigencia del mismo.

7.2 Para someter el expediente de renovación de medicamento, el solicitante debe integrar el expediente bajo el siguiente orden:

7.2.1 Medicamentos de fabricación nacional.

7.2.1.1 Módulo I - Información Administrativa.

7.2.1.1.1 Solicitud de Renovación de Registro Sanitario de Medicamento. Esta debe reflejar toda la información requerida del medicamento a renovar.

7.2.1.1.2 Comprobante de pago de derechos.

7.2.1.1.3 Copia del Registro Sanitario del medicamento a renovar. Se debe presentar la copia simple legible de la última modificación autorizada del oficio de registro sanitario del medicamento.

7.2.1.2 Módulo II - Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

7.2.1.2.1 Informe Técnico de la prueba de intercambiabilidad. Se debe presentar el informe con base al tipo de prueba (A, A(3), B, C) que le corresponde al medicamento en cuestión.

7.2.1.2.2 Para los medicamentos que le corresponde la prueba B o C, se debe presentar la copia simple del resumen completo del estudio original, el mismo presentado en su momento con el cual fue autorizada la fórmula declarada en el registro a renovar.

Nota: Cualquier modificación o cambio en la fórmula debe ser previamente autorizada por la COFEPRIS.

7.2.1.2.3 Si previo a la fecha designada para someter una solicitud de renovación de un medicamento, hubiera habido un cambio en el tipo de prueba o en el medicamento de referencia asignado, se debe presentar el nuevo informe técnico del estudio de intercambiabilidad, de acuerdo con la prueba que le corresponda apegándose a los requisitos que establezca la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1996 (Véase numeral 2.6), que demuestre la intercambiabilidad del producto con las condiciones actuales al momento de la presentación del trámite de renovación. Se debe anexar al informe los certificados de análisis del medicamento de referencia y prueba, validación del método analítico (si procede), perfiles de disolución (si procede) cuando se trata de un estudio de bioequivalencia y los resultados y las conclusiones del estudio.

7.2.1.3 Módulo III - Farmacovigilancia.

7.2.1.3.1 Informe de Farmacovigilancia. Se deben presentar los acuses emitidos por el CNVF.

7.2.1.3.1.1 Acuses de recibo de los reportes periódicos de seguridad (RPS) del producto.

7.2.1.3.1.2 Acuse de recibo del informe de seguridad en México.

7.2.1.3.1.3 Acuse de recibo de los reportes de seguridad en estudio clínico (si aplica).

7.2.1.4 Módulo IV - Información Legal.**7.2.1.4.1 Etiquetas en uso.**

7.2.1.4.1.1 Se debe entregar un ejemplar de la etiqueta en uso en original, del envase primario y secundario (cuando sea aplicable) de cada una de las presentaciones autorizadas, mismas que se indican en el oficio del registro sanitario, y las cuales deben de corresponder a lo último autorizado en el oficio de registro sanitario del medicamento a renovar.

7.2.1.4.1.2 Si al momento de efectuar el trámite de renovación no se cuenta con ejemplares de las etiquetas en uso, se debe presentar copia simple de la última versión del dibujo para impresión firmados por el responsable sanitario o el representante legal.

7.2.1.4.1.3 Para el caso de materiales serigrafiados en envases de vidrio, polietileno o poliaminados plásticos, se debe enviar una fotografía a color que muestre de manera legible todas las leyendas presentes en todas las caras, firmadas por el responsable sanitario o el representante legal.

7.2.1.4.1.3 En caso de desistimiento de algunas de las presentaciones declaradas en el oficio de registro del medicamento a renovar, se debe presentar carta de desistimiento de la misma avalada con la firma del representante legal.

7.2.1.4.2 Instructivo e Información para prescribir (IPP's). Se debe entregar copia del instructivo e información para prescribir en sus formas amplia y reducida últimas autorizadas por la COFEPRIS.

7.2.1.4.3 Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación del fármaco o fármacos.

7.2.1.4.4 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del medicamento.

7.2.1.4.5 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del diluyente (si aplica).

7.2.1.4.6 Licencia sanitaria del fabricante del medicamento.

7.2.1.4.7 Aviso de responsable sanitario.

7.2.1.4.7 Licencia sanitaria del o los acondicionadores, cuando difiera del fabricante del medicamento.

7.2.1.4.9 Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del distribuidor, cuando difiera del fabricante del medicamento.

7.2.2 Medicamentos de fabricación extranjera.

7.2.2.1 Módulo I - Información Administrativa. Véase numeral 7.2.1.1.

7.2.2.2 Módulo II - Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Véase numeral 7.2.1.2.

7.2.2.3 Módulo III - Farmacovigilancia. Véase numeral 7.2.1.3.

7.2.2.4 Módulo IV - Información Legal. Véase numeral 7.2.1.4.

7.2.2.4.1 Documento que acredite a un representante legal con domicilio en México.

7.2.3 Medicamentos homeopáticos, herbolarios y vitamínicos.

7.2.3.1 Módulo I - Información Administrativa. Véase numeral 7.2.1.1.

7.2.3.2 Módulo II - Farmacovigilancia. Véase numeral 7.2.1.3.

7.2.3.3 Módulo III - Información Legal.

7.2.3.3.1 Etiquetas en uso. Véase numeral 7.2.1.4.1.

7.2.3.3.2 Instructivo e Información para prescribir (IPP's). Se debe entregar copia del instructivo e información para prescribir en sus formas amplia y reducida últimas autorizadas por la COFEPRIS.

7.2.3.3.3 Certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco. Se debe presentar el certificado de análisis de origen del fármaco y el certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento.

7.2.3.3.4 Certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento.

7.2.3.3.4.1 Para medicamentos de fabricación nacional se debe presentar el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.

7.2.3.3.4.2 En el caso de los medicamentos de fabricación extranjera se debe presentar el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación o su equivalente.

7.2.3.3.5 Licencia sanitaria del fabricante del medicamento.

7.2.3.3.6 Aviso de responsable sanitario.

7.2.3.3.7 Licencia sanitaria del o los acondicionadores, cuando difiera del fabricante del medicamento.

7.2.3.3.7 Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del distribuidor, cuando difiera del fabricante del medicamento.

7.2.3.3.9 Documento que acredite a un representante legal con domicilio en México, únicamente para medicamentos de fabricación extranjera.

7.2.4 Medicamentos Biotecnológicos y medicamentos biotecnológicos biocomparables**7.2.4.1 Módulo I - Información Administrativa.** Véase numeral 7.2.1.1.**7.2.4.2 Módulo II – Estudio de biocomparabilidad.**

7.2.4.2.1 El estudio de biocomparabilidad para medicamentos biotecnológicos No Aplica, en virtud de que todos son de referencia.

7.2.4.2.2 El estudio de biocomparabilidad aplica para medicamentos biotecnológicos biocomparables y deberá dar cumplimiento a la normatividad mexicana vigente correspondiente.

7.2.4.3 Módulo III - Farmacovigilancia. Véase numeral 7.2.1.3.

Informe de Farmacovigilancia de medicamentos biotecnológicos biocomparables. Deberá cumplir con lo indicado en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 (Véase numeral 2.5).

7.2.4.3.1 Para dar cumplimiento a los numerales 7.7.19.1 (Elaborar un Plan de manejo de riesgos para medicamentos cuando) 7.7.19.1.4 (En productos biotecnológicos (innovadores y biocomparables), biológicos y huérfanos), se describe a continuación el Plan de manejo de riesgos establecido en la NOM-220-SSA1-2012, (Véase numeral 2.5).

7.2.4.3.2 Plan de manejo de riesgos, al documento que describe las actividades e intervenciones designadas para detectar, caracterizar y prevenir los potenciales riesgos previamente identificados, relacionados con los medicamentos, incluyendo la medición de la efectividad de dichas intervenciones. Se llevan a cabo en las fases preclínica, clínica y de comercialización. Deberán tener objetivos prácticos, específicos y medibles para poder alcanzar la meta y esto dependerá del tipo, frecuencia y severidad del riesgo. Consta de tres partes:

- Especificación sobre la seguridad del producto,
- Plan de Farmacovigilancia, (estudio de postcomercialización temprana de 3 años o estudio de farmacovigilancia intensiva).
- Plan de minimización de riesgos (acciones propuestas para minimizar los problemas relacionados a la seguridad).

7.2.4.4 Módulo IV - Información Legal. Véase numeral 7.2.1.4.**7.2.4.4.1 Etiquetas en uso.** Véase numeral 7.2.1.4.1.

7.2.4.4.1.1 Para medicamentos biotecnológicos innovadores. Las etiquetas deben contener: Denominación distintiva, denominación genérica internacional con independencia de la denominación distintiva, las siglas M.B., forma farmacéutica (actualizada con base en la FEUM vigente), clave de Registro Sanitario, concentración, nombre y domicilio del fabricante del biofármaco y su origen, fórmula, vía de administración, consideración de uso, contenido, dosis, leyendas de conservación y almacenaje, leyendas de advertencia y precautorias, número de lote, fecha de caducidad, nombre y domicilio del fabricante del medicamento, lugar del envasado, distribuidor y en su caso el importador.

7.2.4.4.1.2 Para los medicamentos biotecnológicos biocomparables. Las etiquetas deben contener la información descrita en el numeral anterior con excepción de las siglas M.B. que son substituidas por las siglas M.B.B. y especificar contra quien se comparó (medicamento biotecnológico innovador o de referencia).

7.2.4.4.2 Instructivo e Información para prescribir (IPP's). Se debe entregar copia del instructivo e información para prescribir en sus formas amplia y reducida últimas autorizadas por la COFEPRIS.

7.2.4.4.2.1 Para medicamentos biotecnológicos innovadores. Debe incluir denominación genérica internacional con independencia de la denominación distintiva, forma farmacéutica (actualizada con base en la FEUM vigente) y las siglas M.B.

7.2.4.4.2.2 Para los medicamentos biotecnológicos biocomparables. Debe incluir denominación genérica internacional con independencia de la denominación distintiva, forma farmacéutica (actualizada con base en la FEUM vigente) y las siglas M.B.B. y especificar contra quién se comparó (medicamento biotecnológico innovador o de referencia).

7.2.4.4.3 Certificado de buenas prácticas de fabricación del biofármaco. Debe especificar el biofármaco.

7.2.2.4.4 Certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento.

7.2.2.4.5 Licencia sanitaria del fabricante del medicamento.

7.2.2.4.6 Aviso de responsable sanitario.

7.2.2.4.7 Licencia sanitaria del o los acondicionadores, cuando difiera del fabricante del medicamento.

7.2.2.4.7 Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del distribuidor, cuando difiera del fabricante del medicamento.

7.2.2.4.9 Documento que acredite a un representante legal con domicilio en México, para medicamentos de fabricación extranjera.

7.3 Cuando en el Oficio de registro sanitario del medicamento a renovar, existan observaciones al registro para confirmación que implique la entrega de documentación a la COFEPRIS, se debe ingresar la misma junto con la documentación que integra el expediente en un anexo al final del mismo.

8. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.

Esta Norma es parcialmente equivalente a los estándares internacionales.

8.1 European Commission, NTA, Vol. 2B-CTD, foreword and introduction, edition June 2006.

8.2 ICH M4: Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Ene, 2004).

9. Bibliografía.

9.1 Ley General de Salud.

9.2 Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

9.3 Reglamento de Insumos para la Salud.

9.4 Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

9.5 Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

9.6 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 10a. ed. México (2009).

9.7 ISO 31000:2009. Principles and Guidelines on Implementation.

9.8 Organización Mundial de la Salud. Manual de bioseguridad en el laboratorio, tercera edición. OMS, Ginebra, 2005.

9.9 WHO. Quality Assurance of Pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials, Vol. 2, 2a. Edition, 2007.

9.10 Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México. Guía de Validación del Método Analítico. CNQFBM, 2002.

9.11 Gary Walsh. Pharmaceutical Biotechnology. Concepts and Applications. Ed. John Wiley and Sons Ltd. 2007.

10. Observancia.

La vigilancia del cumplimiento de esta Norma corresponde a la Secretaría de Salud, cuyo personal realizará la verificación y la vigilancia que sean necesarias.

11. Vigencia.

Esta Norma entrará en vigor a los 30 días naturales posteriores al de su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

TRANSITORIO

UNICO. Con la entrada en vigor de esta Norma, se deja sin efectos el numeral 6 de la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012 Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas Prácticas de Fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos, para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y farmacovigilancia.

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 23 de abril de 2013.- El Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Mikel Andoni Arriola Peñalosa**.- Rúbrica.