

---

## GUÍA PARA MODIFICACIONES A LAS CONDICIONES DE REGISTRO SANITARIO DE VACUNAS

---

<b>Elaborado por:</b>	<b>Equipo de Vacunas de la DEAPE</b>
<b>Aprobado por:</b>	<b>Graciela Aguilar Gil Samaniego</b> Directora Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos
<b>Fecha de aprobación:</b>	<b>Elvira Espinosa Gutiérrez</b> Comisionada de Autorización Sanitaria
<b>Fecha de publicación:</b>	08 de enero de 2020
	10 de enero de 2020



## 1. Índice

1. Índice.....	2
2. Objetivo.....	3
3. Alcance.....	3
4. Abreviaturas.....	3
5. Consideraciones Generales.....	4
6. Clasificación de Modificaciones.....	5
7. Modificaciones en la Seguridad, Eficacia y etiquetado.....	6
8. Consideraciones Especiales.....	8
9. Referencias.....	9
10. Actualización de cepas de la Vacuna de Influenza Estacional.....	10
11. Anexo 1 Modificaciones al antígeno.....	11
12. Anexo 2 Modificaciones a producto terminado.....	25
13. Anexo 3 Modificaciones en la información para prescribir, instructivo y etiquetado respecto a la seguridad y eficacia.....	41
14. Anexo 4 Formato tabular para modificaciones clasificadas como menor, moderada y mayor .....	44
15. Transitorios.....	45



## 2. Objetivo

Establecer los requisitos que deben sustentar los titulares de registro sanitario de los medicamentos alopáticos definidos como Vacunas, para las modificaciones a las condiciones del registro sanitario que impacten la calidad, seguridad o eficacia, las cuales deben ser solicitadas a la COFEPRIS para su aprobación previo a su implementación, conforme a la clasificación correspondiente.

## 3. Alcance

Aplica a los titulares de registros sanitarios de medicamentos alopáticos definidos como Vacunas que soliciten modificaciones a las condiciones de registro autorizadas por la COFEPRIS.

## 4. Abreviaturas

<b>BCM</b>	Banco Celular Maestro.
<b>BCT</b>	Banco Celular de Trabajo
<b>BPC</b>	Buenas Prácticas Clínicas
<b>BPF</b>	Buenas Prácticas de Fabricación.
<b>BPL</b>	Buenas Prácticas de Laboratorio
<b>CA</b>	Control Analítico.
<b>CC</b>	Control de Calidad
<b>CLAR</b>	Cromatografía Líquida de Alta Resolución.
<b>CLV</b>	Certificado de Libre Venta
<b>CMN</b>	Comité de Moléculas Nuevas.
<b>CNFV</b>	Centro Nacional de Farmacovigilancia
<b>COFEPRIS</b>	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
<b>CPF</b>	Certificado de Producto Farmacéutico
<b>DCI</b>	Denominación Común Internacional
<b>EEB</b>	Encefalopatía Espongiforme Bovina
<b>EET</b>	Encefalopatía Espongiforme Transmisible
<b>EFP</b>	Etapas Final del Proceso
<b>ICH</b>	Conferencia Internacional de Armonización
<b>IPP</b>	Información Para Prescribir
<b>LSM</b>	Lote Semilla Maestro
<b>LST</b>	Lote Semilla de Trabajo
<b>NOM</b>	Norma Oficial Mexicana
<b>NRA</b>	Autoridad Reguladora Nacional



<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>p.e.</b>	por ejemplo
<b>PNO</b>	Procedimiento Normalizado de Operación.
<b>PSUR</b>	Reporte Periódico de Seguridad
<b>SM</b>	Semilla Maestra
<b>SPF</b>	Libre de Patógenos Específicos

## 5. Consideraciones Generales

Las modificaciones de una vacuna posteriores a la autorización del registro sanitario que afecten la calidad, seguridad o eficacia, deberán ser solicitadas a la COFEPRIS para su aprobación previamente a su implementación.

La solicitud de modificación deberá presentarse en los formatos oficiales vigentes y los documentos anexos deberán estar en idioma español o con su respectiva traducción, para aquellos que estén en otro idioma, deberán estar avalados con la firma del responsable sanitario o representante legal. Los documentos expedidos por autoridades de otros países deberán estar vigentes, apostillados o legalizados, en caso que no sean expedidos en español deberán presentar su respectiva traducción al idioma español por perito traductor.

El titular de Registro Sanitario deberá evaluar el impacto de cada uno de los cambios; con base en un análisis de riesgo deberá clasificar la modificación. Es indispensable demostrar a través de estudios apropiados que se mantiene la calidad, seguridad y eficacia de la vacuna de acuerdo a las condiciones previamente autorizadas, lo anterior deberá de realizarse apegándose a las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y demás disposiciones oficiales aplicables vigentes. Por ejemplo, cuando un cambio afecte el proceso de fabricación, el análisis debe incluir la evaluación del impacto en la calidad del producto final, ya que puede estar relacionado con la seguridad y eficacia de la vacuna. La información generada derivada de los cambios, tales como: procedimientos, protocolos, informe de resultados, registros, datos estadísticos, resultados comparativos antes y después del cambio, etc., deberán cumplir con los requisitos de resguardo conforme a las BPF y estar disponibles para su revisión a solicitud de la autoridad sanitaria.

La información presentada en la solicitud de modificación deberá demostrar que el cambio ha sido clasificado conforme a los presentes lineamientos y que la calidad, seguridad y eficacia del producto se mantienen antes y después del cambio realizado.

Para todas las modificaciones descritas en estos lineamientos, el titular del Registro Sanitario de la vacuna deberá presentar los siguientes documentos vigentes al ingreso de la solicitud:

- Solicitud de modificación y comprobante de pago de derechos en los formatos oficiales.
- Documento que especifique la clasificación de la modificación y su justificación, firmado por el Responsable Sanitario o representante legal, anexando un listado de todos los cambios solicitados (Ver Anexo 4).
- Copia simple de la Licencia Sanitaria y Aviso de Responsable Sanitario correspondiente al titular del registro.
- Copia del último oficio de Registro emitido por esta Comisión
- Copia simple de los marbetes, Instructivo e Información para Prescribir en su versión amplia y reducida previamente autorizados.
- Lista cronológica en formato electrónico e impreso de todas las modificaciones clasificadas como menor, que hayan sido implementadas previo a la solicitud; dicho listado deberá contener al menos la siguiente información: Descripción detallada de los cambios y control de calidad, justificación,

clasificación, fecha en la que se implementó el(los) cambio(s) y referencia del documento que se modificó (Ver Anexo 4).

- Justificación científica y la información de soporte que avale el racional con respecto al empleo de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes. La autorización estará sujeta conforme a lo presentado en la solicitud.

Para medicamentos de fabricación extranjera, además de lo anterior:

- Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) o Certificado de Libre Venta (CLV), (cuando aplique).

Para los Registros Sanitarios otorgados en la modalidad de eliminación del requisito de planta en México, además de lo anterior:

- Documento que acredite al representante Legal en México.
- Licencia o certificado que acredite que la empresa cuenta con permiso para fabricar vacunas.
- Documento que acredite que la Unidad de Farmacovigilancia ha sido reconocida por el CNFV.

Es importante mencionar que la COFEPRIS se reserva el derecho de requerir información y/o materiales según considere necesario, o definir condiciones no descritas en estos lineamientos y demás disposiciones oficiales vigentes, con la finalidad de evaluar la calidad, seguridad y eficacia de la vacuna.

Para fines de este documento cuando se mencione antígeno se refiere al fármaco o principio activo conforme a la Ley y la Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012 Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos (sueros) e inmunoglobulinas en el humano.

Las modificaciones que se describen en estos lineamientos son cambios en los procesos de fabricación, materias primas, antígeno, productos intermedios, producto terminado o sistema contenedor cierre; los cuales pueden impactar en la calidad de la vacuna, cambios relacionados con el uso clínico o en la información de la etiqueta del producto sobre el empleo seguro y eficaz de una vacuna.

## 6. Clasificación de Modificaciones

Las modificaciones que tengan impacto potencial en la calidad, seguridad o eficacia de la vacuna, tales como pureza, identidad, potencia, proceso de fabricación, entre otros, se clasifican en:

- 6.1. Mayor:** es aquella que puede tener un impacto negativo mayor en la calidad, seguridad o eficacia de la vacuna; incluyen cambios en la composición del producto en proceso o terminado, materias primas, proceso de fabricación, sistema contenedor-cierre, instalaciones o equipo.
- 6.2. Moderada:** es aquella que puede tener un impacto negativo moderado en la calidad, seguridad o eficacia de la vacuna; incluyen cambios en la composición del producto en proceso o terminado, materias primas, proceso de fabricación, sistema contenedor-cierre, instalaciones o equipo.
- 6.3. Menor:** es aquella que pueden tener un impacto negativo menor o ninguno, en la calidad, seguridad o eficacia de la vacuna; incluyen cambios en la composición del producto en proceso o terminado, materias primas, proceso de fabricación, sistema contenedor-cierre, instalaciones o equipo.

Para las modificaciones anteriormente mencionadas se debe incluir una descripción detallada del cambio propuesto y la información que lo avale de acuerdo con el Anexo 1 para cambios en el antígeno y con el Anexo 2 para cambios en el producto terminado.



Las modificaciones de calidad menor, que impacten las condiciones de Registro Sanitario, etiquetas, instructivo e Información para Prescribir en su versión amplia y reducida, deben ser solicitadas a la COFEPRIS para su revisión, evaluación y autorización, previo a su implementación.

Las modificaciones de tipo menor que no modifiquen las condiciones de Registro Sanitario podrán ser implementadas por el titular; se requiere dar aviso a esta COFEPRIS de manera trimestral mediante escrito libre o bien en conjunto con una solicitud de modificación moderada o mayor. La información completa deberá presentarse en formato electrónico e impreso considerando lo descrito en el Anexo 4.

Cuando una modificación menor afecte la liberación de lotes, el titular debe notificar a esta Comisión mediante Escrito Libre dirigido a la Subdirección Ejecutiva de Licencias Sanitarias, conforme al artículo décimo cuarto del "Acuerdo por el que se emiten los "Lineamientos para Autorizar la Distribución o Venta de Lotes de Productos Biológicos" (D.O.F. 16-Jul-14)

Las modificaciones de calidad mayor y moderada deben ser solicitadas a la COFEPRIS para su revisión, evaluación y autorización, previo a su implementación. Múltiples modificaciones de calidad para la misma vacuna se puede evaluar con la misma documentación de soporte, siempre que los cambios estén relacionados.

En el caso de cambios numerosos de la misma categoría por ejemplo del tipo moderado, la autoridad podrá reclasificar al siguiente nivel superior considerando el impacto en la calidad, seguridad y eficacia de la vacuna.

Para todas las modificaciones de tipo moderada o mayor deberá anexar una lista cronológica completa en formato electrónico e impreso de las modificaciones solicitadas y de todas las modificaciones menores implementadas en el trimestre anterior. (Ver Anexo 4)

Para cada producto, el titular o fabricante deberá mantener una lista cronológica completa de todos los cambios de calidad, incluyendo las modificaciones de calidad menor que se producen en todas las áreas de producción. Este listado debe incluir una descripción de los cambios de fabricación y control de calidad, lugar de fabricación(s) o área(s) que participan, la fecha de cada cambio y las referencias de las validaciones y procedimientos operativos. (Ver Anexo 4).

La información derivada de los cambios, debe estar integrada en la Revisión Anual de Producto y ser conservada por el titular del Registro Sanitario como parte del expediente del producto para su revisión durante las verificaciones conforme a las Buenas Prácticas de Fabricación y Buenas Prácticas de Documentación.

## 7. Modificaciones en la Seguridad, Eficacia y Etiquetado

Los cambios que impacten en la seguridad y eficacia, en la información del etiquetado y en la información administrativa del etiquetado de una vacuna se describen en el anexo 3, sin limitar otros cambios. En caso de requerirlo el titular del registro sanitario o los solicitantes deben contactar a la COFEPRIS para obtener orientación sobre los requisitos necesarios para fundamentar los cambios mayores.

Las **siguientes** modificaciones **están** relacionadas con el uso clínico o la información de la etiqueta del producto sobre el empleo seguro y eficaz de una vacuna:

- Modificación en seguridad y eficacia
- Modificación en la información del etiquetado del producto
- Modificación en la información urgente en el etiquetado del producto
- Modificación en la Información Administrativa en el Etiquetado del Producto

La información para prescribir, el instructivo, inserto o prospecto para el personal de la salud, la etiqueta del envase secundario y del envase primario forman parte de la información del etiquetado. Después de la

aprobación, el titular del Registro debe revisar puntualmente todos los artículos promocionales y publicitarios relacionados con la vacuna para que su información sea congruente con la implementación de la modificación del etiquetado del producto.

**7.1. Modificación en seguridad y eficacia:** son aquellos que impactan en el uso clínico de la vacuna, relacionados con la seguridad, eficacia, dosis y administración, se debe sustentar con datos de estudios clínicos.

Generalmente estas modificaciones afectan la información del etiquetado del producto y pueden incrementar o disminuir los niveles de exposición de la vacuna, ya sea aumentando la población que es expuesta a la vacuna o a través de un cambio en la dosis o esquema de administración.

Estos cambios pueden estar relacionados a usos clínicos de la vacuna como:

- Adición o ampliación de las condiciones de seguridad o eficacia, incluyendo la ampliación de la población expuesta, y cambios en la concentración o vía de administración (vía subcutánea y administración intramuscular) <sup>(1)</sup>
- Cambios en la dosis o esquema de administración, incluyendo la adición de una dosis de refuerzo.
- Administración concomitante con otras vacunas o medicamentos
- Disminución o eliminación en las medidas de manejo de riesgo (p.e., contraindicaciones, eventos adversos, leyendas de advertencia o precaución en el etiquetado del producto.

<sup>(1)</sup> Los cambios de vía intramuscular a intranasal requerirán de un nuevo registro.

La información requerida de seguridad y eficacia clínica y no clínica se determinará caso por caso por el Comité de Moléculas Nuevas (CMN), cuando éste aplique, deberá ser con base en las consideraciones de riesgo-beneficio relacionadas con el impacto de los cambios, los atributos de la vacuna y la enfermedad para cuya prevención fue diseñada, y pueden basarse en consideraciones tales como:

- a. La robustez de la respuesta inmunitaria provocada por la vacuna y la disponibilidad de una correlación de protección (es decir, datos que establezcan el umbral de anticuerpos necesario para proteger contra el desarrollo de la enfermedad después de la exposición).
- b. La disponibilidad de modelos de animales.
- c. Atributos de vacunas (p.e., vacunas vivas en comparación contra vacunas inactivadas).

Para las modificaciones en el contenido de los excipientes, componentes residuales o el dispositivo de administración, puede ser necesario presentar datos clínicos, así como la actualización de la información de la etiqueta del producto. En estos casos, los titulares también podrán consultar a COFEPRIS sobre cualquier información adicional requerida.

Los Lineamientos sobre la evaluación no clínica de las vacunas, Lineamientos sobre la evaluación clínica de las vacunas: expectativas regulatorias de la OMS y otros lineamientos relacionados deben ser considerados para los estudios clínicos y no clínicos.

Para las modificaciones en esta categoría, el titular del registro debe ingresar lo siguiente:

- Descripción y justificación, detalladas, del cambio propuesto.
- Resumen de los métodos empleados y estudios desarrollados para evaluar el efecto de los cambios en la seguridad y eficacia de la vacuna.
- Proyectos de marbetes, instructivo y/o información para prescribir (según aplique) con el cambio en la información del producto.
- Estudios clínicos (Protocolo, plan de análisis estadístico y reporte del estudio clínico).
- Comprobante del sometimiento de la actualización o complemento al Plan de Manejo de Riesgo ante la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos Plan de Farmacovigilancia (cuando aplique).

**7.2. Modificación en la información del etiquetado:** son aquellos que pueden mejorar la gestión de riesgo para la población en la cual se encuentra aprobado el uso de la vacuna mediante lo siguiente:



- a. La identificación o caracterización de cualquier evento adverso posterior a la inmunización que resulte en la inclusión o fortalecimiento de medidas de manejo de riesgo para un evento adverso en el que se ha identificado una asociación causal con la inmunización de la vacuna en evaluación.
- b. La identificación de subgrupos para los cuales el perfil de riesgo de la vacuna tiene el potencial de ser menos favorable.
- c. La adición o el fortalecimiento de las medidas en el Plan de manejo de riesgo, incluidas las instrucciones sobre la dosificación o cualesquiera otras condiciones de uso.

Estas modificaciones requieren de aprobación previa a su implementación y a la distribución del producto.

- a. La información sometida para cambios relacionados con el uso clínico, usualmente se incluye en los Reportes periódicos de Seguridad-PSUR.
- b. Los cambios basados en grandes estudios clínicos o estudios preclínicos usualmente no son considerados como cambios en el etiquetado del producto sino como cambios de seguridad y eficacia.

Para este tipo de cambios el titular del Registro deberá presentar la siguiente información:

- Descripción detallada y justificación del cambio propuesto.
- Evidencia de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) sometidos al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- Proyectos de marbetes con el cambio solicitado.

**7.3. Modificación en la información urgente en el etiquetado:** son cambios en los elementos de etiquetado que necesitan ser implementados de manera expedita para evitar un riesgo potencial para la población actualmente aprobada para el uso de la vacuna. Las condiciones de emergencia o urgencia, estarán dictadas por la Secretaría de Salud.

- a. Los titulares del registro podrán consultar a COFEPRIS respecto al tipo de información que deberán someter para la modificación propuesta.

**7.4. Modificación en la información administrativa en el etiquetado:** son cambios que no impactan en la calidad, seguridad, eficacia, y/o uso efectivo del producto, tales como: cambio de razón social y/o domicilio sin cambios en el sitio o procesos de fabricación.

Para cada una de estas modificaciones se deberá incluir una descripción detallada del cambio propuesto y la información que lo avale.

## 8. Consideraciones Especiales

### 8.1. Adyuvantes

Debido a que los adyuvantes son considerados componentes de las vacunas, cada vacuna con el nuevo adyuvante se considera como una nueva entidad que requerirá la caracterización físico-química y la evaluación clínica y no clínica, que demuestre la seguridad y eficacia, para la autorización de un nuevo registro.

Para las modificaciones relacionadas con el adyuvante dependerá de las características específicas del producto, las indicaciones clínicas y el impacto de la modificación. Las recomendaciones en las *"Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines"* OMS (6.28) pueden ser seguidas.

### 8.2. Estudios puente/extrapolables

Los estudios puente/extrapolables son estudios clínicos en los cuales un parámetro de interés (p. e., el proceso de fabricación, formulación esquema de dosificación) se compara directamente contra una versión modificada del mismo parámetro, a través del efecto del desempeño clínico del producto. La comparación de la respuesta inmune y los resultados de seguridad (p.e., tasa de eventos adversos, poblaciones distintas a las que



se obtuvieron los datos de eficacia) frecuentemente constituyen los objetivos primarios en estos estudios clínicos. Si la respuesta inmune y el perfil de seguridad son comparables, la seguridad y eficacia de la vacuna pueden ser inferidas.

Los siguientes son ejemplos de cambios del proceso o sitio de fabricación que pueden requerir el desarrollo de estudios puente/extrapolables:

- a) Uso de un antígeno nuevo o re-derivado (p.e., semillas de virus re-derivados o banco de células bacterianas) o una línea de células huésped (p.e., Banco Celular Maestro re-derivado).
- b) Nuevos agentes empleados para la inactivación o fragmentación del antígeno.
- c) Nuevo esquema de dosificación.
- d) Nueva formulación (p.e., cantidad de excipientes, adyuvantes, conservadores, componentes reactogénicos residuales de los procesos de producción).

## 9. Referencias

- 9.1. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.
- 9.2. Ley Federal de Procedimiento Administrativo.
- 9.3. Ley Federal sobre Metrología y Normalización.
- 9.4. Ley General de Salud.
- 9.5. Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización
- 9.6. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- 9.7. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad
- 9.8. Reglamento de Insumos para la Salud.
- 9.9. Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
- 9.10. Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012 Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos (sueros) e inmunoglobulinas en el humano.
- 9.11. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012. Del Expediente Clínico.
- 9.12. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2013 Investigación en Humanos.
- 9.13. Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012 Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.
- 9.14. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.
- 9.15. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- 9.16. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.
- 9.17. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2017, Instalación y operación de la farmacovigilancia.
- 9.18. NORMA TÉCNICA 313 Para la Presentación de Proyectos e Informes Técnicos de Investigación en las Instituciones de Salud.
- 9.19. Norma Técnica 314 Para el Registro y Seguimiento en Materia de Investigación de la Salud.
- 9.20. Norma Técnica 315 Para el Funcionamiento de Comisiones de Investigación en las Instituciones de Atención a la Salud.
- 9.21. Acuerdo por el que se modifica y adiciona el diverso 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.
- 9.22. Acuerdo por el que se emiten los Lineamientos para Autorizar la Distribución o Venta de Lotes de Productos Biológicos. D.O.F. 16 de julio de 2014.
- 9.23. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- 9.24. Revisión de documentos existentes sobre planificación de estudios clínicos sobre Vacunas, Organización Mundial de la Salud Ginebra 1999.
- 9.25. Regulation of vaccines: building on existing medicines regulatory authorities. Annex 2, in: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-fifth report. Geneva, World Health Organization, 1995 (WHO Technical Report Series, No. 858).
- 9.26. Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. Annex 1, in: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-fourth report. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 927).



- 9.27. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. Annex 1, in: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-second report. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO Technical Report Series, No. 38 924).
- 9.28. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. Annex 2 in: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-fourth report. Geneva, World Health Organization, 2014 (WHO Technical Report Series, No. 987).
- 9.29. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. Annex 3 in: The use of essential drugs. Sixth report of the WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization, 1995 (WHO Technical Report Series, No. 850).
- 9.30. Guidelines for procedures and data requirements for changes to approved vaccines. (WHO Technical Report Series, No. 993, 2015).
- 9.31. WHO guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products. Geneva: World Health Organization; 2003 (WHO/BCT/QSD/03.01).
- 9.32. Guidelines on stability evaluation of vaccines. Annex 3, in: WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-seventh report. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO Technical Report Series, No. 962).
- 9.33. Good manufacturing practices for biological products. Annex 3, in: WHO Expert Committee on Biological Standardization: Forty-Second report. Geneva: World Health Organization; 2016 (WHO Technical Report Series, No. 822).
- 9.34. ICH guideline Q3C (R5) on impurities: guideline for residual solvents, 2015. European Medicines Agency
- 9.35. Viral safety evaluation of Biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin, Q5A (R1); 1999. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- 9.36. Quality of Biotechnological Products: Analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products, Q5B; 1995. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- 9.37. Quality of Biotechnological Products: Stability testing of Biotechnological/Biological products, Q5C; 1995. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- 9.38. Stability testing of new drug substances and products, Q1A (R2); 2003. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- 9.39. Bracketing and Matrixing designs for stability testing of new drug substances and products, Q1D; 2003. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- 9.40. Derivation and characterisation of cell substrates used for production of Biotechnological/Biological products, Q5D; 1997. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- 9.41. Comparability of Biotechnological/Biological products subject to changes in their manufacturing process, Q5E; 2004. ICH Harmonised Tripartite Guideline.

## 10. Actualización de cepas de la Vacuna de Influenza Estacional

Con la finalidad de asegurar que las vacunas para la influenza estacional son efectivas en contra de la circulación de cepas del virus de la influenza estacional, la OMS revisa los datos epidemiológicos mundiales dos veces al año, y recomienda la(s) cepa(s) de la vacuna de la temporada de acuerdo con la evidencia disponible para los hemisferios norte y sur. Los virus de la vacuna de la influenza estacional se derivan generalmente de los aislamientos obtenidos de los laboratorios de la red mundial de vigilancia de la influenza de la OMS.

### 10.1. El titular del Registro Sanitario de la Vacuna deberá solicitar la modificación para el cambio anual en la composición de la vacuna respecto a las cepas recomendadas por la OMS

**Esta modificación deberá cumplir con los siguientes requerimientos:**

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
--------------------------------	-------------	--------------------------	----------------------------------



<p><b>a. Cambio de cepas del virus de la influenza estacional.</b> <i>Nota: Las modificaciones que no estén relacionadas con la actualización anual de cepas, deberán realizarse conforme a lo que se describe en los Anexos 1, 2 y 3.</i></p>	1	1-7	Moderada
<b>Condiciones</b>			
1. No hay cambios en los procesos de fabricación, dosificación, información para prescribir y etiquetado que no estén relacionados con la actualización anual.			
<b>Documentación de soporte.</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Recomendaciones de la composición de la vacuna del virus de la influenza estacional para uso en el hemisferio norte para la temporada de influenza emitido por la OMS.</li> <li>2. Fuente, origen y certificado de la semilla viral emitido por el proveedor y/o fabricante del medicamento.</li> <li>3. La historia de los pases para establecer la semilla viral de trabajo con resultados de las pruebas de calidad para la liberación, confirmando la identidad e información específica de su validación (incluida la cinética de inactivación, excepto para vacunas de origen biotecnológico).</li> <li>4. Reporte o avance de las estabilidades para los antígenos a granel o producto terminado, fabricado con las cepas de la influenza de la temporada anterior autorizada que sustente la vida útil aprobada.</li> <li>5. Copia simple de los marbetes e Instructivo previamente autorizados.</li> <li>6. Copia simple de la Información para Prescribir en su versión amplia y reducida previamente autorizados.</li> <li>7. Proyectos de Marbetes, Instructivo e Información para Prescribir en su versión amplia y reducida, por duplicado para su autorización actualizados con el tipo de cepa correspondiente al año.</li> </ol>			

## 11. ANEXO 1. Modificaciones al antígeno

### Información General

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<p><b>1. Cambio en la denominación del antígeno.</b> <i>Nota: Este cambio generalmente aplica sólo a vacunas para la influenza estacional (véase la sección 5.2, Vacunas para la influenza estacional).</i></p>	Ninguna	1, 2	Moderada
<b>Condiciones</b>			
Ninguna			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proyectos de marbete, instructivo e Información para Prescribir en su versión amplia y reducida para su autorización.</li> <li>2. Información sobre la nomenclatura internacional propuesta del antígeno (p.e., DCI/OMS).</li> </ol>			

### Fabricación

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>2. Cambio en la instalación de fabricación del antígeno, que incluye:</b>			
a. Cambio o adición de un sitio de fabricación para el antígeno a granel o cualquier producto intermedio	Ninguna	1-4, 6-9	Mayor
	1-4	1, 2, 4-9	Moderada



del antígeno			
b. Cancelación de un sitio de fabricación del antígeno a granel o de un fabricante de un producto intermedio del antígeno a granel	5, 6	9	Menor

**Condiciones**

1. La nueva área de producción es un sitio aprobado para la fabricación de antígeno.
2. Cualquier cambio al proceso de fabricación y/o controles son considerados ya sea moderados o menores.
3. El nuevo sitio de fabricación se localiza en el mismo domicilio y está bajo la misma supervisión de CA/CC.
4. El cambio propuesto no involucra requerimientos adicionales de contención.
5. Debe permanecer al menos un sitio de fabricación/fabricante, tal como fue autorizado, realizando la misma función que el(os) referido(s) en la cancelación.
6. La cancelación no debe ser por deficiencias en la fabricación (p.e., desviaciones recurrentes, eventos fuera de especificación recurrentes, fallas de monitoreo ambiental, etc.).

**Documentación de soporte**

1. Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación emitido por la COFEPRIS o por la autoridad competente del país de origen y provenga de países con los cuales la Secretaría tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de Buenas Prácticas de Fabricación.
2. Nombre, domicilio y actividades / responsabilidades de las instalaciones propuestas.
3. Informe del estudio de validación del proceso de fabricación.
4. La comparabilidad del antígeno previo y posterior al cambio con respecto a su caracterización fisicoquímica, actividad biológica y perfil de impurezas. Ocasionalmente, cuando los datos de calidad son insuficientes para establecer la comparabilidad, se pueden requerir estudios puente/extrapolación clínicos y/o no clínicos. La extensión y naturaleza de los mismos se determinará por la COFEPRIS caso por caso, tomando en consideración los hallazgos de comparabilidad de calidad, la naturaleza y nivel del conocimiento de la vacuna, la información no clínica y clínica relevante existente, y aspectos de uso de la vacuna.
5. Justificación de cualquier cambio al proceso de fabricación y/o de los métodos de control.
6. Descripción de los lotes y resumen comparativo de resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, con al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial previos y posteriores al cambio en el antígeno; anexar los certificados de análisis del antígeno y protocolo resumido de fabricación. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados.
7. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por los fabricantes con al menos tres (3) lotes de antígeno a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con la norma correspondiente o el equivalente a las guías internacionales. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. El fabricante debe realizar pruebas de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del antígeno bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la COFEPRIS los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
8. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación.
9. Proyectos de marbete actualizados, por duplicado para su autorización (si aplica).

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>3. Cambio en el proceso de fermentación del antígeno, propagación viral o propagación celular, que</b>			



<b>incluye:</b>			
a. Un cambio crítico con alto potencial de impacto en la calidad del antígeno o producto terminado (p.e., incorporación de tecnología de biorreactor desechable)	Ninguna	1-7, 9, 11	Mayor
b. Un cambio con potencial moderado de impacto en la calidad del antígeno o producto terminado (p.e., extensión de la edad celular <i>in vitro</i> más allá de los parámetros validados)	2, 4	1-6, 8, 10	Moderada
c. Un cambio no crítico con potencial mínimo de impacto en la calidad del antígeno o producto terminado (p.e., cambio en los procesos de cosecha y/o mezcla que no afectan el método de fabricación, la recuperación, las condiciones de almacenamiento del producto intermedio, la sensibilidad de detección de agentes adventicios o la escala de producción; o la duplicación de la línea de fermentación)	1-6, 9-11	1-4	Menor
<b>4. Cambios en el proceso de purificación del antígeno, que incluye:</b>			
a. Un cambio crítico con alto potencial de impacto en la calidad del antígeno o producto terminado (p.e., cambio que pueda impactar potencialmente en la capacidad de eliminación viral del proceso o en el perfil de impurezas del antígeno)	Ninguna	1, 2, 5-7, 9, 11, 12	Mayor
b. Cambio con potencial moderado de impacto en la calidad del antígeno o producto terminado (p.e., un cambio en el método químico de separación, tal como CLAR de intercambio iónico a CLAR de fase inversa)	2, 4	1, 2, 5-7, 10, 11	Moderada
c. Un cambio no crítico con potencial mínimo de impacto en la calidad del antígeno o el producto final (p.e., adición de un paso en la filtración en línea equivalente al paso de filtración aprobado)	1-5	1, 2	Menor
<b>5. Cambio en la escala de proceso de fabricación, que incluye:</b>			
a. En la fermentación o propagación viral o etapa de propagación celular	3-6, 11-13	2, 3, 5-7, 9, 11	Moderada
b. En la etapa de purificación	1, 3, 5, 7	2, 5-7, 9, 11	Moderada
<b>6. Cambios en el proveedor de materias primas de origen biológico (p.e., suero fetal bovino, seroalbúmina humana, tripsina).</b>	Ninguna	4, 8, 12, 13	Moderada
	8	4, 8	Menor
<b>7. Cambios en la fuente de materias primas de origen biológico.</b>	Ninguna	4, 7, 12, 13	Moderada
	8	4, 7	Menor
<b>8. Introducción de pasos de reproceso.</b>	14	8, 10, 11, 14	Moderada
<b>Condiciones</b>			
1. No hay cambios en el principio del proceso de esterilización del antígeno.			
2. El cambio no tiene un impacto sobre la etapa de aclaramiento viral o sobre la naturaleza química del agente inactivante.			

3. No hay cambios en la especificación del antígeno fuera de los límites aprobados.
4. No hay cambio en el perfil de impurezas del antígeno fuera de los límites aprobados.
5. El cambio no se requiere por eventos recurrentes que se susciten durante la fabricación o por problemas de estabilidad.
6. El cambio no afecta el proceso de purificación.
7. El cambio en el tamaño de lote es lineal con respecto a la proporcionalidad de los parámetros de producción y materiales establecidos previamente en la validación aprobada.
8. El cambio es por materias primas farmacopéicas de origen biológico (excluyendo materiales derivados del plasma humano).
9. El nuevo tren de fermentación es idéntico al(os) aprobado(s).
10. No hay cambios en la edad aprobada de las células *in vitro*.
11. No se espera que el cambio tenga un impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto final.
12. No hay cambio en la proporcionalidad de materias primas (p.e., el cambio en la escala es lineal).
13. El cambio en la escala implica el uso del mismo biorreactor (p.e., no involucra el uso de biorreactores más grandes).
- 14.** La necesidad de reprocesar no se debe a desviaciones recurrentes de los procesos validados y se identifica la causa que desencadena el reproceso.

#### **Documentación de soporte**

1. Justificación para la clasificación del(os) cambio(s) como mayores, moderados o menores en relación con el impacto en la calidad del antígeno.
2. Resumen y diagrama de flujo del proceso de fabricación propuesto y sus controles de las etapas críticas.
3. Si el cambio resulta en un incremento en el número de veces que se duplica de la población o en subcultivos, se requiere la información de la caracterización y pruebas del Banco Celular posteriores a la producción del antígeno para un producto recombinante o no-recombinante; anexar certificado de análisis de los Bancos Celulares y del antígeno.
4. Para antígenos obtenidos o fabricados a partir de fuentes con riesgo de transmitir agentes EEB/EET (p.e., de origen bovina), se requiere el certificado de adecuabilidad respecto a la disminución de riesgo de transmisión de agentes relacionados con la EEB/EET (p.e. del nombre del fabricante, especies y tejidos de los cuales el material se deriva, país de origen de la(s) fuente(s) animal(es), su uso y la aceptación previa). Se recomienda seguir "WHO guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products" (6.31).
5. Protocolo e Informe del estudio de validación del proceso de fabricación.
6. La comparabilidad del antígeno previo y posterior al cambio con respecto a su caracterización fisicoquímica, actividad biológica y perfil de impurezas. Ocasionalmente, cuando los datos de calidad son insuficientes para establecer la comparabilidad, se pueden requerir estudios puente/extrapolación clínicos y/o no clínicos; la extensión y naturaleza de los mismos se determinará por la COFEPRIS caso por caso, tomando en consideración los hallazgos de comparabilidad de calidad, la naturaleza y nivel del conocimiento de la vacuna, la información no clínica y clínica relevante existente, y aspectos de uso de la vacuna.
7. Descripción de los lotes y el comparativo de resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial previos y posteriores al cambio en el antígeno. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea, resultados históricos son aceptados; anexar certificado de análisis del antígeno. El uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
8. Descripción del lote y resumen comparativo de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, por al menos un (1) lote a escala comercial previos y posteriores al cambio en el antígeno. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados; anexar certificado de análisis del antígeno y de las materia primas. Los datos completos de los siguientes dos (2) lotes de producción deben estar disponibles y ser reportados a la COFEPRIS por el titular del registro sanitario si se obtienen resultados fuera de especificaciones incluir el informe de acciones correctivas. El uso de lotes a menor escala; puede ser aceptable cuando se justifique.



9. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posteriores al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por los fabricantes con al menos tres (3) lotes de antígeno a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con la norma correspondiente o el equivalente a las guías internacionales. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del antígeno bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la COFEPRIS los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
10. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posteriores al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por los fabricantes de al menos un (1) lote de antígeno a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con la norma correspondiente o el equivalente a las guías internacionales. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar pruebas de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil de anaquel del antígeno bajo condiciones de almacenamiento y reportar a la COFEPRIS los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
11. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación y el compromiso de colocar el primer lote de escala comercial de producto fabricado con el antígeno posterior al cambio en el programa de estabilidad.
12. Información que evalúe el riesgo con respecto al potencial de contaminación con agentes adventicios (p.e., impacto en estudios del aclaramiento viral, certificado de calidad respecto a la disminución de riesgo EEB/EET). Se recomienda seguir "WHO guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products" (6.31).
13. Información que demuestre la comparabilidad de materias primas/reactivos de ambas fuentes con los certificados de análisis correspondientes.
14. Datos que describan y justifiquen la causa que desencadena el reproceso, así como datos de validación para sustentar que el reproceso no tiene impacto en el antígeno (p.e., incremento del tiempo de espera, resistencia a estrés mecánico adicional).

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>9. Cambios en los Banco Celular, que incluye:</b>			
<i>Nota: Nuevos substratos celulares que no estén relacionados con el Banco Celular Maestro (BCM) aprobado o el material pre-BCM generalmente requieren una nueva solicitud de Registro Sanitario.</i>			
a. Generación de un nuevo Banco Celular Maestro (BCM)	1	1, 2, 5, 7-9	Moderada
b. Generación de un nuevo Banco Celular de Trabajo (BCT)	Ninguna	1, 2	Moderada
	2-4	1, 2	Menor
c. Cambio en el sitio de almacenamiento del Banco Celular	7	10	Menor
<b>10. Cambios en el Lote Semilla, que incluye:</b>			
<i>Nota: Nuevas semillas virales o bacterianas que no están relacionadas con el Lote Semilla Maestra (LSM) o el material pre-LSM generalmente requieren una nueva solicitud de un Registro Sanitario.</i>			

a. Generación de un nuevo Lote Semilla Maestra (LSM)	1	1, 5-9, 11	Mayor
b. Generación de un nuevo Lote Semilla de Trabajo (LST)	2, 3	5-9, 11	Moderada
	2-4	5-6	Menor
c. Generación de un Nuevo Lote de Semillas de Trabajo (LST) mediante la ampliación del número de pases de un LST por arriba del nivel aprobado	Ninguna	5-7, 11	Moderada
d. Cambio del sitio de almacenamiento del lote de semilla	7	10	Menor
<b>11. Cambio del sitio de prueba de los Bancos Celulares/Lotes Semilla.</b>	5-7	10	Menor
<b>12. Cambio en el protocolo de calificación del Banco Celular/Lote Semilla.</b>	Ninguna	3, 4	Moderada
	6	4	Menor
<b>Condiciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>El nuevo BCM es generado de un BCM o un BCT previamente aprobado o el nuevo LSM es generado de un LSM o un LST previamente aprobado.</li> <li>El nuevo Banco Celular/Lote Semilla es generado de un BCM/LSM previamente aprobados.</li> <li>El nuevo Banco Celular/Lote Semilla está en el nivel de etapa previamente aprobada.</li> <li>El nuevo Banco Celular/Lote Semilla es liberado de acuerdo con el protocolo de proceso previamente aprobado.</li> <li>No se han realizado cambios a las pruebas / criterios de aceptación utilizados para la liberación del Banco Celular/Lote semilla.</li> <li>El protocolo es considerado más riguroso (es decir, la adición de nuevas pruebas o reducción del criterio de aceptación).</li> <li>No se han realizado cambios en las condiciones de almacenamiento utilizadas para el Banco Celular/Lote semilla y las condiciones de transporte del Banco Celular/Lote semilla han sido validadas.</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Calificación del Banco Celular o lote semilla conforme a las guías internacionales.</li> <li>Información de la caracterización y las pruebas del BCM/BCT y de células de la etapa final de la producción (EFP) o de la etapa posterior a la producción.</li> <li>Justificación del cambio al protocolo de calificación del Banco Celular/Lote Semilla.</li> <li>Protocolo de calificación actualizado del Banco Celular/Lote Semilla.</li> <li>La comparabilidad del antígeno previo y posterior al cambio con respecto a su caracterización fisicoquímica, actividad biológica, perfil de impurezas. Ocasionalmente, cuando los datos de calidad son insuficientes para establecer la comparabilidad, se pueden requerir estudios preclínicos y/o estudios clínicos puente; la extensión y naturaleza de los mismos se determinará por la COFEPRIS caso por caso, tomando en consideración los hallazgos de comparabilidad de calidad, la naturaleza y nivel del conocimiento de la vacuna, la información no clínica y clínica relevante existente, y aspectos de uso de la vacuna.</li> <li>Resultados comparativos tabulados de las pruebas de control de calidad para el nuevo Lote Semilla.</li> <li>Descripción de los lotes, resumen del proceso y resultados comparativos tabulados de las pruebas de liberación, con al menos tres (3) lotes consecutivos de escala comercial del antígeno derivado del nuevo Banco Celular/Lote Semilla. El uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.</li> <li>Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por los fabricantes con al menos tres (3) lotes de antígeno a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con la norma correspondiente o el equivalente a las guías internacionales. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del antígeno bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la COFEPRIS los</li> </ol>			

- resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
9. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación.
  10. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Fabricación o Buenas Prácticas de Laboratorio, según aplique.
  11. Información revisada sobre calidad y controles de materiales de partida críticos (p.e., huevos embrionados SPF, gallinas SPF) utilizados en la generación del nuevo LST/LSM, cuando aplique.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>13. Cambio en el equipo utilizado en el proceso de fabricación del antígeno, que incluye:</b>			
a. Introducción de nuevo equipo con principios de operación diferente y diferente material de contacto	Ninguna	1-6	Moderada
b. Introducción de nuevo equipo con los mismos principios de operación pero diferente material de contacto	Ninguna	1, 3-6	Moderada
c. Introducción del nuevo equipo con diferentes principios de operación pero el mismo material de contacto	Ninguna	1- 3, 5, 6	Moderada
d. Reemplazo de equipo con equipo equivalente (incluyendo filtro)	Ninguna	1,5-7	Menor
<b>Condiciones</b>			
Ninguna			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Especificaciones y métodos de análisis de las pruebas de control en proceso.</li> <li>2. Protocolo e informe del estudio de validación del proceso.</li> <li>3. Descripción y diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando sus controles en proceso y equipo empleado antes y después del cambio. Resultados cuantitativos comparativos, de los controles de calidad en proceso, de un (1) lote a escala comercial del antígeno fabricado con el equipo/material propuesto que está en contacto con el producto aprobado; los datos completos de los siguientes dos (2) lotes de producción deben estar disponibles y ser reportados a la COFEPRIS por el titular del registro sanitario; si se obtienen resultados fuera de especificaciones incluir el informe de acciones correctivas.</li> <li>4. Especificaciones, métodos de análisis y resultados sobre lixiviables y extraíbles.</li> <li>5. Información de los nuevos equipos y comparación de similitudes y diferencias respecto a los principios de operación así como las especificaciones entre el nuevo equipo y el equipo de reemplazo.</li> <li>6. Información que demuestra la recalificación de los equipos o recalificación del cambio.</li> <li>7. Fundamento para considerar al equipo similar/comparable, según aplique.</li> </ol>			

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>14. Cambio en especificaciones de los materiales, que incluye:</b>			

a. Materias primas/productos intermedios: ampliación de los límites de las especificaciones aprobadas para los materiales de partida/productos intermedios, que pueden tener un efecto significativo en la calidad general del antígeno y/o en el producto final, y no son cambios en los bancos celulares o lotes semillas	Ninguna	1,3-6,8,11	Moderada
b. Materias primas/productos intermedios reducción de los límites de especificación aprobados para los materiales de partida/productos intermedios	1-4	1,3-7	Menor
<b>15. Cambio en las pruebas y/o criterios de aceptación en proceso de fabricación del antígeno:</b>			
a. Reducción de los límites de las pruebas en proceso	3, 5, 8, 9	2, 6	Menor
b. Adición de nuevas pruebas y límites en proceso	4, 5, 10, 11	2-6,8,10	Menor
c. Eliminación de las pruebas en proceso no significativas	4-6	2, 6, 9	Menor
d. Ampliación de los límites de las pruebas en proceso aprobados	Ninguna	2-6, 8, 10, 11	Moderada
	3-5	2, 6, 8, 10, 11	Menor
e. Eliminación de prueba(s) en proceso que pueden tener un efecto significativo en la calidad del antígeno	Ninguna	2, 6, 8, 10	Moderada
f. Adición o sustitución de una prueba en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad	Ninguna	2-6, 8, 10	Moderada
<b>16. Cambio en el sitio donde se efectúan pruebas de los controles en proceso.</b>	3-5, 7, 8	12	Menor
<b>Condiciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>El cambio en las especificaciones de los materiales está dentro de los límites aprobados.</li> <li>El grado de los materiales es el mismo o de mayor calidad, en su caso.</li> <li>No hay cambio en la especificación del antígeno fuera de los límites aprobados.</li> <li>No hay cambio en el perfil de impurezas del antígeno fuera de los límites aprobado.</li> <li>El cambio no es necesario debido a eventos recurrentes que surgen durante la fabricación ni debido a problemas de estabilidad.</li> <li>La prueba no se refiere a un atributo crítico, (p.e., contenido, impurezas, algunas características físicas críticas o pureza microbiológica).</li> <li>El(los) método(s) analítico(s) transferidos al nuevo sitio, deben mantener o mejorar los parámetros de precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad (si aplica).</li> <li>No hay cambios en los controles durante el proceso fuera de los límites aprobados.</li> <li>El procedimiento de prueba sigue siendo el mismo o los cambios son menores.</li> <li>Cualquier método de prueba nuevo no debe tratarse de un método novedoso no normalizado o a un método normalizado utilizado de forma novedosa.</li> <li>El nuevo método de ensayo no es un método biológico/inmunológico/inmunoquímico o fisicoquímico ni un método que utilice un reactivo biológico (no incluye los métodos microbiológicos estándar de la farmacopea).</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Información de la calidad y los controles de los materiales utilizados en la fabricación del antígeno después de la modificación (p.e., materias primas, materiales de partida, disolventes, reactivos, catalizadores); anexar certificados de análisis de las materias primas.</li> </ol>			

2. Información de los controles realizados en los pasos críticos del proceso de fabricación y en los intermedios del antígeno; anexar certificados analíticos del antígeno posteriores al cambio.
3. Especificaciones actualizadas del antígeno, si hay cambios.
4. Métodos analíticos, cuando estos sean nuevos.
5. Informe de los estudios de validación, si se utilizan nuevos métodos analíticos.
6. Tabla comparativa o descripción, según sea el caso, de las pruebas y los límites durante el proceso previos y posteriores al cambio.
7. Descripción de los lotes y resumen comparativo de resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, por al menos un (1) lote a escala comercial previos y posteriores al cambio en el antígeno. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. Los datos completos de los siguientes dos (2) lotes de producción deben estar disponibles y ser reportados a la COFEPRIS por el titular del registro sanitario si se obtienen resultados fuera de especificaciones incluir el informe de acciones correctivas. El uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
8. Descripción del lote y resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, de al menos tres (3) lotes a escala comercial previos y posteriores al cambio en el antígeno. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. El uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
9. Justificación y evaluación de riesgos, que demuestre que el cambio en la prueba no es significativo.
10. Justificación de la nueva prueba en proceso y límites.
11. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por los fabricantes con al menos tres (3) lotes de antígeno a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con la norma correspondiente o el equivalente a las Guías internacionales. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. El fabricante debe realizar pruebas de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del antígeno bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la COFEPRIS los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. (Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por los fabricantes con al menos tres (3) lotes de antígeno a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con la norma correspondiente o el equivalente a las guías internacionales. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del antígeno bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la COFEPRIS los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
12. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Fabricación o Buenas Prácticas de Laboratorio, según aplique.

### Control del Antígeno

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>17. Cambios que afectan los métodos de control de calidad (CC) en la liberación y estabilidad del antígeno, que incluyen:</b>			
a. Transferencia de pruebas de CC de métodos no farmacopéicos a otro sitio	1-3	1, 2	Menor

b. Transferencia de pruebas de CC de métodos farmacopéicos a otro sitio	1	1, 2	Menor
<b>Condiciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. La prueba de control de calidad transferida no debe ser el ensayo de potencia. (p.e., la prueba puede ser un bioensayo como el ensayo de endotoxina o ensayo de esterilidad).</li> <li>2. No hay cambios en el método de prueba.</li> <li>3. El sitio al que se transfieren, está aprobado para otras pruebas.</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Informe de la transferencia de tecnología del(os) método(s) analítico(s).</li> <li>2. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Fabricación o Buenas Prácticas de Laboratorio, según aplique.</li> </ol>			

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>18. Cambio en la especificación empleada para liberar el antígeno, que incluye:</b>			
a. Eliminación de una prueba	Ninguna	1, 5, 8	Moderada
b. Adición de una prueba	1-3	1-3, 5	Menor
c. Sustitución de un método analítico	Ninguna	1-5	Moderada
d. Cambio en las especies/cepas de animales para una prueba (p.e., nuevas especies/cepas, animales de diferente edad, nuevo proveedor donde el genotipo del animal no puede ser confirmado)	Ninguna	6, 7	Moderada
e. Cambios menores a un método analítico aprobado	4-7	1, 4, 5	Menor
f. Un cambio de un método analítico interno a un método analítico farmacopéico reconocido	4,7	1-3	Menor
g. Ampliación de un criterio de aceptación	Ninguna	1, 5, 8	Moderada
h. Reducción de un criterio de aceptación	1, 8, 9	1	Menor
<b>Condiciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El cambio no proviene de eventos inesperados suscitados durante la manufactura (p.e., nuevas impurezas no calificadas, cambio en límites totales de impurezas).</li> <li>2. No hay cambio en los límites/criterio de aceptación fuera de los límites permitidos para los ensayos aprobados.</li> <li>3. La adición de una prueba no es para monitorear nuevas especies de impurezas.</li> <li>4. No hay cambio en los criterios de aceptación fuera de los límites aprobados.</li> <li>5. El método de análisis es el mismo y está basado en la misma técnica o principio analítico (p.e., un cambio en la longitud de la columna o en la temperatura, pero no un tipo diferente de columna o método), y no se detectan nuevas impurezas.</li> <li>6. El método analítico modificado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.</li> <li>7. El cambio no afecta la prueba de potencia.</li> <li>8. Los criterios de aceptación para residuos están dentro de los límites de aceptación reconocidos o aprobados (p.e., dentro de los límites ICH para un solvente residual Clase 3 o de los requerimientos farmacopéicos).</li> <li>9. El método analítico se mantiene igual o los cambios son menores.</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Especificaciones actualizadas del antígeno.</li> <li>2. Métodos analíticos actualizados, si se utilizan nuevos métodos analíticos</li> <li>3. Informe de validación, si se utilizan nuevos métodos analíticos.</li> <li>4. Resultados comparativos que demuestren que los métodos analíticos propuestos y aprobados son equivalentes.</li> </ol>			

5. Justificación para la eliminación de la prueba o la especificación propuesta del antígeno (p.e., pruebas, criterios de aceptación o métodos analíticos).
6. Datos que demuestren que el cambio en animales/cepas dan resultados comparables a aquéllos obtenidos usando los animales/cepas aprobadas.
7. Certificado de salud de los animales emitido por la autoridad correspondiente.
8. Declaración, evidencias de que la consistencia de la calidad y el proceso de producción se mantiene; anexar certificados analíticos del antígeno.

**Estándares y Materiales de Referencia.**

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>19. Calificación de un nuevo estándar de referencia frente a un nuevo estándar primario internacional</b>	Ninguna	1, 2	Moderada
<b>20. Cambio en el estándar de referencia interno (sin relación con un estándar internacional) a un estándar farmacopéico o internacional</b>	Ninguna	1, 2	Moderada
<b>21. Calificación de un nuevo lote de estándar de referencia contra el estándar de referencia aprobado (incluyendo la calificación de un nuevo lote de estándar de referencia secundario contra el estándar primario aprobado)</b>	1	1, 2	Menor
<b>22. Cambio del protocolo de calificación del estándar de referencia</b>	Ninguna	3, 4	Moderada
<b>23. Ampliación de la vida útil del estándar de referencia</b>	2	5	Menor

**Condiciones**

1. La calificación de un nuevo estándar de referencia es acorde con el protocolo aprobado.
2. La ampliación de la vida útil es acorde con el protocolo aprobado.

**Documentación de soporte**

1. Justificación para el cambio en el estándar de referencia.
2. Información que demuestre la calificación de los estándares o materiales de referencia propuestos (p.e., origen, caracterización, certificado de análisis, datos de comparabilidad) y copia de la etiqueta que refleje éstos cambios.
3. Justificación del cambio al protocolo de calificación del estándar de referencia.
4. Protocolo de calificación del estándar de referencia actualizado.
5. Resumen de los estudios de estabilidad y resultados o datos de reanálisis para sustentar ampliación de la vida útil del estándar de referencia.

**Sistema contenedor-cierre**

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
--------------------------------	-------------	--------------------------	----------------------------------



<b>24. Cambio en el envase primario del sistema contenedor-cierre para el almacenamiento y transporte del antígeno.</b>	Ninguna	1, 2, 4, 5	Moderada
	1	1, 3, 5	Menor
<b>Condiciones</b>			
1. El envase primario propuesto es al menos equivalente al envase primario actual respecto a sus propiedades relevantes.			
<b>Documentación de soporte</b>			
1. Información del envase primario propuesto (p.e., descripción, composición, materiales de elaboración de los componentes del envase primario, especificaciones).			
2. Datos que demuestran la idoneidad del envase primario (p.e., pruebas de sustancias extraíbles y lixiviables).			
3. Resultados que demuestran que el envase primario propuesto es equivalente al envase primario aprobado respecto a sus propiedades relevantes (p.e., resultados de los estudios de transportación o interacción, prueba de sustancias extraíbles y lixiviables).			
4. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por los fabricantes con al menos tres (3) lotes de antígeno a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con la norma correspondiente o el equivalente a las guías internacionales. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del antígeno bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la COFEPRIS los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.			
5. Tabla comparativa de especificaciones previas y posteriores al cambio.			

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>25. Cambio en las especificaciones del envase primario en el sistema contenedor-cierre del antígeno, que incluye:</b>			
a. Eliminación de una prueba	1, 2	1, 2	Menor.
b. Adición de una prueba	3	1-3	Menor
c. Sustitución de un método analítico	6, 7	1-3	Menor
d. Cambios menores a un método analítico	4-7	1-3	Menor
e. Ampliación de un criterio de aceptación	Ninguna	1-3	Moderada
f. Reducción de un criterio de aceptación	8	1-2	Menor
<b>Condiciones</b>			
1. Se ha demostrado que la prueba eliminada es redundante con respecto a las pruebas restantes o está ya no es un requerimiento farmacopéico.			
2. El cambio a la especificación no afecta las propiedades funcionales del componente del envase primario ni tiene un impacto potencial en el desempeño del antígeno.			
3. El cambio no es necesario por eventos recurrentes suscitados durante la fabricación o debido a problemas de estabilidad.			
4. No hay cambio en el criterio de aceptación fuera de los límites aprobados.			
5. El método analítico nuevo es del mismo tipo.			
6. Los resultados del método validado demuestra que el método analítico nuevo o modificado es equivalente al método analítico aprobado.			
7. El método analítico nuevo o modificado mantiene la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.			
8. El cambio está dentro del rango de los criterios de aceptación aprobados para reflejar las nuevas			

especificaciones farmacopéicas del envase primario.
<b>Documentación de soporte</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Especificaciones actualizadas del envase primario.</li> <li>2. Justificación técnica del cambio.</li> <li>3. Método(s) analítico(s) y validación.</li> </ol>

### Estabilidad

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>26. Cambio en la vida útil/tiempo de espera para el antígeno o de un producto intermedio del antígeno, que incluye:</b>			
a. Ampliación	Ninguna	1-5	Moderada
	1-5	1, 2, 5	Menor
b. Reducción	Ninguna	1-5	Moderada
	6	2-4	Menor
<b>Condiciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sin cambio en el envase primario ni en las condiciones de almacenamiento del mismo.</li> <li>2. La vida útil aprobada es de al menos 24 meses.</li> <li>3. Datos de estabilidad a largo plazo completos cubren la vida útil propuesta de al menos tres (3) lotes a escala comercial.</li> <li>4. Datos de estabilidad fueron generados de acuerdo con el protocolo de estabilidad aprobado.</li> <li>5. No se observan cambios significativos en los datos de estabilidad.</li> <li>6. La reducción en la vida útil no se justifica por eventos recurrentes que surjan durante la fabricación o a causa de problemas de estabilidad (p.e., problemas suscitados durante la fabricación o problemas de estabilidad deben ser reportados para su evaluación).</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Resumen de las pruebas y resultados de los estudios de estabilidad (p.e., protocolos, estudios realizados y resultados obtenidos).</li> <li>2. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas, según corresponda.</li> <li>3. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación.</li> <li>4. Justificación del cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.</li> <li>5. Resultados de las pruebas indicativas de estabilidad (p.e., datos completos de estabilidad a largo plazo bajo condiciones de tiempo/temperatura que cubra la vida útil propuesta, de al menos tres (3) lotes de antígeno a escala comercial). Para productos intermedios, datos que demuestren que la ampliación de la vida útil no tiene un impacto negativo en la calidad del antígeno.</li> </ol>			

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>27. Cambio en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación del antígeno, que incluye:</b>			
a. Cambio significativo al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o al compromiso de estabilidad, tal como la eliminación de una prueba, la sustitución de un método analítico, cambio en la temperatura de almacenamiento	Ninguna	1-6	Moderada
	1	1, 2, 4-6	Menor
b. Adición de un tiempo de análisis en el protocolo de estabilidad pos-aprobación.	Ninguna	4,6	Menor



c. Adición de prueba(s) en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación	2	1, 2, 4,6	Menor
d. Eliminación de un tiempo de análisis en el protocolo de estabilidad post aprobación más allá de la vida útil aprobada	Ninguna	4,6	Menor
e. Eliminación de un tiempo de análisis del protocolo de estabilidad post-aprobación a dentro de la vida útil aprobada	3	4, 6	Menor

**Condiciones**

1. Para la sustitución de un método analítico, el nuevo método de análisis mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.
2. La adición de prueba(s) no se debe a problemas con la estabilidad o a la identificación de nuevas impurezas.
3. La vida útil aprobada del antígeno es al menos de 24 meses.

**Documentación de soporte**

1. Copia de métodos de análisis, si se utilizan nuevos métodos analíticos.
2. Protocolo e informe de validación de los nuevos métodos analíticos.
3. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas, según corresponda.
4. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad.
5. Resultados de las pruebas de estabilidad para sustentar el cambio del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o compromiso de estabilidad (p.e., datos que demuestren mayor fiabilidad de la prueba alternativa); cuando aplique.
6. Justificación para el cambio del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
--------------------------------	-------------	--------------------------	----------------------------------

**28. Cambio en las condiciones de almacenamiento para el antígeno, que incluye:**

a. Adición o cambio de las condiciones de almacenamiento para el antígeno (p.e., ampliación o reducción del criterio de temperatura)	Ninguna	1-4	Moderada
	1, 2	1-3	Menor

**Condiciones**

1. El cambio no debe ser por eventos recurrentes que se susciten durante la fabricación o por problemas de estabilidad.
2. El cambio consiste en la reducción del criterio de temperatura dentro de los rangos aprobados.

**Documentación de soporte**

1. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas.
2. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad.
3. Justificación del cambio en las condiciones de almacenamiento indicada en la etiqueta.
4. Resultados de las pruebas de estabilidad (p.e., datos completos de estabilidad en tiempo/temperatura real, cubriendo la vida útil propuesta, generados en al menos tres (3) lotes a escala comercial).

**12. ANEXO 2. Modificaciones a producto terminado**

*Nota: Los cambios en la forma farmacéutica, vía de administración y consideración de uso, requiere nuevo registro sanitario.*

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
--------------------------------	-------------	--------------------------	----------------------------------



**29. Cambio en la descripción o composición del producto terminado, que incluye:**

<p>a. Cambio en la formulación sin cambio en la forma farmacéutica, en el antígeno, ni vía de administración (p.e., polvo liofilizado a líquido, líquido a liofilizado, modificación en la cantidad de algún aditivo, nuevo diluyente para productos liofilizados)</p> <p><i>Nota: El cambio en la formulación no incluye cambios en los antígenos o adyuvantes. Un cambio en el antígeno o adyuvante(s) requiere solicitud de nuevo registro.</i></p>	Ninguna	1-10	Mayor
<p>b. Cambio en el volumen de llenado (p.e., misma concentración, diferente volumen)</p>	Ninguna	4, 6, 7, 9, 10	Mayor
	1, 2	4, 6, 7, 10	Moderada
	1-3	4, 6, 10	Menor
<p>c. Adición de una nueva presentación (p.e., adición de una nueva jeringa de prellenada donde la presentación aprobada es un vial para vacuna en una presentación líquida)</p>	Ninguna	2-4, 6-10	Mayor

**Condiciones**

1. No hay cambios clasificados como Mayores en el proceso de fabricación para el nuevo volumen de llenado.
2. No hay cambio en la dosis recomendada.
3. No hay reducción del volumen de llenado y se mantiene el límite inferior de volumen extraíble.

**Documentación de soporte**



1. Datos de caracterización que demuestren que la conformación e inmunogenicidad del antígeno es comparable en la nueva formulación.
2. Fórmula cuali-cuantitativa expresada por unidad de dosis, si hay cambios en la composición o en la dosis.
3. Justificación de los componentes empleados para la fabricación del producto terminado, (p.e., excipientes de elección, compatibilidad del antígeno con excipientes, lixiviables, compatibilidad con un nuevo sistema contenedor-cierre).
4. Fórmula cuali-cuantitativa expresada por tamaño de lote, resumen y diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los controles en el proceso y productos intermedios; protocolo e informe de la validación del proceso de fabricación.
5. Especificación(es), métodos de análisis, validación (cuando aplique) y certificados de análisis, si se proponen nuevos excipientes.
6. Especificación(es), métodos de análisis, validación (cuando aplique) y certificados de análisis de tres (3) lotes consecutivos a escala comercial.
7. Especificación(es), métodos de análisis (p.e., lixiviables y extraíbles), validación (cuando aplique) y certificados de análisis del sistema contenedor-cierre, si alguno de los componentes ha cambiado.
8. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por los fabricantes con al menos tres (3) lotes de producto terminado a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con la norma correspondiente o el equivalente a las guías internacionales. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del producto terminado bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la COFEPRIS los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo; anexar los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación en formato electrónico e impreso de los tres (3) lotes de producto terminado. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
9. Dependiendo del origen, y en caso que aplique datos de soporte clínicos o una justificación del por qué dichos estudios no son necesarios, si están disponibles, anexar las conclusiones generadas de la reunión ante el Comité de Moléculas Nuevas (CMN).
10. Proyectos de marbetes, Instructivo e Información para prescribir en su versión amplia y reducida por duplicado para su autorización (si aplica).

**Descripción y Composición del Producto Terminado: Cambio del Adyuvante**

*Nota: El cambio en el tipo/estructura de un adyuvante químico, en el tipo de un adyuvante biológico, o en un componente de un adyuvante biológico puede en algunos casos requerir solicitud de nuevo registro. Para orientación adicional sobre la información de respaldo requerida para cambios de calidad para adyuvantes químicos y biológicos, véase las recomendaciones para otros cambios al producto final, tales como cambios en las instalaciones, equipo, proceso de fabricación, control de calidad, vida útil, etc., según corresponda.*

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>30. Cambio en el adyuvante químico/sintético aprobado, que incluye:</b>			
a. Cambio o adición de un fabricante de un adyuvante químico/sintético	Ninguna	2-6, 9, 10, 13	Mayor
	1-2	5	Moderada
b. Cambio en proceso de fabricación del adyuvante químico/sintético	Ninguna	3-6, 9, 10	Mayor

c. Cambio en las especificaciones de un adyuvante químico/sintético (incluyendo las pruebas y/o métodos de análisis)	Ninguna	6-10	Moderada
	1, 3	7-8	Menor
<b>31. Cambio en el adyuvante biológico, que incluye:</b>			
a. Cambio o adición de un fabricante de un adyuvante biológico	Ninguna	1-7, 9-12	Mayor
b. Cambio en el proceso de fabricación del adyuvante biológico	Ninguna	1-7, 9-11	Mayor
c. Cambio en las especificaciones de un adyuvante biológico (incluyendo las pruebas y/o los procedimientos analíticos)	Ninguna	6-10	Moderada
	1, 3	7-8	Menor
<b>Condiciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cualquier modificación en la especificación de un adyuvante se encuentra dentro de los límites aprobados. (p.e, reducción de los criterios de aceptación)</li> <li>2. El adyuvante es una sal de aluminio</li> <li>3. El cambio en una especificación consiste en la adición de una nueva prueba o en un cambio menor en el método de análisis.</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Información del riesgo con respecto a contaminación potencial con agentes adventicios (p.e., el impacto sobre los estudios de depuración viral, riesgo EEB/EET).</li> <li>2. Certificados de análisis y control de los materiales (p. e., materias primas, materiales de partida) usados en la fabricación del adyuvante propuesto.</li> <li>3. Resumen y diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los controles de proceso, controles de pasos críticos y productos intermedios del adyuvante propuesto.</li> <li>4. Protocolo e informe de validación del proceso de fabricación del adyuvante.</li> <li>5. Descripción de las características generales incluyendo: características físicas-químicas, datos de caracterización, especificaciones, certificados de análisis del adyuvante y datos de estabilidad, según sea el caso.</li> <li>6. Comparación del adyuvante previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, pureza, impurezas y contaminantes, según sea el caso. Ocasionalmente pueden requerirse estudios puente/extrapolables clínicos y/o no clínicos cuando los datos de calidad sean insuficientes para establecer una comparación. La extensión y naturaleza de los estudios clínicos y no clínicos deberá determinarse sobre una base caso por caso, tomando en consideración los hallazgos de comparabilidad de calidad, la naturaleza y nivel de conocimiento del adyuvante, la información no clínica y clínica relevante, y aspectos del uso de vacunas.</li> <li>7. Copia actualizada de las especificaciones propuestas para el adyuvante (y actualización de los métodos analíticos, cuando aplique).</li> <li>8. Para métodos analíticos nuevos copia del procedimiento analítico, protocolo e informe de la validación.</li> <li>9. Descripción de los lotes y resumen comparativo de resultados de las pruebas realizadas como datos cuantitativos, de al menos tres (3) lotes a escala comercial previos y posteriores al cambio del adyuvante. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados.</li> <li>10. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posteriores al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante de al menos tres (3) lotes de producto terminado a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con la norma correspondiente o el equivalente a las Guías internacionales. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.</li> </ol>			

11. Evidencia no clínica y datos clínicos, si aplican.
12. Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del fabricante del adyuvante.
13. Evidencia de cumplimiento con las Buenas Prácticas de Fabricación (p.e., Copia certificada del documento expedido por una entidad internacional reconocida que certifique el Sistema de Gestión de Calidad del fabricante Reporte de Inspección)

### Descripción y Composición de Producto Terminado: Cambio de un Diluyente

*Nota: Los cambios en diluyentes que contienen adyuvantes y/o antígenos son considerados como producto terminado y por lo tanto los cambios correspondientes aplican al producto terminado, no al diluyente.*

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>32. Cambio en el diluyente, que incluye:</b>			
a. Cambio en el proceso de fabricación	Ninguna	1-6	Moderada
	1-3	1-4, 6	Menor
b. Cambio o adición del origen de un diluyente	Ninguna	1-6	Moderada
	1-3	1-3, 6	Menor
c. Cambio de sitio para fabricar el diluyente (misma compañía)	1-2	1, 3, 5, 6	Moderada
d. Adición de una línea de llenado de diluyente	1, 2, 4	1, 3, 5	Menor
e. Adición de un diluyente en una línea de llenado aprobada	1,2	1, 3, 5	Menor
f. Eliminación de un diluyente	Ninguna	6	Moderada
g. Cambio o adición de un fabricante del diluyente	1-3	1-5	Mayor
h. Eliminación de un fabricante del diluyente	Ninguna	6	Moderada
<b>Condiciones</b>			
1. El diluyente es agua para inyección o solución salina (incluyendo soluciones salinas amortiguadoras) (p.e., no incluye un ingrediente con una actividad funcional, tal como un preservativo) y no hay cambio en su composición.			
2. Después de la reconstitución, no hay cambio en las especificaciones de producto terminado fuera de límites aprobados.			
3. El diluyente propuesto cuenta con autorización para su comercialización en el país de origen.			
4. La adición de la línea de llenado del diluyente es una instalación de llenado aprobada.			
<b>Documentación de soporte</b>			
1. Fórmula cuali-cuantitativa, resumen y diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los controles de proceso.			
2. Especificación y métodos de análisis actualizados del diluyente propuesto.			
3. Descripción de los lotes y resumen comparativo de resultados de las pruebas realizadas como datos cuantitativos, de al menos tres (3) lotes a escala comercial previos y posteriores al cambio del diluyente. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; los resultados históricos son aceptados.			
4. Protocolo e Informe de resultados del estudio de estabilidad del producto terminado reconstituido con el nuevo diluyente conforme a la Norma correspondiente o el equivalente a las guías internacionales.			
5. Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación y si aplica de los sitios que intervengan en la fabricación del diluyente.			
6. Proyectos de marbetes, Instructivo e Información para prescribir en su versión amplia y reducida por duplicado para su autorización (si aplica).			

### Fabricación

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>33. Cambios en las instalaciones del sitio de fabricación/ fabricante del producto terminado, que incluye:</b>			
a. Cambio o adición de un sitio de fabricación para producto terminado incluyendo formulación, llenado y acondicionamiento primario	Ninguna	1-7, 9,	Mayor
	1-5	1-3, 5-9	Moderada
b. Cambio o adición de un sitio de acondicionamiento secundario, etiquetado, almacenamiento o distribución	2, 3	1-3,9,	Moderada
c. Eliminación de un sitio de fabricación para producto terminado	Ninguna	9	Moderada
<b>Condiciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El sitio propuesto es un área para formulación y llenado del producto en el sitio de fabricación aprobado.</li> <li>2. Sin cambio en la composición, forma farmacéutica, proceso de fabricación y especificación del producto terminado.</li> <li>3. Sin cambio en el sistema contenedor-cierre y condiciones de almacenamiento.</li> <li>4. Se utiliza el mismo proceso de fabricación validado.</li> <li>5. El producto recién introducido en las áreas propuestas corresponde a la misma familia o clasificación terapéutica de aquellos ya aprobados en el lugar y se usa el mismo proceso y equipo de llenado.</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nombre de la razón social, domicilio y responsabilidad del sitio de fabricación propuesto que involucra fabricación y pruebas.</li> <li>2. Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación de los sitios que intervengan en la fabricación (si aplica).</li> <li>3. Resumen y diagrama de flujo comparativo del proceso de fabricación/acondicionamiento del sitio previamente autorizado y el solicitado, indicando los pasos críticos y/o confirmación de que el proceso de fabricación de producto terminado no ha cambiado (cuando aplique).</li> <li>4. Descripción comparativa del proceso de fabricación si es distinto del proceso aprobado e información acerca de los controles desarrollados en las etapas críticas del proceso de fabricación y sobre los productos intermedios de producto terminado propuesto.</li> <li>5. Protocolo e informe del estudio de la validación del proceso. Los datos deben incluir las condiciones de transporte entre los sitios, (si aplica).</li> <li>6. Descripción de lotes y resumen comparativo de resultados cuantitativos previos y posteriores al cambio de las pruebas realizadas, de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial de producto terminado. No es necesario generar de manera concurrente los resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados históricos son aceptados. Los diseños de análisis reducidos niveles extremos (bracketing); puede ser aceptable cuando se justifique.</li> <li>7. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posteriores al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante de al menos tres (3) lotes de producto terminado a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con la norma correspondiente o el equivalente a las guías internacionales. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la COFEPRIS los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo; anexar los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación en formato electrónico e impreso de los tres (3) lotes de producto terminado. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.</li> <li>8. Justificación que las áreas de formulación y llenado propuestos son equivalentes a las previamente</li> </ol>			



autorizadas.

9. Proyectos de marbetes, Instructivo e Información para prescribir en su versión amplia y reducida por duplicado para su autorización (si aplica).

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>34. Cambios en el proceso de fabricación de producto terminado, que incluye:</b>			
a. Aumento del tamaño de lote del proceso de fabricación en la etapa de formulación/llenado	1-4	1-6	Moderada
b. Adición o cambio de equipo (p.e. tanque de formulación, portafiltros, línea de llenado y liofilizador), (véase Modificación No. 13, <i>Cambio en el equipo utilizado en el proceso de fabricación de antígenos</i> )	Ninguna	1- 8	Moderada
	5	2, 3, 7-9	Menor
c. Adición de un tamaño de lote limitado por la escala aprobada o disminución del tamaño de lote	1-4	1-4	Menor
d. Adición de una nueva etapa de fabricación (p. e. filtración)	3	1-6	Moderada
<b>Condiciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>La escala propuesta usa un equipo similar/comparable al aprobado (los cambios en el tamaño de los equipos no se consideran como equipos similares/comparables).</li> <li>Cualquier cambio en el proceso de fabricación y/o de los controles durante el proceso son solo aquellos necesarios por el cambio en el tamaño del lote (p. e., se utilizan la misma formulación, controles y PNO's).</li> <li>Los cambios no son resultado de acontecimientos que se repiten durante la fabricación ni por problemas con la estabilidad.</li> <li>No hay cambios en los principios de los procedimientos de esterilización del producto terminado.</li> <li>El cambio de equipo se considera "igual por igual" si no hay cambio en la capacidad, principios de operación y material del equipo propuesto que está en contacto con el producto.</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte.</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Descripción comparativa del proceso de fabricación si es distinto del proceso aprobado e información acerca de los controles desarrollados en las etapas críticas del proceso de fabricación y sobre los productos intermedios del producto terminado propuesto.</li> <li>Información de las pruebas de control realizadas durante el proceso, según sea el caso.</li> <li>Protocolo e informe de los estudios de validación de procesos (p. e. los medios de llenado) según sea el caso.</li> <li>Descripción de lotes y resumen comparativo de resultados cuantitativos previos y posteriores al cambio de las pruebas realizadas, de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial de producto terminado. No es necesario generar de manera concurrente los resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados históricos son aceptados. Los diseños de análisis reducidos niveles extremos (bracketing); puede ser aceptable cuando se justifique.</li> <li>Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posteriores al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante de al menos tres (3) lotes de producto terminado a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con la norma correspondiente o el equivalente a las guías internacionales. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la COFEPRIS los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo; anexar los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación en formato electrónico e impreso de los tres (3) lotes de producto terminado. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se</li> </ol>			



justifique.

6. Información sobre lixiviables y extraíbles, según sea el caso.
7. Información sobre el equipo nuevo y comparación de las similitudes y diferencias con respecto a los principios de operación y especificaciones entre el equipo nuevo y el reemplazado.
8. Información que demuestre la recalificación del equipo o recalificación del cambio.
9. Justificación para considerar los equipos como similares o comparables si aplica.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>35. Cambio en los controles (pruebas en proceso y/o criterios de aceptación) aplicados durante el proceso de fabricación o sobre productos intermedios, que incluye:</b>			
a. Reducción de límites en el proceso	2, 3, 7	1, 5	Menor
b. Adición de nuevas pruebas y límites en el proceso	2, 3, 8, 9	1-6, 8	Menor
c. Eliminación de una prueba no significativa en el proceso	2-4	1, 5, 7	Menor
d. La ampliación de límites aprobados en proceso	Ninguna	1- 6, 8, 9	Mayor
	1-3	1,5,6,8,9	Moderada
e. Eliminación de una prueba en el proceso que tenga un efecto significativo en la calidad global de producto terminado	Ninguna	1, 5, 6, 8	Mayor
f. Adición o cambio de una prueba en el proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad	Ninguna	1- 6, 8	Moderada
<b>36. Cambio de sitio donde se llevan a cabo las pruebas de control en proceso.</b>	1-3, 5, 6	10	Menor
<b>Condiciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sin cambios en las especificaciones que estén fuera de los límites aprobados del producto terminado.</li> <li>2. Sin cambio en el perfil de impurezas fuera de los límites aprobados del producto terminado.</li> <li>3. El cambio no se necesita por eventos recurrentes que surgen durante la fabricación o por problemas de estabilidad.</li> <li>4. La prueba no se refiere a un atributo crítico (p.e., contenido, impurezas, cualquier característica física crítica o pureza microbiana).</li> <li>5. El método de análisis reemplazado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad, si aplica.</li> <li>6. No hay cambios en los límites de control durante el proceso que estén fuera de los límites aprobados.</li> <li>7. El método de análisis permanece igual, o los cambios en el método son menores.</li> <li>8. Ningun método de prueba se refiere a un método novedoso no normalizado o a un método normalizado utilizado de forma novedosa.</li> <li>9. El nuevo método de prueba no es un método biológico/inmunológico/inmunoquímico o fisicoquímico o un método que utilice un reactivo biológico (no incluye métodos microbiológicos estándar de la farmacopea).</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Información aprobada sobre los controles utilizados en las etapas críticas del proceso de fabricación y en los intermediarios del antígeno propuesto.</li> <li>2. Especificación actualizada del producto terminado si ha sido cambiada.</li> <li>3. Métodos analíticos, si aplica.</li> <li>4. Protocolo e informe de resultados de la validación del método analítico, si aplica.</li> <li>5. Tabla comparativa o descripción de las pruebas actuales y propuestas en el proceso, si aplica.</li> <li>6. Descripción de lotes y resumen comparativo de resultados cuantitativos de las pruebas de liberación y en</li> </ol>			

- proceso previo y posterior al cambio de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial de producto terminado (deberá proporcionarse el certificado de análisis. No es necesario generar de manera concurrente los resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados históricos relevantes de pruebas son aceptables.
7. Justificación o evaluación del riesgo que demuestre que el atributo no es significativo.
  8. Justificación de las nuevas pruebas y límites en proceso.
  9. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posteriores al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante de al menos tres (3) lotes de producto terminado a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con la norma correspondiente o el equivalente a las guías internacionales. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la COFEPRIS los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo; anexar los certificados de análisis y las protocolos resumidos de fabricación en formato electrónico e impreso de los tres (3) lotes de producto terminado. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
  10. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Fabricación o Buenas Prácticas de Laboratorio, según aplique.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>37. Cambios en las especificaciones utilizadas para liberar excipientes, que incluyen:</b>			
<i>Nota: Excluyen adyuvantes. Para cambios en el adyuvante ver numerales 30 y 31.</i>			
a. Eliminación de una prueba	5, 8	1, 3	Menor
b. Adición de una prueba	4	1-3	Menor
c. Reemplazo de un método analítico	1-3	1, 2	Menor
d. Cambios menores a un método analítico aprobado	Ninguna	1, 2	Menor
e. Cambio de un método analítico interno por un método analítico reconocido (farmacopeico)	Ninguna	1, 2	Menor
f. Ampliación de un criterio de aceptación	Ninguna	1, 3	Moderada
g. Reducción de un criterio de aceptación	3, 4, 6, 7	1	Menor
<b>Condiciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Los resultados de la validación del método demuestran que el método analítico propuesto es equivalente al método previamente aprobado.</li> <li>2. El método de análisis que reemplaza al anterior mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.</li> <li>3. El cambio está dentro del rango de los criterios de aceptación aprobados o se ha hecho para reflejar nuevas especificaciones en la monografía farmacopéica para el excipiente.</li> <li>4. Los criterios de aceptación para solventes residuales están dentro de los límites de aceptación reconocidos o aprobados, (p.e, dentro de los límites de la Guía ICH para solventes residuales Clase 3 o requerimientos farmacopéicos).</li> <li>5. Se demuestra que la prueba eliminada es redundante con respecto a las pruebas restantes o no es un requerimiento farmacopéico.</li> <li>6. El método de análisis permanece igual o los cambios en la prueba de análisis son menores.</li> <li>7. El cambio no resulta de eventos inesperados que surgen durante la fabricación, p.e., nuevas impurezas no validadas; cambio en los límites de impurezas totales.</li> </ol>			

8. Tener un método de análisis alternativo previamente autorizado para las especificaciones de atributos y pruebas.
<b>Documentación de soporte</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>Especificaciones actualizadas de los excipientes.</li> <li>Resultados equivalentes entre los métodos analítico internos y los farmacopéicos cuando se utiliza un estándar farmacopeico reconocido en un método de análisis interno.</li> <li>Justificación de las especificaciones propuestas para excipientes (p.e., demostrar la aplicabilidad de la monografía para el control del excipientes y el impacto potencial en el desempeño del producto terminado).</li> </ol>

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>38. Cambio en la fuente de un excipiente de origen vegetal o sintético a humano o animal, que pueda ocasionar un riesgo viral o un riesgo de transmitir agentes EEB/EET.</b>	Ninguna	2-7	Mayor
<b>39. Cambio en la fuente de un excipiente con riesgo de EET (p.e. animal) a una fuente vegetal o sintética.</b>	Ninguna	1, 3, 5, 6	Moderada
<b>40. Cambio en la fuente de un excipiente con riesgo de EEB/EET a otra fuente con igual riesgo.</b>	5, 6	2-7	Menor
<b>41. Cambio en la fabricación de un excipiente biológico.</b>  <i>Nota: Se excluyen los adyuvantes biológicos. Para cambios en el adyuvante ver numerales 30 y 31.</i>	Ninguna	2-7	Mayor
	2	2-7	Moderada
	1, 2	2-7	Menor
<b>42. Cambio de fabricante de excipientes derivados de plasma (p.e., seroalbúmina humana).</b>	Ninguna	3-8	Mayor
	3, 4	5, 6, 9	Moderada
<b>43. Cambio de fabricante de excipientes de origen no biológico o de origen biológico (excluyendo excipientes derivados de plasma).</b>  <i>Nota: Se excluyen los adyuvantes. Para cambios en el adyuvante ver numerales 30 y 31.</i>	Ninguna	2, 3, 5-7	Moderada
	1, 5, 6	3	Menor (para los de origen no biológico)
<b>44. Cambio en el sitio donde se efectúan las pruebas de control de calidad de los excipientes.</b>	1	10	Menor

<b>Condiciones</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>No hay cambios en las especificaciones de excipiente o producto terminado fuera de los límites aprobados.</li> <li>El cambio no corresponde a excipientes derivados del plasma humano.</li> <li>El nuevo excipiente derivado de plasma humano del nuevo fabricante es un producto ya aprobado por Autoridad Sanitaria del país de origen y no ha modificado su proceso de fabricación desde su última</li> </ol>

aprobación.

4. El excipiente no influye en la estructura/conformación del antígeno.
5. La fuente de riesgo de EEB/EET está cubierta por el certificado de conformidad y su riesgo es menor o igual al del material previamente aprobado.
6. El excipiente nuevo no requiere de evaluación de los datos de seguridad viral.

**Documentación de soporte**

1. Declaración emitida por el fabricante en el que indique que el origen del excipiente es totalmente vegetal o sintético.
2. Descripción de la fuente del excipiente (p.e., especies animales, país de origen) y las etapas de su procesamiento para minimizar la exposición al riesgo de EEB/EET (6.29).
3. Datos de comparabilidad del excipiente propuesto con el excipiente aprobado, en términos de la caracterización fisicoquímica y perfil de impurezas.
4. Resumen y diagrama de flujo del proceso de fabricación y sus controles de las etapas críticas, incluir los productos intermedios del excipiente propuesto.
5. Descripción de lotes y resumen comparativo de los resultados cuantitativos de las pruebas realizadas, de al menos tres (3) lotes a escala comercial del excipiente propuesto.
6. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos realizadas por el fabricante, de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado, previos y posteriores al cambio, en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con la norma correspondiente o el equivalente a las guías internacionales. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la COFEPRIS los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo; anexar los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación en formato electrónico e impreso de los tres (3) lotes de producto terminado. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
7. Información de la evaluación del riesgo con respecto a la contaminación potencial con agentes adventicios (p.e., impacto en los estudios de depuración viral, riesgo de EEB/EET) incluyendo la documentación de seguridad viral, si es necesario.
8. Los datos completos del proceso de fabricación y seguridad clínica, para sustentar el uso del excipiente propuesto derivado de plasma humano.
9. Carta del fabricante certificando que no se hicieron cambios al excipiente derivado de plasma, comparado con el excipiente actualmente aprobado.
10. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Fabricación o Buenas Prácticas de Laboratorio, según aplique.

**Control de Producto Terminado.**

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>4.5. Cambios que afectan las pruebas de control de calidad (CC) de producto Terminado (liberación y estabilidad), que incluyen:</b>			
a. Transferencia de pruebas de CC de métodos no farmacopéicos a un nuevo sitio o a diferentes instalaciones dentro del mismo sitio aprobado	Ninguna	1-3	Moderada
b. Transferencia de pruebas de CC de métodos farmacopéicos a un nuevo sitio	1	1, 3	Menor
<b>Condiciones</b>			
1. Las pruebas de CC transferidas, no incluyen ensayo de potencia o bioensayo.			



<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Informe de la transferencia de tecnología del(os) método(s) analítico(s).</li> <li>Protocolo e Informe de validación del método de análisis.</li> <li>Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del nuevo sitio de análisis.</li> </ol>			
<b>Descripción de la modificación</b>	<b>Condiciones</b>	<b>Documentación de soporte</b>	<b>Clasificación de la modificación</b>
<b>46. Cambio en las especificaciones para liberar el producto terminado, que incluye:</b>			
a. Eliminación de una prueba	11	1, 7, 8	Mayor
b. Adición de una prueba	1, 2, 9	1-3, 7	Menor
c. Cambio en las especies animales/cepas de una prueba (p.e. nuevas especies/cepas, animales de diferente edad, nuevo proveedor con el cual el genotipo del animal no puede ser confirmado)	Ninguna	4, 9	Moderada
d. Cambio de un método analítico	Ninguna	1-3, 5, 6	Moderada
e. Cambios menores a un método de análisis aprobado	3-6	2, 6	Menor
f. Cambio de un método de análisis interno a un método de análisis farmacopeico	3, 6	1-3	Menor
g. Ampliación de un criterio de aceptación	11	1, 7-8	Moderada
h. Reducción de un criterio de aceptación	7-10	1	Menor
<b>Condiciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Sin cambio en las especificaciones/criterios que estén fuera de los límites aprobados para los ensayos.</li> <li>La adición de una prueba no es para monitorear nuevas impurezas.</li> <li>Sin cambio en los criterios que estén fuera de los límites aprobados.</li> <li>El método de análisis es el mismo (p.e., cambio en la longitud de la columna o temperatura, pero no un tipo diferente de columna o método) y no son detectadas nuevas impurezas.</li> <li>El método de análisis modificado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.</li> <li>El cambio no concierne a la prueba de potencia.</li> <li>El cambio está dentro de los criterios de aceptación aprobados.</li> <li>Los criterios de aceptación para solventes residuales están dentro de los límites de aceptación reconocidos o aprobados, (p.e. con los límites de ICH para solventes residuales Clase 3 o requerimientos farmacopéicos).</li> <li>El cambio no resulta de eventos inesperados que surgen durante la fabricación (p.e. nuevas impurezas no evaluadas; en el límite de impurezas totales).</li> <li>El método de análisis permanece igual, o los cambios en el método de análisis son menores.</li> <li>Sin cambio en el proceso de fabricación.</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Especificaciones propuestas del producto terminado.</li> <li>Métodos de análisis cuando éstos sean nuevos.</li> <li>Protocolo e Informe resultados de la validación del método de análisis cuando éstos sean nuevos.</li> <li>Datos que demuestren que los cambios de animales dan resultados comparables con los obtenidos con los animales previamente autorizados.</li> <li>Descripción de lotes y resumen comparativo de los resultados cuantitativos de las pruebas realizadas, de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado; anexas certificados de análisis.</li> <li>Justificación de los cambios de los métodos analíticos propuestos para producto terminado (p.e. demostrar la aplicabilidad del método analítico para controlar el producto terminado, incluyendo los productos de degradación)</li> <li>Justificación de las especificaciones propuestas para producto terminado (p.e. demostrar la aplicabilidad de las especificaciones para controlar el producto terminado, incluyendo los productos de degradación)</li> <li>Justificación y evidencia de que la consistencia del control de calidad y el proceso de fabricación se mantienen.</li> </ol>			



9. Certificado correspondiente de uso idóneo (p.e, certificado de salud).

**Estándares y Materiales de Referencia.**

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>47. Calificación de un nuevo estándar de referencia frente a un nuevo estándar primario internacional.</b>	Ninguna	1, 2	Moderada
<b>48. Cambio en el estándar de referencia de uso interno (sin relación con un estándar internacional) a un estándar farmacopéico o internacional.</b>	Ninguna	1, 2	Moderada
<b>49. Calificación de un lote nuevo del estándar de referencia contra el estándar de referencia aprobado (incluyendo la calificación de un lote nuevo del estándar secundario de referencia contra el estándar primario aprobado).</b>	1	2	Menor
<b>50. Cambio del protocolo de calificación del estándar de referencia.</b>	Ninguna	3, 4	Moderada
<b>51. Ampliación de la vida útil del estándar de referencia.</b>	2	5	Menor

**Condiciones**

1. La calificación de un nuevo estándar de referencia es acorde con el protocolo aprobado.
2. La ampliación de la vida útil es acorde con el protocolo aprobado.

**Documentación de soporte**

1. Justificación para el cambio en el estándar de referencia.
2. Información que demuestre la calificación de los estándares o materiales de referencia propuestos (p.e., origen, caracterización, certificado de análisis, datos de comparación) y copia de la etiqueta que refleje éstos cambios.
3. Justificación del cambio al protocolo de calificación del estándar de referencia.
4. Protocolo de calificación del estándar de referencia, actualizado.
5. Resumen de los estudio de estabilidad y resultados o datos de reanálisis para soportar los datos de la ampliación de la vida útil del estándar de referencia.

**Sistema Contenedor cierre.**

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>52. Cambio en el envase primario (p.e., nuevo recubrimiento, adhesivo, tapón, tipo de vidrio, adición de un nuevo envase primario como una jeringa pre-llenada, ampolleta o frasco ampula).</b>	Ninguna	1-7	Mayor
	1-3	3	Moderada



<b>53. Cambio de un envase reusable a desechable sin cambios en el material de contacto con el producto (p.e., cambio de una pluma reusable a una pluma desechable).</b>	Ninguna	1, 3, 6	Moderada
<b>54. Eliminación de un sistema contenedor cierre.</b>	Ninguna	1	Menor

**Condiciones**

1. No hay cambios en el material del sistema contenedor- cierre
2. No hay cambios en la dimensión o forma del sistema contenedor-cierre
3. El cambio se realiza para mejorar la calidad del contenedor sin modificar el material de contacto del producto (p.e., aumento del grosor del vidrio).

**Documentación de soporte**

1. Proyectos de marbetes, Instructivo e Información para prescribir en su versión amplia y reducida por duplicado para su autorización (si aplica).
2. Para productos estériles, protocolo e informe del estudio de validación del proceso de esterilización.
3. Descripción, especificaciones y métodos de análisis, del sistema contenedor cierre del envase propuesto, según corresponda (p.e., descripción, materiales de construcción de los componentes de empaque primarios/secundarios, especificaciones)
4. Certificados de análisis del envase primario propuesto, resultados de las pruebas de hermeticidad/fuga, lixiviación de sustancias indeseables, la compatibilidad con el producto, y de la toxicidad y pruebas de reactividad biológica.
5. Resumen comparativo de los resultados cuantitativos de las pruebas realizadas, de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial de producto terminado, previos y posteriores al cambio del envase primario. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; los resultados históricos relevantes de la prueba son aceptables. El diseño de análisis reducidos de categoría o niveles extremos (bracketing); puede ser aceptable cuando se justifique.
6. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos realizadas por el fabricante, de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado, previos y posteriores al cambio del envase primario, en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con la norma correspondiente o el equivalente a las guías internacionales. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la COFEPRIS los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo; anexar los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación en formato electrónico e impreso de los tres (3) lotes de producto terminado. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
7. Información que demuestre la conveniencia del sistema contenedor-cierre propuesto con respecto a sus propiedades relevantes (p. e. resultados del último estudio del llenado aséptico, resultados de transporte y/o estudios de interacción que demuestran la preservación de la integridad de la vacuna y el mantenimiento de la esterilidad de los productos estériles, el mantenimiento de la esterilidad en envase multidosis, pruebas de usuario, etc.).

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>55. Cambio de fabricante del envase primario, que involucra:</b>			
a. Cambio o adición de un fabricante	1,2	1- 5, 7	Moderada
b. Eliminación de un fabricante	Ninguna	6, 7	Menor



<b>Condiciones</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No cambia el tipo de envase primario referente a la composición, forma, dimensiones o el proceso de esterilización del envase primario o para sus componentes.</li> <li>2. No cambia las especificaciones fuera de los límites aprobados del envase primario o de sus componentes.</li> </ol>
<b>Documentación de soporte</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Descripción, composición, especificaciones, métodos y certificados de análisis del envase primario emitidos por el nuevo fabricante.</li> <li>2. Datos que demuestren la aplicabilidad del envase primario propuesto (p.e., pruebas lixiviables y extraíbles).</li> <li>3. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos realizadas por el fabricante, de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado, previos y posteriores al cambio del envase primario, en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con la norma correspondiente o el equivalente a las guías internacionales. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la COFEPRIS los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo; anexar los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación en formato electrónico e impreso de los tres (3) lotes de producto terminado. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.</li> <li>4. Carta del titular del Registro Sanitario certificando que no hay cambios en el envase primario.</li> <li>5. Certificado de análisis para el envase suministrado por el nuevo proveedor y comparación con Certificado de análisis del envase aprobado.</li> <li>6. Carta del titular del Registro Sanitario en la que notifica la eliminación de un fabricante del envase primario.</li> <li>7. Proyectos de marbetes, Instructivo e Información para prescribir en su versión amplia y reducida por duplicado para su autorización (si aplica).</li> </ol>

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>56. Cambio en las especificaciones usadas para liberar un componente del envase primario o un componente funcional del empaque secundario, que involucra:</b>			
a. Eliminación de una prueba	1, 2	1, 2	Menor
b. Adición de una prueba	3	1, 2	Menor
c. Sustitución de un método de análisis	6, 7	1-3	Menor
d. Cambios menores a un método de análisis	4-7	1-3	Menor
e. Ampliación de un criterio de aceptación	Ninguna	1, 2	Moderada
f. Reducción de un criterio de aceptación	8	1	Menor

<b>Condiciones</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. La prueba eliminada ha demostrado ser redundante con respecto a las pruebas restantes o ya no es un requerimiento farmacopéico.</li> <li>2. El cambio en las especificaciones no afecta las propiedades funcionales de los componentes de sistema contenedor cierre, ni resulta un impacto potencial en el funcionamiento del producto terminado.</li> <li>3. El cambio no es requerido por eventos recurrentes originados durante la fabricación o por problemas de estabilidad.</li> <li>4. No hay cambio en los criterios de aceptación fuera de los límites aprobados.</li> <li>5. El nuevo método de análisis es del mismo tipo.</li> </ol>

<ol style="list-style-type: none"> <li>Los resultados de la validación del método analítico, demuestran que el método de análisis nuevo o modificado, es al menos equivalente al método de análisis aprobado.</li> <li>El método de análisis nuevo o modificado mantiene o afina la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.</li> <li>El cambio está dentro de los límites aprobados o ha sido hecho para reflejar las nuevas especificaciones de la monografía farmacopéica para los componentes del sistema contenedor cierre.</li> </ol>
<b>Documentación de soporte</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>Copia actualizada de las especificaciones propuestas para liberar un componente del envase primario o un componente funcional del empaque secundario.</li> <li>Justificación del cambio en la especificación de un componente primario de cierre del envase.</li> <li>Descripción del método de análisis y si aplica su validación.</li> </ol>

### Estabilidad

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>57. Cambio en la vida útil para producto terminado, que incluye:</b>			
a. Ampliación (incluye la vida útil de producto terminado, una vez abierto y para reconstitución)	Ninguna	1-4	Moderada
b. Reducción (incluye la vida útil de producto terminado, una vez abierto y para reconstitución)	Ninguna	1-4	Moderada
<b>Condiciones</b>			
Ninguna			
<b>Documentación de soporte.</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Condiciones de almacenamiento propuestas y vida útil, según corresponda.</li> <li>Justificación del cambio solicitado.</li> <li>Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación actualizado</li> <li>Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados a largo plazo del tiempo de vida útil propuesto, emitidos por el fabricante, de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado, en condiciones de prueba de temperatura autorizada, de conformidad con la norma correspondiente o el equivalente a las guías internacionales. Los resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados; anexar los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación en formato electrónico e impreso de los tres (3) lotes de producto terminado.</li> </ol>			

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>58. Cambio en el protocolo de estabilidad del producto terminado posterior a la aprobación, que incluye:</b>			
a. Cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o compromiso de estabilidad, tal como eliminación de una prueba, reemplazo de un procedimiento analítico, o cambio en la temperatura de almacenamiento	Ninguna	1- 6	Moderada
b. Adición de tiempo(s) de muestreo en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación	Ninguna	4, 6	Menor
c. Adición de prueba(s) en el protocolo de	1	4, 6	Menor



estabilidad posterior a la aprobación			
d. Eliminación de tiempo(s) de muestreo en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación más allá del tiempo de vida útil aprobado	Ninguna	4, 6	Menor
e. Eliminación de tiempo(s) de muestreo en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación dentro del tiempo de vida útil aprobado	2	4, 6	Menor
<b>Condiciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>La adición de prueba(s) no se debe a problemas de estabilidad o a la identificación de nuevas impurezas.</li> <li>La vida útil aprobada del producto terminado es de al menos 24 meses.</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Especificación, métodos de análisis, si se utilizan nuevos métodos analíticos.</li> <li>Protocolo e informe del estudio de validación, si se utilizan nuevos métodos analíticos.</li> <li>Condiciones propuestas de almacenamiento y/o de vida útil, según corresponda.</li> <li>Actualización del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o compromiso de estabilidad.</li> <li>Si procede, los resultados de la prueba de estabilidad para sustentar el cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o compromiso de estabilidad de conformidad con la norma y/o guías internacionales.</li> <li>Justificación del cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o compromiso de estabilidad</li> </ol>			

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>59. Cambio en el etiquetado de las condiciones de almacenamiento de producto terminado, diluyente o producto reconstituido, que involucra:</b>			
a. Adición o cambio de las condiciones de almacenamiento de producto terminado, diluyente o vacuna reconstituida	Ninguna	1-5	Moderada
b. Adición de una leyenda precautoria (p.e., no congelar)	Ninguna	1-5	Moderada
c. Eliminación de una leyenda precautoria (p.e., no congelar)	Ninguna	1-5	Moderada
<b>Condiciones</b>			
Ninguna.			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestos.</li> <li>Justificación del cambio en la etiqueta de la declaración de las condiciones de almacenamiento o leyendas precautorias.</li> <li>Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad actualizados.</li> <li>Protocolo e informe de estudios de estabilidad bajo los parámetros indicativos de estabilidad, de al menos tres lotes de producto terminado a escala comercial en condiciones de almacenamiento a largo plazo que cumpla el periodo de vida útil propuesta, anexando protocolo resumido de fabricación y evidencia analítica.</li> <li>Proyectos de marbetes, Instructivo e Información para prescribir en su versión amplia y reducida por duplicado para su autorización (si aplica).</li> </ol>			

### 13. ANEXO 3. Modificación en la información para prescribir, instructivo y etiquetado respecto a la seguridad y eficacia

#### Modificación en la Seguridad y Eficacia

En algunos casos puede requerirse información de seguridad y eficacia que comparan el uso clínico de la vacuna aprobada con la modificación solicitada. Tales estudios, a menudo referidos como estudios clínicos de extrapolación/estudios puente, son estudios clínicos en los cuales un parámetro de interés (p. e., formulación, esquema de dosificación, grupo etario) se compara directamente contra una versión modificada del mismo parámetro, a través del efecto del desempeño clínico del producto. La comparación de los resultados de los estudio de la evaluación de inmunogenicidad y seguridad (p. e., la evaluación de la seroprotección mediante el conteo de titulación de anticuerpos y la tasa de eventos adversos) frecuentemente constituyen los objetivos primarios en estos estudios clínicos. Si la respuesta inmune y el perfil de seguridad no son inferiores, la seguridad y eficacia de la vacuna puede ser inferida.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>1. Cambio de la indicación terapéutica:</b>			
<b>a.</b> Adición de una nueva indicación terapéutica (p. e., prevención de una enfermedad no especificada previamente)	Ninguna	1-6	Mayor
<b>b.</b> Modificación de una indicación aprobada. (p. e., ampliación del grupo etario).	Ninguna	1-5	Mayor
<b>2. Cambio en la dosis recomendada y/o esquema de dosificación:</b>			
<b>a.</b> Adición de un nuevo esquema de vacunación (p.e., adición de esquemas de vacunación acelerados)	Ninguna	1-6	Mayor
<b>b.</b> Adición del esquema de vacunación existente (p.e., adición de una dosis de refuerzo)	Ninguna	1-6	Mayor
<b>c.</b> Modificación del esquema de vacunación existente (p.e., cambio del intervalo de tiempo recomendado para las vacunas de refuerzo)	Ninguna	1-6	Mayor
<b>3. Adición de la información sobre diseminación y transmisión</b>	Ninguna	1-4	Mayor
<b>4. Adición de información para la administración concomitante con otras vacunas o medicamentos</b>	Ninguna	1-5	Mayor
<b>5. Cambios en las medidas existentes de manejo de riesgo</b>			
<b>a.</b> Inclusión de grupos de riesgo específicos (p.e., mujeres embarazadas o pacientes inmunocomprometidos)	Ninguna	1, 3	Mayor
<b>b.</b> Eliminación de una vía de administración existente y/o concentración debido a razones de seguridad. <i>Nota: Una nueva forma farmacéutica requiere de una nueva solicitud.</i>	Ninguna	1, 4	Mayor
<b>c.</b> Eliminación de una contraindicación (p.e., uso en	Ninguna	1-4	Mayor

mujeres embarazadas)			
<b>6. Cambios en la seguridad:</b>			
<b>a.</b> Adición de una contraindicación	1	1-4	Mayor
<b>b.</b> Adición de leyenda de advertencia	1	1-4	Mayor
<b>c.</b> Pandemia	1	1, 2, 4, 5, 7	Mayor
<b>Condiciones</b>			
1. Urgente y requerir una rápida implementación.			
<b>Documentación de soporte.</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Justificación técnica y descripción detallada del cambio propuesto.</li> <li>Actualización de estudios clínicos, estudios clínicos post- comercialización, resultados en seguridad y eficacia (Core Data Sheet [hoja de datos básicos], Documento Técnico Común [CTD]).</li> <li>Resumen de los métodos utilizados y de los estudios realizados para evaluar el efecto del cambio en la seguridad o eficacia de la vacuna o el reporte de análisis de los resultados de los estudios realizados.</li> <li>Proyectos de marbetes, instructivo e Información para Prescribir en su versión amplia y reducida previamente autorizada y la actualizada para su autorización.</li> <li>Plan de Manejo de Riesgos, actividades adicionales de Farmacovigilancia y/o Minimización del Riesgos o las observaciones que indique el Centro Nacional de Farmacovigilancia.</li> <li>Conclusiones derivadas de la reunión ante el Comité de Moléculas Nuevas (CMN)</li> <li>Publicación en el Diario Oficial de la Federación del Decreto por el que se ordenan diversas acciones en materia de salubridad general, para prevenir, controlar y combatir la existencia y transmisión de la enfermedad o evento.</li> </ol>			

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>7. Modificación en la información administrativa del marbete, instructivo e Información para Prescribir en sus versión amplia y reducida del producto</b>			
<b>a.</b> Cambios menores en el diseño de la información del marbete de los productos o por revisión de los errores tipográficos y ortográficos, sin cambiar el contenido	1, 2	1, 2	Menor
<b>b.</b> Actualización de la información del titular del registro (p.e., cesión de derechos, cambio del nombre de la razón social)	1, 2	1-3	Menor
<b>c.</b> Actualización de la información existente sobre la literatura de referencia bibliográfica (sin agregar o eliminar)	1, 2	1-3	Menor
<b>d.</b> Cambios menores al texto para mayor claridad (p.e., cambio de “no recomendado para niños” por “no se use en niños”)	1, 2	1-3	Menor
<b>e.</b> Cambio del sitio de almacenamiento y distribución	1-3	1-3	Menor
<b>Condiciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Cambios que no requieren datos clínicos de eficacia, seguridad o datos de farmacovigilancia intensiva.</li> <li>Sin cambios en el sitio de fabricación y condiciones de calidad.</li> <li>Sin cambio en las condiciones de la temperatura de almacenamiento.</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte.</b>			

1. Justificación técnica y descripción detallada del cambio propuesto.
2. Proyectos de marbetes para su autorización.
3. Proyectos de instructivo e Información para Prescribir en su versión amplia y reducida para su autorización.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<b>8. Modificación en la información del etiquetado, instructivo e Información para Prescribir en su versión amplia y reducida del producto:</b>			
<b>a.</b> Incorporación de una reacción adversa no identificada previamente por estar causalmente relacionada con el uso de la vacuna. <b>b.</b> Cambio en la frecuencia de la ocurrencia de una reacción adversa dada. <b>c.</b> Ampliación del texto de la información de etiquetado del producto en relación con las contraindicaciones, las leyendas de advertencias, precauciones y reacciones adversas. <b>d.</b> Ampliación del texto de la Información para Prescribir en su versión amplia y reducida no contempladas en los numerales anteriores	1	1-4	Moderada
<b>e.</b> Adición de una contraindicación o una advertencia (p.e., identificación de una subpoblación específica en mayor riesgo, tal como personas con una condición concomitante o tomando medicamentos concomitantes o un grupo etario específico).	1, 2	1-4	Mayor
<b>Condiciones</b>			
1. Cambios que impactan el uso clínico. 2. Pueden incluir la provisión de acciones recomendadas de manejo del riesgo (p.e., pruebas requeridas previas a la vacunación, monitoreo específico después de la vacunación, aseguramiento del conocimiento del paciente de ciertos riesgos).			
<b>Documentación de soporte.</b>			
1. Justificación técnica y descripción detallada del cambio propuesto. 2. Resumen de los estudios clínicos. 3. Referencias bibliográficas que sustenten el cambio. 4. Información modificada en el etiquetado, instructivo e Información para Prescribir en su versión amplia y reducida para su autorización.			

Para los estudios clínicos y no clínicos deben aplicarse las recomendaciones establecidas en los Lineamientos de la OMS, "Lineamientos sobre la evaluación clínica de las vacunas: expectativas regulatorias" y en otras directrices relacionadas.

#### 14. ANEXO 4. Formato tabular para modificaciones clasificadas como menor, moderada y mayor

Descripción del producto	Denominación distintiva:	Denominación genérica:	No. Registro Sanitario:
		Último oficio de registro: [Indicar el No. de oficio]	
<b>Reporte</b>	Indique el Q y el año		
<b>Trámites ingresados</b>	[Se deberán señalar los escritos libres ingresados a esta Comisión relacionados]		



<b>durante el periodo</b>	<i>con modificaciones menores y de los cuales no se haya recibido una respuesta por parte del área].</i>		
<b>Clasificación</b> <i>[Señale el nivel de modificación que corresponda]</i>	<b>Menor</b> SI	<b>Moderada</b> N/A	<b>Mayor</b> N/A
<b>Descripción general de las modificaciones implementadas (menores) o de las que solicitan para su revisión y evaluación antes de su implementación (moderadas o mayores) indicando el proceso en el cual se pretenda implementar el cambio.</b> <i>[Resumen del proceso impactado p.ej., Modificación a nivel de antígeno, productos intermedios, producto terminado y/o diluyente].</i> <b>Lugar:</b> <i>[Indicar el(os) nombre(s) del(os) sito(s) de fabricación, señalando el edificio o área específica en al cual se realiza la etapa de fabricación impactada por el cambio].</i> <b>Fecha de implementación:</b> <i>[Señalar fecha en la que se implementó o implementara el cambio].</i>			
<b>Situación actual:</b>	<b>Situación propuesta:</b>	<b>Justificación de los cambios propuestos</b>	<b>Numeral correspondiente al nivel de modificación</b>
<i>[Enlistar o describir las instrucciones y/o etapa del proceso impactadas por la modificación que se pretende realizar].</i>	<i>[Resumen de las modificaciones menores implementadas o de las modificaciones moderadas o mayores solicitadas para su evaluación] *Nota: Cuando las modificaciones menores descritas en este formato se sometan en conjunto con un trámite de modificación moderada o mayor, éstas deberán corresponder al trimestre anterior a la solicitud del trámite.</i>	<i>[Justificación técnica de la necesidad o conveniencia de realizar dichos cambios]</i>	<i>[Indicar el numeral correspondiente según los Lineamientos emitidos por la Comisión]</i>
<b>Documentación soporte</b>		<b>Sección del CTD</b>	
<i>[Enlistar la documentación que respalda la modificación] *Nota: La información completa que respalda la modificación deberá estar integrada en la Revisión Anual de Producto y ser conservada por el titular del Registro Sanitario como parte del expediente del producto para su revisión durante las verificaciones conforme a las Buenas Prácticas de Fabricación y Buenas Prácticas de Documentación</i>		<i>[Indicar sección y título que se actualizó derivado de la modificación]</i>	

#### Transitorios

**PRIMERO:** La presente Guía deja sin efecto al oficio circular No. CAS/1/OR/13/2014 de fecha del 29 de mayo de 2014.

**SEGUNDO:** La presenta Guía entra en vigor el día de su publicación en la página WEB de la COFEPRIS.