



Modificaciones a las  
condiciones de registro  
sanitario de medicamentos

# Criterios para la clasificación de las modificaciones a las condiciones de registro sanitario de

medicamentos biotecnológicos,  
biológicos y vacunas



Con fundamento en los artículos 4 párrafo cuarto, 8, 14, 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 1, 14, 17, 26 y 39, fracción XV, XXI y XXIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 3 fracción XXII, 17 bis fracción IV y VI, 194, 194 Bis, 195, 197, 204, 222, 222 Bis, 229, 231, 258, 368, 372, 376, 376 Bis, 378 y 428 de la Ley General de Salud; 2, 8, 15, 17, 81, 153, 156, 157, 167, 168, 169, 170, 176, 177, 177 bis, 185, 186 y 190 del Reglamento de Insumos para la Salud; 2 inciso C fracción X del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 14 fracción II del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 1, 2, 3, 15, 45 y 59 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo y conforme a lo indicado en el Acuerdo por el que se modifica 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, publicado el 28 de enero de 2011 y el diverso por el cual se dan a conocer los formatos de los trámites a cargo de la Secretaría de Salud que se indican, publicado el 2 de septiembre de 2015 (D.O.F. 24/01/2022), se establecen los siguientes criterios referente a la solicitud y atención de las modificaciones a las condiciones de registro sanitario de medicamentos.

**CRITERIOS PARA DEFINIR LA CLASIFICACIÓN DE LAS MODIFICACIONES A LAS CONDICIONES DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS, BIOLÓGICOS Y VACUNAS, ASÍ COMO LA DOCUMENTACIÓN E INFORMACIÓN DE SOPORTE CON LA QUE DEBERÁ CUMPLIR EN EL INGRESO DE LA SOLICITUD**

Agosto 2023

Contenido

<b>1. Objetivo.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Alcance.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Abreviaturas.....</b>	<b>5</b>
<b>4. Generalidades.....</b>	<b>6</b>
<b>5. Clasificación de las modificaciones a las condiciones de registro sanitario.....</b>	<b>8</b>
<b>5.1. Criterios en modificaciones múltiples.....</b>	<b>8</b>
<b>5.2. Cesiones de derechos.....</b>	<b>9</b>
<b>6. Documentación e información de soporte para las modificaciones.....</b>	<b>10</b>
<b>7. Sinopsis de las modificaciones a las condiciones de registro sanitario.....</b>	<b>11</b>
<b>7.1. Modificaciones menores.....</b>	<b>11</b>
7.1.1. General.....	11
7.1.2. Medicamentos Biotecnológicos y Biológicos.....	11
7.1.3. Vacunas.....	13
<b>7.2. Modificaciones moderadas.....</b>	<b>13</b>
7.2.1. General.....	13
7.2.2. Medicamentos Biotecnológicos y Biológicos.....	14
7.2.3. Vacunas.....	18
<b>7.3. Modificaciones mayores.....</b>	<b>21</b>
7.3.1. General.....	21
7.3.2. Medicamentos Biotecnológicos y Biológicos.....	21
7.3.3. Vacunas.....	25
<b>8. Modificaciones a las condiciones de registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, biológicos y vacunas.....</b>	<b>30</b>
<b>8.1. Modificaciones administrativas.....</b>	<b>30</b>
8.1.1. Cambio o actualización de la Unidad de Farmacovigilancia.....	30
8.1.2. Actualización de la razón social o domicilio del titular del registro sanitario.....	30
8.1.3. Actualización de la razón social y/o domicilio del fabricante del fármaco, fabricante del diluyente, fabricante del medicamento y acondicionador.....	31
8.1.4. Cambio de la Denominación Distintiva del medicamento.....	32
8.1.5. Cambio, adición o eliminación del material de envase secundario.....	32
8.1.6. Cambio o actualización de razón social y/o domicilio del representante legal e importador.....	33
8.1.7. Cambio, adición o eliminación del licenciario y/o acondicionador secundario y/o almacén y/o distribuidor del medicamento.....	34
8.1.8. Cambio, adición o eliminación del acondicionador secundario y/o almacén y/o distribuidor del medicamento.....	34
8.1.9. Cambio o actualización en la denominación común internacional (DCI) del nombre genérico o nombre propio o común de los medicamentos.....	35
8.1.10. Cambios menores en el diseño de la información de los anexos del medicamento o corrección de errores tipográficos y/o ortográficos, sin cambiar el contenido.....	35
<b>8.2. Cesión de Derechos del Registro Sanitario de medicamentos.....</b>	<b>36</b>
<b>8.3. Modificaciones de calidad de medicamentos biotecnológicos y biológicos.....</b>	<b>38</b>
8.3.1. Modificaciones al fármaco/biofármaco.....	38
8.3.2. Modificaciones al producto terminado.....	53



**8.4. Modificaciones de calidad a las condiciones de registro sanitario de vacunas.....69**

8.4.1. Actualización de cepas de la vacuna de la influenza estacional.....69

8.4.2. Modificaciones al antígeno.....70

8.4.3. Modificaciones al producto terminado.....82

**8.5. Modificaciones relacionadas a la seguridad y eficacia o con un impacto en el uso clínico del medicamento y/o en los anexos de los medicamentos biotecnológicos, biológicos y vacunas..... 97**

8.5.1. Categorías de los cambios.....97

8.5.1.1. Cambios de seguridad y eficacia.....97

8.5.1.2. Cambios en los anexos del medicamento.....98

8.5.1.3. Cambio urgente de la información de los anexos del medicamento.....100

8.5.2. Vacunas.....100

**9. Bibliografía.....103**





### 1. Objetivo.

Establecer la documentación e información de soporte que deberá presentarse en las solicitudes de modificación a las condiciones de registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, biológicos y vacunas.

### 2. Alcance.

Aplica a los titulares o representantes legales del registro sanitario que promuevan trámites de solicitud de modificaciones a las condiciones de registro sanitario de medicamentos.

### 3. Abreviaturas.

BCM	Banco Celular Maestro
BCT	Banco Celular de Trabajo
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
BPL	Buenas Prácticas de Laboratorio
CEMAR	Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos
CLAR	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
CMN	Comité de Moléculas Nuevas
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
DCI/INN	Denominación Común Internacional / International Nonproprietary Names
DTC/CTD	Documento Técnico Común / Common Technical Document
EEB	Encefalopatía Espongiforme Bovina
EET	Encefalopatía Espongiforme Transmisible
EFP	Etapa Final del Proceso
EMA	European Medicines Agency
EMP/PMF	Expediente Maestro de Plasma
FDA	Food and Drug Administration
ICH	International Council for Harmonisation/Conferencia Internacional de Armonización
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
IPP	Información para Prescribir
LFPA	Ley Federal del Procedimiento Administrativo
LGS	Ley General de Salud
LSM/MSL	Lote Semilla Maestro
LST/WSL	Lote Semilla de Trabajo
MCR	Modificación a las Condiciones de Registro Sanitario
NOM	Norma Oficial Mexicana
N/A	No aplica
OMS/WHO	Organización Mundial de la Salud / World Health Organization
RAP	Revisión Anual del Producto
RIS	Reglamento de Insumos para la Salud
SEP-B	Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos
SM	Semilla Maestra
SPF	Libre de Patógenos Específicos (siglas en inglés)
TGA	Therapeutic Goods Administration
WHO-B	World Health Organization – Biologics / Biotherapeutics
WHO-V	World Health Organization – Vaccines
WHO-B/V	World Health Organization – Biologics / Vaccines

#### 4. Generalidades.

Los medicamentos biotecnológicos son un grupo de productos biológicos obtenidos mediante el empleo de la tecnología del ADN recombinante. Las vacunas son preparaciones farmacéuticas que contienen una forma debilitada o muerta del agente que causa la enfermedad, o una parte del agente. Por otro lado, los medicamentos biológicos están hechos de materiales como proteínas, células o anticuerpos y se diferencian de los medicamentos tradicionales, que suelen estar hechos de productos químicos.

El desarrollo biofarmacéutico de estos productos requiere de una serie de procesos sucesivos hasta la autorización por alguna Agencia sanitaria. Debido a su complejidad molecular y biológica, resulta imprescindible que, con base en los avances tecnológicos, los fabricantes continuamente lleven a cabo mejoras en sus procesos, antes y posterior a su aprobación, y así obtener productos con mejores atributos de calidad, seguridad y eficacia.

La evaluación rigurosa de estos adelantos tecnológicos representa un desafío para las Agencias regulatorias como la COFEPRIS, por ello se requiere de herramientas, como la guías emitidas por la OMS "Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products" y "Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines" en las cuales, los cambios se categorizan en menores, moderados y mayores con base en un análisis de riesgos que toma en consideración la complejidad del proceso de producción y del producto, la población de pacientes y los cambios propuestos, y el "Common Technical Document (CTD)", conforme a la guía ICH M4E, el cual sirve de estructura para conformar y ordenar la información, siguiendo los principios establecidos por el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH). Ambas actúan de manera conjunta para el análisis de cualquier modificación con el objeto de dar trazabilidad a los procesos durante todo su ciclo.

Considerando lo anterior, resulta imprescindible que un ente regulador como la COFEPRIS, elabore un documento para orientar a los fabricantes sobre los aspectos técnicos y administrativos que deben considerarse en los distintos tipos de solicitudes de modificación, conducentes a garantizar su calidad, seguridad y eficacia de manera que puedan darle un adecuado suministro.

Los trámites de solicitud de modificaciones a las condiciones de registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, biológicos y vacunas, deberán ingresarse de conformidad con la clasificación establecida en el Acuerdo por el que se modifica el diverso por el que se dan a conocer los trámites y servicios, esto es como, menores (COFEPRIS-2022-022-011-A), moderadas (COFEPRIS-2022-022-012-A) y mayores (COFEPRIS-2022-022-013-A); considerando los criterios que definen la clasificación y documentación e información de soporte, descritos en el presente documento.

En las modificaciones clasificadas como menores, moderadas y mayores, esta Comisión emitirá la Constancia u Oficio correspondiente, por lo que, en el caso de emisión de la Constancia, será responsabilidad del titular del registro la actualización e implementación de los anexos (Proyectos de etiqueta, instructivo(s) e información para prescribir amplia y reducida), conforme a lo establecido en este documento.

Para todas las solicitudes de modificaciones a las condiciones de registro sanitario de medicamentos, el titular del registro sanitario deberá presentar la documentación administrativa-legal, y conforme a su clasificación, la documentación e información técnica, científica y jurídica de soporte.

El Titular del registro sanitario, a través de su Representante legal, deberá presentar ante esta Comisión los trámites de solicitud de modificación a las condiciones de registro sanitario de medicamentos, utilizando los formatos oficiales y conforme a lo establecido en el artículo 153 del Reglamento de Insumos para la Salud.

Por otra parte, la documentación e información para el trámite de Cesión de derechos del registro sanitario, deberá dar cumplimiento con lo establecido en el ACUERDO por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra





**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



**COFEPRIS**  
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN  
CONTRA RIESGOS SANITARIOS

Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado en el D.O.F. el 28 de enero de 2011.

La información generada derivada de las modificaciones y cesión de derechos deberá estar disponible para su revisión durante las verificaciones del personal autorizado por la COFEPRIS, así como documentadas en la Revisión Anual del Producto (RAP) de conformidad con las Normas Oficiales Mexicanas NOM-059-SSA1-vigente y NOM-073-SSA1-vigente.

Esta Comisión se reserva el derecho de requerir información y documentos adicionales según considere necesario, o bien, definir condiciones no descritas en este documento y demás disposiciones aplicables, con la finalidad de verificar el cumplimiento de las características de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.

## 5. Clasificación de las modificaciones a las condiciones de registro sanitario.

En las siguientes tablas se describen las modificaciones a las condiciones de registro sanitario de medicamentos, así como la resolución que se emitirá para cada una de ellas con base en el ACUERDO (DOF 24 de enero de 2022):

<b>HOMOCLAVE COFEPRIS-2022-022-011-A MODIFICACIONES MENORES A LAS CONDICIONES DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS.</b>	
<b>MODIFICACIONES</b>	<b>RESOLUCIÓN</b>
<b>Menores:</b> cuando los cambios a las condiciones previamente autorizadas en el registro sanitario puedan tener un impacto mínimo o nulo en la calidad, seguridad y/o eficacia del medicamento.	Constancia

<b>HOMOCLAVE COFEPRIS-2022-022-012-A MODIFICACIONES MODERADAS A LAS CONDICIONES DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS.</b>	
<b>MODIFICACIONES</b>	<b>RESOLUCIÓN</b>
<b>Moderadas:</b> cuando los cambios a las condiciones previamente autorizadas en el registro sanitario puedan tener un impacto potencial en la calidad, seguridad y/o eficacia del medicamento.	Constancia

<b>HOMOCLAVE COFEPRIS-2022-022-013-A MODIFICACIONES MAYORES A LAS CONDICIONES DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS.</b>	
<b>MODIFICACIONES</b>	<b>RESOLUCIÓN</b>
<b>Mayores:</b> cuando los cambios a las condiciones previamente autorizadas en el registro sanitario puedan tener un impacto significativo en la calidad, seguridad y/o eficacia del medicamento.	Oficio de registro sanitario actualizado y en su caso los anexos correspondientes (proyectos de etiqueta, instructivo (si aplica) e información para prescribir en sus versiones amplia y reducida).

### 5.1. Criterios en modificaciones múltiples

Se pueden presentar múltiples cambios en una solicitud, siempre y cuando estén relacionados y respaldados por la misma información.

Para el caso de modificaciones por inclusión de indicaciones terapéuticas, se aceptará un máximo de tres por solicitud.

El titular de la autorización debe especificar claramente los datos de respaldo para cada cambio.

Cuando las modificaciones correspondan a diferentes clasificaciones (menor, moderada o mayor), la solicitud se realizará con la clasificación más alta. La siguiente tabla ejemplifica el criterio que deberá considerarse:

<b>Homoclave</b>	<b>Categoría de modificación</b>		
	<b>Menor</b>	<b>Moderada</b>	<b>Mayor</b>
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A. Menor</b>	Uno o múltiples cambios relacionados	Ninguna	Ninguna
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A. Moderada</b>	Ninguno	Uno o múltiples cambios relacionados	Ninguna
	Uno o múltiples cambios relacionados	Uno o múltiples cambios relacionados	Ninguna





<b>COFEPRIS-2022-022-013-A. Mayor</b>	Uno o múltiples cambios relacionados	Ninguna	Uno o múltiples cambios relacionados
	Ninguna	Uno o múltiples cambios relacionados	Uno o múltiples cambios relacionados
	Uno o múltiples cambios relacionados	Uno o múltiples cambios relacionados	Uno o múltiples cambios relacionados
	Ninguna	Ninguna	Uno o múltiples cambios relacionados

### 5.2. Cesiones de derechos

El presente documento incluye las modificaciones por Cesión de derechos, por lo que también se describe la resolución que se emitirá:

<b>HOMOCLAVE COFEPRIS-10-001 CESIÓN DE DERECHOS DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS.</b>	
<b>MODIFICACIONES</b>	<b>RESOLUCION</b>
<p>Consiste en el cambio de razón social y domicilio del titular del registro sanitario. Derivado de la cesión de derechos del registro sanitario, puede modificarse el almacén, distribuidor, importador, representante legal y unidad de farmacovigilancia, según sea el caso.</p>	<p>Oficio de registro sanitario actualizado y en su caso los anexos correspondientes (proyectos de etiqueta, instructivo (si aplica) e información para prescribir en sus versiones amplia y reducida).</p>

## 6. Documentación e información de soporte para las modificaciones.

La documentación e información de las solicitudes de modificación a las condiciones de registro sanitario de medicamentos deberá ajustarse a lo indicado en este documento y podrá presentarse en el orden establecido en la Guía M4 del Documento Técnico Común (CTD, por sus siglas en inglés), emitida por la Conferencia Internacional sobre armonización (ICH, por sus siglas en inglés):

- Módulo 1. Información administrativa-legal.
- Módulo 2. Resúmenes.
- Módulo 3. Calidad.
- Módulo 4. Informes de estudios preclínicos.
- Módulo 5. Informes de estudios clínicos.

Adicionalmente, todas las solicitudes deberán presentar la documentación e información de la tabla 1:

**TABLA 1. Documentación e información de soporte (administrativa – legal).**

DOCUMENTACIÓN E INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA-LEGAL		REFERENCIA DEL CTD
1.	Formato de Modificaciones a las condiciones de Registro Sanitario debidamente requisitado.	Módulo 1
2.	Comprobante del pago de derechos, en términos de la Ley Federal de Derechos.	
3.	Cartas o escritos.	
3.1.	Carta de presentación con la solicitud de modificación requerida, en formato Dice / Debe Decir, y estatus regulatorio internacional.	
3.2.	Carta donde se enlistan las modificaciones ingresadas a esta Comisión, relacionadas con el registro sanitario en cuestión.	
3.3.	Carta de representación del fabricante, sólo cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro.	
4.	Documento que acredite personalidad jurídica o RUPA. Nota: En caso de haber ingresado previamente a este trámite el instrumento que acredite la personalidad jurídica deberá de ingresar copia simple de la papeleta con el número de entrada o en su defecto el oficio de respuesta emitido por esta Comisión.	
5.	Oficios de registro sanitario del medicamento vigente.	
5.1.	Oficio de registro sanitario del medicamento correspondiente a la última autorización.	
5.2.	Oficio de registro sanitario del diluyente correspondiente a la última autorización (si aplica).	
5.3.	Oficio de registro sanitario del dispositivo médico correspondiente a la última autorización (si aplica).	
6.	Anexos previamente autorizados.	
6.1.	Etiquetas previamente autorizadas.	
6.2.	Instructivo previamente autorizado (si aplica).	
6.3.	Información para prescribir en su versión amplia y reducida, previamente autorizada.	



**7. Sinopsis de las modificaciones a las condiciones de registro sanitario.**

Las siguientes tablas resumen las modificaciones clasificadas como menores, moderadas y mayores de los medicamentos biotecnológicos, biológicos y vacunas, las cuales se desarrollarán en el numeral 8.

**7.1. Modificaciones menores.**

**HOMOClave DE INGRESO: COFEPRIS-2022-022-011-A**

**7.1.1. General**

Nombre de la modificación	E	I	IPP
<b>8.1.1. Cambio o actualización de la Unidad de Farmacovigilancia.</b>			
a. Cambio o actualización de la Unidad de Farmacovigilancia.	N/A	N/A	N/A
E: Etiquetas    I: Instructivo    IPP: Información para prescribir			

**7.1.2. Medicamentos Biotecnológicos y Biológicos**

Nombre de la modificación	E	I	IPP
<b>8.3.1. Modificaciones al fármaco/biofármaco.</b>			
<b>8.3.1.1. Fabricación.</b>			
<b>(WHO-B-1). Cambio en las instalaciones de fabricación del fármaco/biofármaco:</b>			
c. Eliminación de un sitio de fabricación o fabricante de un producto intermedio del fármaco/biofármaco a granel.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-6). Cambio al proceso de fermentación o cultivo celular:</b>			
c. Un cambio no crítico con potencial mínimo de impacto en la calidad del fármaco/biofármaco o producto terminado, tales como: - un cambio en los procedimientos de recolección y/o agrupación que no afecte el método de fabricación, recobro, condiciones de almacenamiento de los productos intermedios, sensibilidad de detección de agentes adventicios o escala de producción; - duplicación de un tren de fermentación; o - adición de biorreactores similares/comparables.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-7). Cambio en el proceso de purificación, que involucre lo siguiente:</b>			
c. Un cambio no crítico con potencial mínimo de impacto en la calidad del fármaco/biofármaco o el producto final (p.e., adición de una etapa en la línea de filtración equivalente a la etapa de filtración aprobada).	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-9). Introducción de etapas de reprocesamiento.</b>	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-11). Cambio en el equipo utilizado en el proceso de fabricación del fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>			
e. Cambio de equipo en contacto con el producto de uso exclusivo a uno de uso compartido.	N/A	N/A	N/A
f. Reubicación del equipo principal a otra habitación dentro de la misma instalación/suite/local.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-17). Cambio en el espacio de diseño aprobado, que involucre lo siguiente:</b>			
c. Reducción del espacio de diseño aprobado (cualquier cambio que reduzca o limite el rango de parámetros utilizados para definir el espacio de diseño).	N/A	N/A	N/A
<b>8.3.1.2. Control del fármaco/biofármaco.</b>			
<b>(WHO-B-19). Cambio en la monografía (esto es, las especificaciones) empleadas para liberar el fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>			



Nombre de la modificación		E	I	IPP
	b. Cambio de monografía interna a una monografía farmacopeica o de monografía farmacopeica a otra monografía farmacopeica.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-20). Cambio en las especificaciones del fármaco/biofármaco con el propósito de cumplir con una monografía farmacopeica actualizada.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>8.3.1.4. Sistema contenedor-cierre.</b>				
<b>(WHO-B-30). Cambio del fabricante del envase primario en el sistema contenedor-cierre del fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>				
	b. Eliminación de un fabricante.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-31). Cambio en las especificaciones/métodos analíticos del envase primario en el sistema contenedor-cierre del fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>				
	a. Eliminación de una prueba.	N/A	N/A	N/A
	f. Reducción de un criterio de aceptación.	N/A	N/A	N/A
<b>8.3.2 Modificaciones al producto terminado.</b>				
<b>8.3.2.2. Fabricación.</b>				
<b>(WHO-B-37). Cambio en el espacio de diseño aprobado, que involucre lo siguiente:</b>				
	c. Reducción de un espacio de diseño aprobado (cualquier cambio que reduzca o limite el rango de parámetros usados para definir el espacio de diseño).	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-38). Cambios en las instalaciones del sitio de fabricación/fabricante del producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>				
	d. Eliminación de una instalación de fabricación o sitio de acondicionamiento de producto terminado.	X	N/A	N/A
<b>(WHO-B-41). Cambio en el sitio donde se llevan a cabo las pruebas de control en proceso.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-42). Cambios en la especificación/método analítico utilizado para liberar excipientes, que involucre lo siguiente:</b>				
	a. Eliminación de una prueba.	N/A	N/A	N/A
<b>8.3.2.3. Control de producto terminado.</b>				
<b>(WHO-B-52). Cambio en la monografía (esto es, especificaciones) declaradas para el producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>				
	b. Un cambio de una monografía interna a una monografía farmacopeica o de una monografía farmacopeica a una monografía de otra farmacopea.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-53). Cambio en las especificaciones para el producto terminado para cumplir con una monografía farmacopeica actualizada.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>8.3.2.5. Sistema contenedor-cierre.</b>				
<b>(WHO-B-65). Cambio del proveedor del envase primario, que involucre lo siguiente:</b>				
	b. Eliminación de un fabricante.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-66). Cambio en las especificaciones utilizadas para liberar un componente del envase primario o un componente funcional del envase secundario, que involucre lo siguiente:</b>				
	a. Eliminación de una prueba.	N/A	N/A	N/A
	b. Adición de una prueba.	N/A	N/A	N/A
	c. Sustitución de un método analítico.	N/A	N/A	N/A
	d. Cambios menores a un método analítico.	N/A	N/A	N/A
	f. Reducción de un criterio de aceptación.	N/A	N/A	N/A
<b>8.3.2.6. Estabilidad.</b>				
<b>(WHO-B-68). Cambio en el protocolo de estabilidad del producto terminado posterior a la aprobación, que involucre lo siguiente:</b>				
	b. Adición de prueba(s) en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.	N/A	N/A	N/A
<b>8.3.2.7. Productos biológicos derivados de sangre o plasma.</b>				
<b>71. Cambio en los productos intermedios durante el fraccionamiento del plasma.</b>		N/A	N/A	N/A
	a. Reducción de la vida útil de la columna.	N/A	N/A	N/A



Nombre de la modificación			E	I	IPP
E: Etiquetas    I: Instructivo    IPP: Información para prescribir					

### 7.1.3. Vacunas

Nombre de la modificación			E	I	IPP
<b>8.4.2 Modificaciones al antígeno.</b>					
<b>8.4.2.4. Sistema contenedor-cierre.</b>					
<b>(WHO-V-25). Cambio en las especificaciones del envase primario en el sistema contenedor-cierre del antígeno, que involucre lo siguiente:</b>					
a. Eliminación de una prueba.			N/A	N/A	N/A
f. Reducción de un criterio de aceptación.			N/A	N/A	N/A
<b>8.4.3. Modificación al producto terminado.</b>					
<b>8.4.3.3 Fabricación.</b>					
<b>(WHO-V-33). Cambios en las instalaciones del sitio de fabricación/fabricante del producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>					
c. Eliminación de un sitio de fabricación para producto terminado.			X	N/A	N/A
<b>(WHO-V-37). Cambios en las especificaciones utilizadas para liberar excipientes, que involucre lo siguiente:</b>					
a. Eliminación de una prueba de excipientes conocidos.			N/A	N/A	N/A
<b>8.4.3.6. Sistema contenedor- cierre.</b>					
<b>(WHO-V-55). Cambio de proveedor de los componentes del envase primario, que involucre lo siguiente:</b>					
b. Eliminación de un fabricante.			N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-56). Cambio en las especificaciones usadas para liberar un componente del envase primario o un componente funcional del envase secundario, que involucre lo siguiente:</b>					
a. Eliminación de una prueba.			N/A	N/A	N/A
b. Adición de una prueba.			N/A	N/A	N/A
c. Sustitución de un método de análisis.			N/A	N/A	N/A
d. Cambios menores a un método de análisis.			N/A	N/A	N/A
f. Reducción de un criterio de aceptación.			N/A	N/A	N/A
<b>8.4.3.7. Estabilidad.</b>					
<b>(WHO-V-58). Cambio en el protocolo de estabilidad del producto terminado posterior a la aprobación, que involucre lo siguiente:</b>					
b. Adición de tiempo(s) de muestreo en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.			N/A	N/A	N/A
c. Adición de prueba(s) en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.			N/A	N/A	N/A
E: Etiquetas    I: Instructivo    IPP: Información para prescribir					

### 7.2. Modificaciones moderadas.

HOMOCLAVE DE INGRESO: COFEPRIS-2022-022-012-A

#### 7.2.1. General

Nombre de la modificación			E	I	IPP
<b>8.1.2. Actualización de la razón social o domicilio del titular del registro sanitario.</b>					
a. Actualización de la razón social o domicilio del titular del registro sanitario (nacional o extranjero).			X	X*	X**





Nombre de la modificación		E	I	IPP
<b>8.1.3. Actualización de la razón social y/o domicilio del fabricante del fármaco, fabricante del diluyente, fabricante del medicamento y acondicionador.</b>				
a.	Actualización de la razón social y/o actualización del domicilio del fabricante del fármaco (nacional o extranjero).	X	N/A	N/A
b.	Actualización de la razón social y/o actualización del domicilio del fabricante que realiza los subprocesos/productos intermedios (nacional o extranjero).	X	N/A	N/A
c.	Actualización de la razón social y/o actualización del domicilio del fabricante del medicamento (nacional o extranjero).	X	N/A	N/A
d.	Actualización de la razón social y/o actualización del domicilio del fabricante del diluyente (nacional o extranjero).	X	N/A	N/A
e.	Actualización de la razón social y/o actualización del domicilio del acondicionador (nacional o extranjero).	X	N/A	N/A
<b>8.1.5. Cambio, adición o eliminación del material de envase secundario.</b>				
a.	Cambio, adición o eliminación del material de envase secundario.	X	X	X
<b>8.1.6. Cambio o actualización de razón social y/o domicilio del representante legal e importador.</b>				
a.	Cambio o actualización de razón social y/o domicilio del representante legal e importador del medicamento.	X	X*	X**
b.	Cambio o actualización de razón social y/o domicilio del representante legal e importador del medicamento con inclusión y/o modificación en la razón social y/o domicilio de almacén, distribuidor, control de calidad y unidad de farmacovigilancia.	X	X*	X**
<b>8.1.8. Cambio, adición o eliminación del acondicionador secundario y/o almacén y/o distribuidor del medicamento.</b>				
a.	Cambio, adición o eliminación del acondicionador secundario y/o almacén y/o distribuidor de medicamentos que no requieran red o cadena de frío.	X	N/A	N/A
<p><b>E:</b> Etiquetas    <b>I:</b> Instructivo    <b>IPP:</b> Información para prescribir  * Aplica solo para el Representante legal.  **Únicamente en la sección "Nombre y domicilio del Laboratorio" para el Representante legal.</p>				

### 7.2.2. Medicamentos Biotecnológicos y Biológicos

Nombre de la modificación		E	I	IPP
<b>8.3.1. Modificaciones al fármaco/biofármaco.</b>				
<b>8.3.1.1. Fabricación.</b>				
<b>(WHO-B-1). Cambio en las instalaciones de fabricación del fármaco/biofármaco:</b>				
b.	Conversión de un sitio de fabricación del fármaco/biofármaco, de un solo producto a múltiples productos.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-3). Cambio en el sitio de fabricación del banco celular.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-4). Cambio en el sitio de análisis/almacenamiento del banco celular.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-6). Cambio en el proceso de fermentación o cultivo celular, que involucre lo siguiente:</b>				
b.	Un cambio con potencial moderado de impacto en la calidad del fármaco/biofármaco o producto terminado (p.e., extensión de la edad celular <i>in vitro</i> más allá de los parámetros validados).	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-7). Cambios en el proceso de purificación, que involucre lo siguiente:</b>				
b.	Cambio con potencial moderado de impacto en la calidad del fármaco/biofármaco o producto terminado (p.e., un cambio en el método químico de separación, tal como CLAR de intercambio iónico a CLAR de fase inversa).	N/A	N/A	N/A





Nombre de la modificación		E	I	IPP
<b>(WHO-B-10). Adición de un nuevo paso de espera o cambio en los parámetros de una etapa de espera aprobada.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-15). Cambio en las pruebas en proceso y/o criterios de aceptación aplicados durante la fabricación del fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>				
a.	Reducción de los límites en proceso aprobados.	N/A	N/A	N/A
b.	Adición de nuevas pruebas y límites en proceso.	N/A	N/A	N/A
c.	Eliminación de las pruebas en proceso no significativas.	N/A	N/A	N/A
d.	Ampliación de los límites de las pruebas en proceso aprobados.	N/A	N/A	N/A
e.	Eliminación de prueba(s) en proceso que pueden tener un efecto significativo en la calidad del fármaco.	N/A	N/A	N/A
f.	Adición o sustitución de una prueba en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-16). Cambio del sitio donde se efectúan las pruebas de los controles en proceso.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>8.3.1.2. Control del fármaco/biofármaco.</b>				
<b>(WHO-B-18). Cambios que afectan las pruebas de control de calidad (liberación y estabilidad) del fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>				
a.	Transferencia de las actividades de pruebas de control de calidad para un ensayo no farmacopéico a una nueva empresa no aprobada en la autorización o licencia de comercialización actual, o a un sitio diferente dentro de la misma empresa.	N/A	N/A	N/A
b.	Transferencia de las actividades de pruebas de control de calidad para un ensayo farmacopéico a una nueva empresa no aprobada en la autorización o licencia de comercialización actual.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-19). Cambio en la monografía (esto es, las especificaciones) empleadas para liberar el fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>				
a.	Cambio de una monografía farmacopeica a una monografía interna.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-21). Cambios en la estrategia de control del fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>				
b.	Adición de un nuevo atributo crítico de calidad en la estrategia de control.	N/A	N/A	N/A
c.	Eliminación de un atributo crítico de calidad de la estrategia de control.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-22). Cambio en la especificación/método analítico empleado para liberar el fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>				
a.	Eliminación de una prueba.	N/A	N/A	N/A
b.	Adición de una prueba.	N/A	N/A	N/A
c.	Sustitución de un método analítico.	N/A	N/A	N/A
d.	Cambios a un método analítico aprobado.	N/A	N/A	N/A
e.	Cambio de un método analítico interno a un método analítico farmacopéico/compañía reconocida.	N/A	N/A	N/A
f.	Ampliación de un criterio de aceptación aprobado.	N/A	N/A	N/A
g.	Reducción de un criterio de aceptación aprobado.	N/A	N/A	N/A
<b>8.3.1.3. Estándares o Materiales de Referencia.</b>				
<b>(WHO-B-23). Sustitución de un estándar de referencia primario.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-24). Cambio del estándar de referencia de farmacopéico o internacional a un estándar de referencia interno (no relacionado con el estándar internacional).</b>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-25). Cambio de un estándar de referencia interno (no relacionado con el estándar de referencia internacional) a un estándar de referencia farmacopéico o internacional.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-26). 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>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-27). Cambio del protocolo de calificación del estándar de referencia.</b>		N/A	N/A	N/A



Nombre de la modificación	E	I	IPP
<b>(WHO-B-28). Ampliación de la vida útil del estándar de referencia o período de reanálisis.</b>	N/A	N/A	N/A
<b>8.2.1.4. Sistema contenedor-cierre.</b>			
<b>(WHO-B-30). Cambio del fabricante del envase primario en el sistema contenedor-cierre del fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>			
a. Sustitución o adición de un fabricante.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-31). Cambio en las especificaciones/métodos analíticos del envase primario en el sistema contenedor-cierre del fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>			
b. Adición de una prueba.	N/A	N/A	N/A
c. Sustitución de un método analítico.	N/A	N/A	N/A
d. Cambios menores a un método analítico.	N/A	N/A	N/A
e. Ampliación de un criterio de aceptación.	N/A	N/A	N/A
<b>8.3.1.5. Estabilidad.</b>			
<b>(WHO-B-33). Cambio en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación del fármaco, que involucre lo siguiente:</b>			
a. Cambio significativo del 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.	N/A	N/A	N/A
b. Adición de la(s) prueba(s) en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.	N/A	N/A	N/A
c. Eliminación de un tiempo de análisis del protocolo de estabilidad post-aprobación dentro de la vida útil aprobada.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-34). Cambio en las condiciones de almacenamiento para el fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>			
b. Adición de una leyenda de advertencia.	N/A	N/A	N/A
c. Eliminación de una leyenda de advertencia.	N/A	N/A	N/A
<b>8.3.2. Modificaciones al producto terminado.</b>			
<b>8.3.2.2. Fabricación.</b>			
<b>(WHO-B-38). Cambios en las instalaciones del sitio de fabricación/fabricante del producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>			
b. Conversión de una instalación de fabricación de productos farmacéuticos de un solo producto a una instalación de múltiples productos.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-39). Cambios en el proceso de fabricación de producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>			
e. Cambio de un equipo en contacto con el producto, de dedicado a compartido (p.e., tanque de formulación, carcasa del filtro, línea y cabezal de llenado, liofilizador).	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-40). Cambio en los controles (pruebas en proceso y/o criterios de aceptación) aplicados durante el proceso de fabricación o en productos intermedios, que involucre lo siguiente:</b>			
a. Reducción de los límites en proceso aprobados.	N/A	N/A	N/A
b. Adición de nuevas pruebas en proceso y límites.	N/A	N/A	N/A
c. Eliminación de una prueba en proceso no significativa.	N/A	N/A	N/A
d. Ampliación de límites aprobados de las pruebas en proceso.	N/A	N/A	N/A
e. Eliminación de una prueba en el proceso que tenga un efecto significativo en la calidad general de producto terminado.	N/A	N/A	N/A
f. Adición o cambio de una prueba en el proceso como resultado de un problema de seguridad o de calidad.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-42). Cambios en la especificación/método analítico utilizado para liberar excipientes, que involucre lo siguiente:</b>			
b. Adición de una prueba.	N/A	N/A	N/A
c. Sustitución de un método analítico.	N/A	N/A	N/A
d. Cambios menores en un método analítico aprobado.	N/A	N/A	N/A



Nombre de la modificación		E	I	IPP
	e. Cambio de un método analítico interno por un método analítico farmacopéico.	N/A	N/A	N/A
	f. Ampliación de un criterio de aceptación aprobado.	N/A	N/A	N/A
	g. Reducción de un criterio de aceptación aprobado.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-43). Cambios en el estándar/monografía (esto es, especificaciones) requeridos para el excipiente.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-50). Cambio en el sitio donde se efectúan las pruebas de control de calidad de los excipientes.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>8.3.2.3. Control de producto terminado.</b>				
<b>(WHO-B-51). Cambios que afectan las pruebas de control de calidad de producto terminado (liberación y estabilidad), que involucre lo siguiente:</b>				
	a. Transferencia de las actividades de pruebas de control de calidad para un ensayo no farmacopéico (interno) a una nueva empresa no aprobada en la autorización actual o a un sitio diferente dentro de la misma empresa.	N/A	N/A	N/A
	b. Transferencia de las actividades de pruebas de control de calidad para un ensayo farmacopéico a una nueva empresa no aprobada en la autorización actual.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-52). Cambio en la monografía (esto es, especificaciones) declaradas para el producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>				
	a. Un cambio de una monografía farmacopeica a una monografía interna.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-54). Cambios en la estrategia de control para el producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>				
	b. Adición de un nuevo atributo crítico de calidad en la estrategia de control.	N/A	N/A	N/A
	c. Eliminación de un atributo crítico de calidad de la estrategia de control.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-55). Cambio en las especificaciones/métodos analíticos empleados para liberar el producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>				
	a. Eliminación de una prueba analítica y/o criterio de aceptación.	N/A	N/A	N/A
	b. Adición de una prueba.	N/A	N/A	N/A
	c. Sustitución de un método analítico.	N/A	N/A	N/A
	d. Cambios a un método de análisis aprobado.	N/A	N/A	N/A
	e. Cambio de un método de análisis interno a un método de análisis farmacopéico.	N/A	N/A	N/A
	f. Ampliación de un criterio de aceptación aprobado.	N/A	N/A	N/A
	g. Reducción de un criterio de aceptación aprobado.	N/A	N/A	N/A
<b>8.3.2.4. Estándares de Referencia.</b>				
<b>(WHO-B-56). Sustitución de un estándar de referencia primario.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-57). Cambio en el estándar de referencia farmacopéico o internacional a uno interno (sin ninguna relación con el estándar internacional).</b>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-58). Cambio en el estándar de referencia interno (sin ninguna relación con el estándar internacional) a un estándar farmacopéico o internacional.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-59). Calificación de un nuevo lote 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>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-60). Cambio del protocolo de calificación del estándar de referencia.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-61). Ampliación de la vida útil del estándar de referencia.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>8.3.2.5. Sistema contenedor-cierre.</b>				
<b>(WHO-B-62). Cambio en el sistema contenedor-cierre primario (p.e., nuevo recubrimiento, adhesivo, tapón, tipo de vidrio).</b>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-63). 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>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-64). Eliminación de un sistema contenedor-cierre.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-65). Cambio del fabricante del envase primario, que involucre lo siguiente:</b>				
	a. Cambio o adición de un fabricante.	N/A	N/A	N/A

Nombre de la modificación	E	I	IPP
<b>(WHO-B-66). Cambio en las especificaciones utilizadas para liberar un componente del envase primario o un componente funcional del envase secundario, que involucre lo siguiente:</b>			
e. Ampliación de un criterio de aceptación.	N/A	N/A	N/A
<b>8.3.2.6. Estabilidad.</b>			
<b>(WHO-B-68). Cambio en el protocolo de estabilidad del producto terminado posterior a la aprobación, que involucre lo siguiente:</b>			
a. Cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación, tal como eliminación de una prueba, reemplazo de un método analítico o cambio en la temperatura de almacenamiento.	N/A	N/A	N/A
c. Eliminación de tiempo(s) de muestreo en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación dentro del tiempo de vida útil aprobado.	N/A	N/A	N/A
<b>8.3.2.7. Productos biológicos derivados de sangre o plasma.</b>			
<b>70. Cambio en el Expediente Maestro de Plasma, que involucre lo siguiente:</b>			
b. Cambio de la preparación del pool/mezcla del plasma (p.e., método de fabricación, tamaño del pool/mezcla, almacenamiento de las muestras del pool/mezcla).	N/A	N/A	N/A
d. Eliminación del país de origen del plasma.	X*	X*	N/A
<b>71. Cambio en los productos intermedios durante el fraccionamiento del plasma.</b>			
b. Aumento de la vida útil de la columna.	N/A	N/A	N/A
c. Introducción de controles internos más estrictos en el proceso de fraccionamiento del plasma.	N/A	N/A	N/A
d. Vida útil para el almacenamiento de productos intermedios.	N/A	N/A	N/A
<p><b>E:</b> Etiquetas    <b>I:</b> Instructivo    <b>IPP:</b> Información para prescribir  <b>X*</b> Conforme al numeral 5.7.6.6 de la NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.</p>			

### 7.2.3. Vacunas

Nombre de la modificación	E	I	IPP
<b>8.4.2. Modificaciones al antígeno.</b>			
<b>8.4.2.1. Fabricación.</b>			
<b>(WHO-V-3). Cambio en el proceso de fermentación del antígeno, propagación viral o propagación celular, que involucre lo siguiente:</b>			
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).	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-9). Cambios en los bancos celulares, que involucre lo siguiente:</b>			
c. Cambio en el sitio de almacenamiento del banco celular.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-10). Cambios en el lote semilla, que involucre lo siguiente:</b>			
d. Cambio del sitio de almacenamiento del lote semilla.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-11). Cambio del sitio de prueba de los bancos celulares/lotes semilla.</b>	N/A	N/A	N/A
<b>8.4.2.2. Control del antígeno.</b>			
<b>(WHO-V-17). Cambios que afectan las pruebas de control de calidad (CC) de liberación y estabilidad del antígeno, que involucre lo siguiente:</b>			
a. Transferencia de pruebas de CC de métodos no farmacopéicos a otro sitio.	N/A	N/A	N/A
b. Transferencia de pruebas de CC de métodos farmacopéicos a otro sitio.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-18). Cambio en la especificación empleada para liberar el antígeno, que involucre lo siguiente:</b>			





Nombre de la modificación		E	I	IPP
	a. Eliminación de una prueba.	N/A	N/A	N/A
	h. Reducción de un criterio de aceptación.	N/A	N/A	N/A
<b>8.4.2.4. Estándares o Materiales de Referencia.</b>				
<b>(WHO-V-19). Calificación de un nuevo estándar de referencia frente a un nuevo estándar primario internacional.</b>				
		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-20). Cambio en el estándar de referencia interno (sin relación con un estándar internacional) a un estándar farmacopéico o internacional.</b>				
		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-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>				
		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-22). Cambio del protocolo de calificación del estándar de referencia.</b>				
		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-23). Ampliación de la vida útil del estándar de referencia.</b>				
		N/A	N/A	N/A
<b>8.4.2.4. Sistema contenedor-cierre.</b>				
<b>(WHO-V-25). Cambio en las especificaciones del envase primario en el sistema contenedor-cierre del antígeno, que involucre lo siguiente:</b>				
	b. Adición de una prueba.	N/A	N/A	N/A
	c. Sustitución de un método analítico.	N/A	N/A	N/A
	d. Cambios menores a un método analítico.	N/A	N/A	N/A
	e. Ampliación de un criterio de aceptación.	N/A	N/A	N/A
<b>8.4.2.5. Estabilidad.</b>				
<b>(WHO-V-27). Cambio en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación del antígeno, que involucre lo siguiente:</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.	N/A	N/A	N/A
	b. Adición de un tiempo de análisis en el protocolo de estabilidad post-aprobación.	N/A	N/A	N/A
	c. Adición de prueba(s) en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.	N/A	N/A	N/A
	d. Eliminación de un tiempo de análisis en el protocolo de estabilidad post aprobación más allá de la vida útil aprobada.	N/A	N/A	N/A
	e. Eliminación de un tiempo de análisis del protocolo de estabilidad post-aprobación dentro de la vida útil aprobada.	N/A	N/A	N/A
<b>8.4.3. Modificaciones al producto terminado.</b>				
<b>8.4.3.3. Fabricación.</b>				
<b>(WHO-V-35). Cambio en los controles (pruebas en proceso y/o criterios de aceptación) aplicados durante el proceso de fabricación o en productos intermedios, que involucre lo siguiente:</b>				
	a. Reducción de límites en el proceso.	N/A	N/A	N/A
	b. Adición de nuevas pruebas en proceso y límites.	N/A	N/A	N/A
	c. Eliminación de una prueba no significativa en el proceso.	N/A	N/A	N/A
	f. Adición o cambio de una prueba en el proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-36). Cambio en el sitio donde se llevan a cabo las pruebas de control en proceso.</b>				
		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-37). Cambios en las especificaciones utilizadas para liberar excipientes, que involucre lo siguiente:</b>				
	b. Adición de una prueba.	N/A	N/A	N/A
	c. Sustitución de un método analítico.	N/A	N/A	N/A
	d. Cambios menores a un método analítico aprobado.	N/A	N/A	N/A
	e. Cambio de un método analítico interno por un método analítico farmacopéico.	N/A	N/A	N/A
	f. Ampliación de un criterio de aceptación.	N/A	N/A	N/A
	g. Reducción de un criterio de aceptación.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-44). Cambio en el sitio donde se efectúan las pruebas de control de calidad (CC)</b>				
		N/A	N/A	N/A



Nombre de la modificación	E	I	IPP
<b>de los excipientes.</b>			
<b>8.4.3.4. Control de producto terminado.</b>			
<b>(WHO-V-45). Cambios que afectan las pruebas de control de calidad (CC) de producto terminado (liberación y estabilidad), que involucre lo siguiente:</b>			
a. Transferencia de las actividades de pruebas de CC para un ensayo no farmacopéico a una nueva empresa no aprobada en la autorización o licencia de comercialización actual, o a un sitio diferente dentro de la misma empresa.	N/A	N/A	N/A
b. Transferencia de las actividades de pruebas de CC para un ensayo farmacopéico a una nueva empresa no aprobada en la autorización o licencia de comercialización actual.	N/A	N/A	N/A
<b>8.4.3.5. Estándares o Materiales de Referencia.</b>			
<b>(WHO-V-47). Calificación de un nuevo estándar de referencia frente a un nuevo estándar primario internacional.</b>	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-48). Cambio en el estándar de referencia de uso interno (sin relación con un estándar internacional) a un estándar farmacopéico o internacional.</b>	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-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>	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-50). Cambio del protocolo de calificación del estándar de referencia.</b>	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-51). Ampliación de la vida útil del estándar de referencia.</b>	N/A	N/A	N/A
<b>8.4.3.6. Sistema contenedor- cierre.</b>			
<b>(WHO-V-52). Cambio en el envase primario (p.e., nuevo recubrimiento, adhesivo, tapón, tipo de vidrio).</b>	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-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>	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-54). Eliminación de un sistema contenedor cierre.</b>	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-55). Cambio de fabricante de los componentes del envase primario, que involucre lo siguiente:</b>			
a. Cambio o adición de un fabricante.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-56). Cambio en las especificaciones usadas para liberar un componente del envase primario o un componente funcional del envase secundario, que involucre lo siguiente:</b>			
e. Ampliación de un criterio de aceptación.	N/A	N/A	N/A
<b>8.4.3.7. Estabilidad.</b>			
<b>(WHO-V-58). Cambio en el protocolo de estabilidad del producto terminado posterior a la aprobación, que involucre lo siguiente:</b>			
a. Cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación, tal como eliminación de una prueba, reemplazo de un método analítico, o cambio en la temperatura de almacenamiento.	N/A	N/A	N/A
d. Eliminación de tiempo(s) de muestreo en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación más allá del tiempo de vida útil aprobado.	N/A	N/A	N/A
e. Eliminación de tiempo(s) de muestreo en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación dentro del tiempo de vida útil aprobado.	N/A	N/A	N/A
<b>E: Etiquetas    I: Instructivo    IPP: Información para prescribir</b>			





### 7.3. Modificaciones mayores.

HOMOClave DE INGRESO: COFEPRIS-2022-022-013-A

#### 7.3.1. General.

Nombre de la modificación	E	I	IPP
<b>8.1.4. Cambio de la Denominación Distintiva del medicamento.</b>			
a. Modificación por cambio de la Denominación Distintiva.	X	X	X
<b>8.1.7. Cambio, adición o eliminación del licenciataria y/o acondicionador secundario y/o almacén y/o distribuidor del medicamento.</b>			
b. Cambio, adición o eliminación del licenciataria y/o acondicionador secundario y/o almacén y/o distribuidor, de medicamentos que requieran condiciones de red o cadena de frío para su almacenamiento y distribución.	X	X*	N/A
<b>8.1.9. Cambio o actualización en la denominación común internacional (DCI) del nombre genérico o nombre propio o común de los medicamentos.</b>			
(WHO-V-1) a. Cambio o actualización en la denominación común internacional (DCI) del nombre genérico o nombre propio o común del medicamento.	X	X	X
<b>8.1.10. Cambios menores en el diseño de la información de los anexos del medicamento o corrección de errores tipográficos y/o ortográficos, sin cambiar el contenido.</b>			
a. Cambios menores en el diseño de la información de los anexos del medicamento o corrección de errores tipográficos y/o ortográficos, sin cambiar el contenido.	X	X	X

E: Etiquetas    I: Instructivo    IPP: Información para prescribir  
\* Si aplica.  
\*\*Únicamente en el rubro del Nombre de la razón social y domicilio (si aplica) para el Representante legal.

#### 7.3.2. Medicamentos Biotecnológicos y Biológicos.

Nombre de la modificación	E	I	IPP
<b>8.3.1. Modificaciones al fármaco/biofármaco.</b>			
<b>8.3.1.1. Fabricación.</b>			
<b>(WHO-B-1). Cambio en las instalaciones de fabricación del fármaco/biofármaco:</b>			
a. Sustitución o adición de un sitio de fabricación para el fármaco/biofármaco, granel o cualquier producto intermedio del fármaco/biofármaco.	X*	N/A	N/A
<b>(WHO-B-2). Cambios en los bancos celulares, que involucre lo siguiente:</b>			
a. Adaptación de un banco celular a un nuevo medio de cultivo.	N/A	N/A	N/A
b. Generación de un nuevo BCM.	N/A	N/A	N/A
c. Generación de un nuevo banco celular de trabajo (BCT).	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-5). Cambio en el protocolo de calificación del banco celular.</b>	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-6). Cambio al proceso de fermentación o cultivo celular:</b>			
a. Un cambio crítico con alto potencial de impacto en la calidad del fármaco/biofármaco o producto terminado (p.e., incorporación de una tecnología de biorreactor desechable).	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-7). Cambio en el proceso de purificación, que involucre lo siguiente:</b>			
a. Un cambio crítico con alto potencial de impacto en la calidad del fármaco/biofármaco 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 fármaco).	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-8). Cambio en la escala de proceso de fabricación:</b>			
a. En la etapa de propagación celular.	N/A	N/A	N/A
b. En la etapa de purificación.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-11). Cambio en el equipo utilizado en el proceso de fabricación del fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>			



Nombre de la modificación		E	I	IPP
a.	Introducción de equipo nuevo con diferentes principios de operación y diferente material de contacto.	N/A	N/A	N/A
b.	Introducción de equipo nuevo con los mismos principios de operación, pero diferente material de contacto.	N/A	N/A	N/A
c.	Introducción de equipo nuevo con diferentes principios de operación, pero el mismo material de contacto.	N/A	N/A	N/A
d.	Reemplazo del equipo en contacto con el producto por un equipo equivalente.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-12). Cambio en la especificación de los materiales, que involucre lo siguiente:</b>				
a.	Reducción de los límites aprobados en la especificación para materias primas/intermedios.	N/A	N/A	N/A
b.	Ampliación de los límites aprobados en la especificación para materias primas/intermedios.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-13). Cambio en el proveedor de materias primas de origen biológico (p.e., suero fetal bovino, insulina, tripsina).</b>				
<b>(WHO-B-14). Cambio en la fuente de materias primas de origen biológico (p.e., tripsina bovina a tripsina porcina).</b>				
<b>(WHO-B-17). Cambio en el espacio de diseño aprobado, que involucre lo siguiente:</b>				
a.	Establecimiento de un nuevo espacio de diseño.	N/A	N/A	N/A
b.	Ampliación del espacio de diseño aprobado.	N/A	N/A	N/A
<b>8.3.1.2. Control del fármaco/biofármaco.</b>				
<b>(WHO-B-21). Cambios en la estrategia de control del fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>				
a.	Cambio de pruebas de productos finales a controles previos para algunas pruebas (p.e., pruebas para la liberación en tiempo real, tecnología de procesos analíticos).	N/A	N/A	N/A
<b>8.3.1.4. Sistema contenedor-cierre.</b>				
<b>(WHO-B-29). Cambio del envase primario en el sistema contenedor-cierre para el almacenamiento y transporte del fármaco/biofármaco.</b>				
<b>8.3.1.5. Estabilidad.</b>				
<b>(WHO-B-32). Cambio en la vida útil del fármaco/biofármaco o tiempo de almacenamiento de un producto intermedio, que involucre lo siguiente:</b>				
a.	Ampliación.	N/A	N/A	N/A
b.	Reducción.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-34). Cambio en las condiciones de almacenamiento para el fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>				
a.	Adición o cambio de las condiciones de almacenamiento para el fármaco/biofármaco (p.e., ampliación o reducción de la condición de temperatura).	N/A	N/A	N/A
<b>8.3.2. Modificación al producto terminado.</b>				
<b>(WHO-B-35). Cambio en la descripción o composición del producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>				
a.	Cambio en el volumen de llenado (p.e., misma concentración, diferente volumen).	X	X	X
b.	Cambio en la concentración de fármaco (p.e., 20 U/mL vs 10 U/mL).	X	X	X
c.	Adición de una nueva presentación (p.e., adición de una nueva jeringa prellenada donde la presentación aprobada es un frasco ampula en una presentación líquida).	X	X	X
<b>8.3.2.1. Descripción y composición del medicamento: cambio en un diluyente.</b>				
<b>(WHO-B-36). Cambio en el diluyente, que involucre lo siguiente:</b>				
a.	Cambio en el proceso de fabricación.	N/A	N/A	N/A
b.	Cambio o adición del origen de un diluyente.	X	X	X
c.	Cambio de sitio para fabricar el diluyente (misma compañía).	N/A	N/A	N/A
d.	Adición de una línea de llenado de diluyente.	N/A	N/A	N/A
e.	Eliminación de un diluyente.	X	X	X
<b>8.3.2.2. Fabricación.</b>				



Nombre de la modificación	E	I	IPP
<b>(WHO-B-37). Cambio en el espacio de diseño aprobado, que involucre lo siguiente:</b>			
a. Establecimiento de un nuevo espacio de diseño.	N/A	N/A	N/A
b. Ampliación del espacio de diseño aprobado.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-38). Cambios en las instalaciones del sitio de fabricación/fabricante del producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>			
a. Cambio o adición de un sitio de fabricación para producto terminado (incluyendo formulación/llenado y acondicionamiento primario).	X	N/A	N/A
c. Reemplazo o adición de una instalación de acondicionamiento secundario, incluido el acondicionamiento secundario funcional (es decir, montaje).	X	N/A	N/A
<b>(WHO-B-39). Cambios en el proceso de fabricación de producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>			
a. Escalamiento del proceso de fabricación en la etapa de formulación/llenado.	N/A	N/A	N/A
b. Adición o cambio de equipo (p.e. tanque de formulación, portafiltros, línea y cabezal de llenado y liofilizador).	N/A	N/A	N/A
c. Adición de un tamaño de lote limitado por la escala aprobada o disminución del tamaño de lote.	N/A	N/A	N/A
d. Adición de una nueva etapa de fabricación (p. e. filtración)	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-44). Cambio en la fuente de un excipiente de origen vegetal o sintético a uno de origen humano o animal, que pueda ocasionar un riesgo viral o un riesgo de transmitir agentes EEB/EET.</b>	N/A	X**	X**
<b>(WHO-B-45). Cambio en la fuente de un excipiente con riesgo de EET (p.e., animal) a una fuente vegetal o sintética.</b>	N/A	X**	X**
<b>(WHO-B-46). Cambio en la fuente de un excipiente con riesgo de EEB/EET a otra fuente con igual riesgo (p.e., diferente fuente animal, diferente país de origen).</b>	N/A	X**	X**
<b>(WHO-B-47). Cambio en la fabricación de un excipiente biológico.</b>	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-48). Cambio de fabricante de excipientes derivados de plasma (p.e., seroalbúmina humana).</b>	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-B-49). Cambio de fabricante de excipientes de origen no biológico o de origen biológico (excluyendo excipientes derivados de plasma).</b>	N/A	N/A	N/A
<b>8.3.2.3. Control de producto terminado.</b>			
<b>(WHO-B-54). Cambios en la estrategia de control para el producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>			
a. Cambio de pruebas de productos finales a controles previos para algunas pruebas (p.e., pruebas para la liberación en tiempo real, tecnología de los procesos analíticos).	N/A	N/A	N/A
<b>8.3.2.6. Estabilidad</b>			
<b>(WHO-B-67) Cambio en la vida útil para producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>			
a. Ampliación (incluye la vida útil de producto terminado, una vez abierto y para reconstitución).	X	X	X
b. Reducción (incluye la vida útil de producto terminado, una vez abierto y para reconstitución).	X	X	X
<b>(WHO-B-69). Cambio en el etiquetado de las condiciones de almacenamiento del producto terminado, diluido o vacuna reconstituida, que involucre lo siguiente:</b>			
a. Adición o cambio de las condiciones de almacenamiento de producto terminado, diluyente o producto reconstituido (p.e. ampliación o reducción de una condición de temperatura adición de o cambio a las condiciones en la red de temperatura controlada).	X	X	X
b. Adición de una leyenda precautoria (p.e., no congelar).	X	X	X
c. Eliminación de una leyenda precautoria (p.e., no congelar).			
<b>8.3.2.7. Productos biológicos derivados de sangre o plasma.</b>			
<b>70. Cambio en el Expediente Maestro de Plasma, que involucre lo siguiente:</b>			
a. Introducción de una prueba para los marcadores virales, cuando ésta tenga efectos importantes para la evaluación del riesgo viral.	N/A	N/A	N/A



Nombre de la modificación	E	I	IPP
c. Adición del país de origen del plasma.	X***	X***	N/A
<b>71. Cambio en los productos intermedios durante el fraccionamiento del plasma.</b>			
e. Cambio o adición de fabricante de producto intermedio.	N/A	N/A	N/A
<b>72. Cambio del fabricante de un material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del fármaco/biofármaco o cambio del fabricante del fármaco/biofármaco.</b>			
a. Cambio o adición de un sitio de fabricación.	N/A	N/A	N/A
b. Nuevo fabricante de material para el que se exige una evaluación de la seguridad viral o del riesgo de EET.	N/A	N/A	N/A

**E:** Etiquetas    **I:** Instructivo    **IPP:** Información para prescribir  
 \* Conforme al numeral 5.31.2 de la NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.  
 \*\* Cuando aplique.  
 \*\*\* Conforme al numeral 5.7.6.6 de la NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.

Nombre de la modificación	E	I	IPP
<b>8.5.1. Categorías de los cambios para medicamentos biotecnológicos y biológicos.</b>			
<b>8.5.1.1. Cambios de seguridad y eficacia</b>			
<b>(WHO-B-1). Cambio en la indicación terapéutica.</b>			
a. Adición de una nueva indicación terapéutica (p.e., tratamiento de una enfermedad no especificada previamente).	X*	X	X
b. Modificación de una indicación aprobada (p.e., ampliación del grupo etario o restricción de una indicación basada en estudios clínicos que demuestren falta de eficacia).	X	X	X
<b>(WHO-B-2). Cambio en la dosis recomendada y/o en el esquema de dosificación.</b>	X	X	X
<b>(WHO-B-3). Cambio en el uso en grupos específicos de riesgo (p.e., adición de información en mujeres embarazadas o pacientes inmunocomprometidos).</b>	X	X	X
<b>(WHO-B-4). Cambio para agregar información sobre la coadministración con otros medicamentos.</b>	N/A	X	X
<b>(WHO-B-8). Cambio para agregar un nuevo dispositivo de administración (p.e., la adición de una jeringa prellenada o de una pluma precargada).</b>	X	X	X
<b>(WHO-B-9). Cambio en las medidas de manejo de riesgos existentes.</b>			
a. Eliminación de una vía de administración, eliminación de una concentración existente debido a razones de seguridad.	X	X	X
b. Eliminación de una contraindicación.	X	X	X
c. Cambio de una contraindicación a una precaución.	X	X	X
<b>8.5.1.2. Cambios los anexos del medicamento.</b>			
<b>(WHO-B-1). Adición de un evento adverso que se identifica como consistente con una asociación causal con la administración del medicamento</b>	X	X	X
<b>(WHO-B-2). Cambio en la frecuencia de la ocurrencia de una determinada reacción adversa.</b>	X	X	X
<b>(WHO-B-3). Adición de una contraindicación o precaución (por ejemplo, identificación de una subpoblación específica con mayor riesgo, como personas con una afección concomitante o un grupo de edad específico).</b>	X	X	X
<b>(WHO-B-4). Refuerzo, aclaración o cambios en el texto de los anexos relacionado con las contraindicaciones, advertencias, precauciones y reacciones adversas.</b>	X	X	X
<b>(WHO-B-5). Revisión y actualización de las instrucciones de uso, incluidas las instrucciones de: dosificación, administración y preparación con la finalidad de optimizar el uso seguro del medicamento.</b>	X	X	X
<b>8.5.1.3. Cambio urgente de la información de los anexos del medicamento.</b>			





Nombre de la modificación	E	I	IPP
<b>(WHO-B-1). Cambios en los anexos que deben implementarse de manera expedita para mitigar un riesgo potencial en la población para la cual se autorizó el medicamento.</b>	X	X	X
<b>E:</b> Etiquetas <b>I:</b> Instructivo <b>IPP:</b> Información para prescribir * Cuando aplique, de conformidad con el Artículo 32 de la Ley General de Salud.			

### 7.3.3. Vacunas

Nombre de la modificación	E	I	IPP
<b>8.4.1. Actualización de cepas de la vacuna de la influenza estacional.</b>			
(WHO-V-8.2). a. Cambio de cepas del virus de la influenza estacional.	X	X	X
<b>8.4.2. Modificaciones al antígeno.</b>			
<b>8.4.2.1. Fabricación.</b>			
<b>(WHO-V-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 del antígeno.	X*	N/A	N/A
b. Cancelación de un sitio de fabricación del antígeno a granel o de un fabricante de un producto intermedio del antígeno a granel.	X*	N/A	N/A
<b>(WHO-V-3). Cambio en el proceso de fermentación del antígeno, propagación viral o propagación celular, que involucre lo siguiente:</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).	N/A	N/A	N/A
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).	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-4). Cambios en el proceso de purificación del antígeno, que involucre lo siguiente:</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).	N/A	N/A	N/A
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).	N/A	N/A	N/A
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).	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-5). Cambio en la escala de proceso de fabricación:</b>			
a. En la fermentación o propagación viral o etapa de propagación celular.	N/A	N/A	N/A
b. En la etapa de purificación.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-6). Cambios en el fabricante de materias primas de origen biológico (p.e., suero fetal bovino, seroalbúmina humana, tripsina).</b>	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-7). Cambios en la fuente de materias primas de origen biológico.</b>	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-8). Introducción de pasos de reproceso.</b>	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-9). Cambios en los bancos celulares, que involucre lo siguiente:</b>			
a. Generación de un nuevo banco celular maestro (BCM).	N/A	N/A	N/A
b. Generación de un nuevo banco celular de trabajo (BCT).	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-10). Cambios en el lote semilla, que involucre lo siguiente:</b>			
a. Generación de un nuevo lote semilla maestra (LSM).	N/A	N/A	N/A
b. Generación de un nuevo lote semilla de trabajo (LST).	N/A	N/A	N/A
c. Generación de un nuevo lote semilla de trabajo (LST) mediante la ampliación del número de pases de un WSL por arriba del nivel aprobado.	N/A	N/A	N/A



Nombre de la modificación		E	I	IPP
<b>(WHO-V-12). Cambio en el protocolo de calificación del banco celular/lote semilla.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-13). Cambio en el equipo utilizado en el proceso de fabricación del antígeno, que involucre lo siguiente:</b>				
a.	Introducción de nuevo equipo con principios de operación diferente y diferente material de contacto.	N/A	N/A	N/A
b.	Introducción de nuevo equipo con los mismos principios de operación, pero diferente material de contacto.	N/A	N/A	N/A
c.	Introducción del nuevo equipo con diferentes principios de operación, pero el mismo material de contacto.	N/A	N/A	N/A
d.	Reemplazo de equipo con equipo equivalente (incluyendo filtro).	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-14). Cambio en especificaciones de los materiales, que involucre lo siguiente:</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 semilla.	N/A	N/A	N/A
b.	Materias primas/productos intermedios: reducción de los límites de especificación aprobados para los materiales de partida/productos intermedios.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-15). Cambio en las pruebas y/o criterios de aceptación en proceso de fabricación del antígeno, que involucre lo siguiente:</b>				
a.	Reducción de los límites de las pruebas en proceso.	N/A	N/A	N/A
b.	Adición de nuevas pruebas y límites en proceso.	N/A	N/A	N/A
c.	Eliminación de las pruebas en proceso no significativas.	N/A	N/A	N/A
d.	Ampliación de los límites de las pruebas en proceso aprobados.	N/A	N/A	N/A
e.	Eliminación de prueba(s) en proceso que pueden tener un efecto significativo en la calidad del antígeno.	N/A	N/A	N/A
f.	Adición o sustitución de una prueba en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-16). Cambio del sitio donde se efectúan las pruebas de los controles en proceso.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>8.4.2.2. Control del antígeno.</b>				
<b>(WHO-V-18). Cambio en la especificación empleada para liberar el antígeno, que involucre lo siguiente:</b>				
b.	Adición de una prueba.	N/A	N/A	N/A
c.	Sustitución de un método analítico.	N/A	N/A	N/A
d.	Cambio en las especies animales/cepas, para una prueba (p.e., nuevas especies/cepas, animales de diferente edad, nuevo proveedor donde el genotipo del animal no puede ser confirmado).	N/A	N/A	N/A
e.	Cambios menores a un método analítico aprobado.	N/A	N/A	N/A
f.	Un cambio de un método analítico interno a un método analítico farmacopéico reconocido.	N/A	N/A	N/A
g.	Ampliación de un criterio de aceptación.	N/A	N/A	N/A
<b>8.4.2.4. Sistema contenedor-cierre.</b>				
<b>(WHO-V-24). Cambio en el envase primario del sistema contenedor-cierre para el almacenamiento y transporte del antígeno.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>8.4.2.5. Estabilidad.</b>				
<b>(WHO-V-26). Cambio en la vida útil del antígeno o tiempo de almacenamiento del antígeno o de un producto intermedio del antígeno, que involucre lo siguiente:</b>				
a.	Ampliación.	N/A	N/A	N/A
b.	Reducción.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-28). Cambio en las condiciones de almacenamiento para el antígeno, que involucre lo siguiente:</b>				





Nombre de la modificación		E	I	IPP
	a. Adición o cambio de las condiciones de almacenamiento para el antígeno (p.e., ampliación o reducción del criterio de temperatura).	N/A	N/A	N/A
<b>8.4.3. Modificaciones al producto terminado.</b>				
<b>(WHO-V-29). Cambio en la descripción o composición del producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>				
	a. Cambio en el volumen de llenado (p.e., misma concentración, diferente volumen).	X	X	X
	b. Adición de una nueva presentación (p.e., adición de una nueva jeringa prellenada donde la presentación aprobada es un frasco ampulla para vacuna en una presentación líquida).	X	X	X
<b>8.4.3.1 Descripción y composición del producto terminado: cambio del adyuvante.</b>				
<b>(WHO-V-30). Cambio en el adyuvante químico/sintético aprobado, que involucre lo siguiente:</b>				
	a. Cambio o adición de un fabricante de un adyuvante químico/sintético.	N/A	N/A	N/A
	b. Cambio en proceso de fabricación del adyuvante químico/sintético.	N/A	N/A	N/A
	c. Cambio en las especificaciones de un adyuvante químico/sintético (incluyendo las pruebas y/o métodos de análisis).	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-31). Cambio en el adyuvante biológico, que involucre lo siguiente:</b>				
	a. Cambio o adición de un fabricante de un adyuvante biológico.	N/A	N/A	N/A
	b. Cambio en el proceso de fabricación del adyuvante biológico.	N/A	N/A	N/A
	c. Cambio en las especificaciones de un adyuvante biológico (incluyendo las pruebas y/o métodos analíticos).	N/A	N/A	N/A
<b>8.4.3.2. Descripción y composición del producto terminado: cambio de un diluyente.</b>				
<b>(WHO-V-32). Cambio en el diluyente, que involucre lo siguiente:</b>				
	a. Cambio en el proceso de fabricación.	N/A	N/A	N/A
	b. Cambio o adición del origen de un diluyente.	X	X	X
	c. Cambio de sitio para fabricar el diluyente (misma compañía).	X	N/A	N/A
	d. Adición de una línea de llenado de diluyente.	N/A	N/A	N/A
	e. Adición de un diluyente en una línea de llenado aprobada.	N/A	N/A	N/A
	f. Eliminación de un diluyente.	X	X	X
	g. Cambio o adición de un fabricante del diluyente.	X	N/A	N/A
	h. Eliminación de un fabricante del diluyente.	X	N/A	N/A
<b>8.4.3.3. Fabricación.</b>				
<b>(WHO-V-33). Cambios en las instalaciones del sitio de fabricación/fabricante del producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>				
	a. Cambio o adición de un sitio de fabricación para producto terminado incluyendo formulación, llenado y acondicionamiento primario.	X	N/A	N/A
	b. Cambio o adición de un sitio de acondicionamiento secundario, etiquetado, almacenamiento o distribución.	X	N/A	N/A
<b>(WHO-V-34). Cambios en el proceso de fabricación de producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>				
	a. Aumento del tamaño de lote del proceso de fabricación en la etapa de formulación/llenado	N/A	N/A	N/A
	b. Adición o cambio de equipo (p.e. tanque de formulación, portafiltros, línea de llenado y liofilizador), (véase Modificación No. 13, Cambio en el equipo utilizado en el proceso de fabricación de antígenos).	N/A	N/A	N/A
	c. Adición de un tamaño de lote limitado por la escala aprobada o disminución del tamaño de lote	N/A	N/A	N/A



Nombre de la modificación		E	I	IPP
	d. Adición de una nueva etapa de fabricación (p. e. filtración)	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-35). Cambio en los controles (pruebas en proceso y/o criterios de aceptación) aplicados durante el proceso de fabricación o en productos intermedios, que involucre lo siguiente:</b>				
	d. La ampliación de límites aprobados en proceso.	N/A	N/A	N/A
	e. Eliminación de una prueba en el proceso que tenga un efecto significativo en la calidad global de producto terminado.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-37). Cambios en las especificaciones utilizadas para liberar excipientes, que involucre lo siguiente:</b>				
	h. Eliminación de una prueba para excipientes nuevos.	N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-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>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-39). Cambio en la fuente de un excipiente con riesgo de EET (p.e., animal) a una fuente vegetal o sintética.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-40). Cambio en la fuente de un excipiente con riesgo de EEB/EET a otra fuente con igual riesgo.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-41). Cambio en la fabricación de un excipiente biológico.</b>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-42). Cambio de fabricante de excipientes derivados de plasma (p.e., seroalbúmina humana).</b>		N/A	N/A	N/A
<b>(WHO-V-43). Cambio de fabricante de excipientes de origen no biológico o de origen biológico (excluyendo excipientes derivados de plasma).</b>		N/A	N/A	N/A
<b>8.4.3.4. Control de producto terminado.</b>				
<b>(WHO-V-46). Cambio en las especificaciones para liberar el producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>				
	a. Eliminación de una prueba.	N/A	N/A	N/A
	b. Adición de una prueba.	N/A	N/A	N/A
	c. Cambio en las especies animales/cepas, para una prueba (p.e. nuevas especies/cepas, animales de diferente edad y/o nuevo proveedor donde el genotipo del animal no puede ser confirmado).	N/A	N/A	N/A
	d. Cambio de un método analítico.	N/A	N/A	N/A
	e. Cambios menores a un método de análisis aprobado.	N/A	N/A	N/A
	f. Cambio de un método de análisis interno a un método de análisis farmacopéico.	N/A	N/A	N/A
	g. Ampliación de un criterio de aceptación.	N/A	N/A	N/A
	h. Reducción de un criterio de aceptación.	N/A	N/A	N/A
<b>8.4.3.7. Estabilidad.</b>				
<b>(WHO-V-57). Cambio en la vida útil para producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>				
	a. Ampliación (incluye la vida útil de producto terminado, una vez abierto y para reconstitución)	X	X	X
	b. Reducción (incluye la vida útil de producto terminado, una vez abierto y para reconstitución)	X	X	X
<b>(WHO-V-59). Cambio en el etiquetado de las condiciones de almacenamiento del producto terminado, diluido o vacuna reconstituida, que involucre lo siguiente:</b>				
	a. Adición o cambio de las condiciones de almacenamiento de producto terminado, diluyente o vacuna reconstituida	X	X	X
	b. Adición de una leyenda precautoria (p.e., no congelar)	X	X	X
	c. Eliminación de una leyenda precautoria (p.e., no congelar)	X	X	X
<b>E:</b> Etiquetas <b>I:</b> Instructivo <b>IPP:</b> Información para prescribir * Conforme al numeral 5.7.6.6 de la NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.				



Nombre de la modificación	E	I	IPP
<b>8.5.2. Cambios de seguridad y eficacia.</b>			
<b>(WHO-V-1). Cambio de la indicación terapéutica:</b>			
a. Adición de una nueva indicación terapéutica (p. e., prevención de una enfermedad no especificada previamente).	X*	X	X
b. Modificación de una indicación aprobada. (p. e., ampliación del grupo etario).	X	X	X
<b>(WHO-V-2). Cambio en la dosis recomendada y/o esquema de dosificación:</b>			
a. Adición de un nuevo esquema de vacunación (p.e., adición de esquemas de vacunación acelerados).	X**	X	X
b. Adición al esquema de vacunación existente (p.e., adición de una dosis de refuerzo).	X**	X	X
c. Modificación del esquema de vacunación existente (p.e., cambio del intervalo de tiempo recomendado para las vacunas de refuerzo).	X**	X	X
<b>(WHO-V-3). Cambio en la información sobre excreción viral y transmisión.</b>	X**	X	X
<b>(WHO-V-4). Inclusión de información para la administración concomitante con otras vacunas o medicamentos.</b>	N/A	X	X
<b>(WHO-V-5). Cambios relacionados al manejo de riesgos/seguridad:</b>			
a. Inclusión de información en el uso en mujeres embarazadas o pacientes inmunocomprometidos.	X**	X	X
b. Eliminación de una contraindicación	X**	X	X
c. Eliminación de una vía de administración existente y/o concentración y/o forma farmacéutica debido a razones de seguridad.	X**	X	X
d. 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).	X**	X	X
e. Incorporación de una reacción adversa no identificada previamente por estar causalmente relacionada con el uso de la vacuna.	X**	X	X
f. Cambio en la frecuencia de la ocurrencia de una reacción adversa dada.	X**	X	X
g. Refuerzo o aclaración del texto relacionado con contraindicaciones, advertencias, precauciones y reacciones adversas	X**	X	X
h. Revisión/actualización de las instrucciones de uso, incluidas las instrucciones de: dosificación, administración y la preparación para la administración con la finalidad de optimizar el uso seguro de la vacuna.	X**	X	X
<b>(WHO-V-6) Ampliación del texto de la Información para Prescribir en su versión amplia y reducida no contempladas en los numerales anteriores.</b>	X**	X	X
<p><b>E:</b> Etiquetas      <b>I:</b> Instructivo      <b>IPP:</b> Información para prescribir  * Cuando aplique, de conformidad con el Artículo 32 de la Ley General de Salud.  ** Según corresponda.</p>			

## 8. Modificaciones a las condiciones de registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, biológicos y vacunas.

A continuación, se describe de manera detallada las modificaciones de tipo administrativo, de calidad y de seguridad y eficacia para medicamentos biotecnológicos, biológicos y vacunas, asimismo se indica la homoclave, las consideraciones y la documentación de soporte.

### 8.1. Modificaciones administrativas

#### 8.1.1. Cambio o actualización de la Unidad de Farmacovigilancia.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	a. Cambio o actualización de la Unidad de Farmacovigilancia.	11.1, 16.5
<b>Consideraciones</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Esta modificación aplica para Titulares del registro sanitario en el extranjero.</li> <li>La razón social y domicilio de la Unidad de Farmacovigilancia no se refleja en los anexos.</li> <li>En los proyectos de etiqueta, instructivo(s) e información para prescribir, podrán realizarse modificaciones o correcciones tipográficas, ortográficas y manuscritas referentes al correo de farmacovigilancia. La implementación de los cambios en los anexos deberá ser congruente con las condiciones declaradas en la Constancia que emita la Secretaría.</li> </ul>		
<b>Documentación de soporte</b>		
11.1 Control de cambios en las etiquetas, instructivo e información para prescribir en su versión amplia y reducida. 16.5 Oficio de reconocimiento de la Unidad de farmacovigilancia emitido por CEMAR.		

#### 8.1.2. Actualización de la razón social o domicilio del titular del registro sanitario.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022- 022-012-A MODERADA</b>	a. Actualización de la razón social o domicilio del titular del registro sanitario (nacional o extranjero).	11.1, 12.1, 13.1 o 12.2 o 12.3, 13.2 o 14.3
<b>Consideraciones</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en la razón social y domicilio del titular, deberán solicitarse como Cesión de derechos del registro sanitario (COFEPRIS-10-001).</li> <li>La licencia sanitaria, certificado o documento que acredite al titular del registro sanitario, deberá avalar una línea de fabricación de medicamentos conforme a lo señalado en el artículo 168 del Reglamento de Insumos para la Salud.</li> <li>Las licencias, certificados o documentos con líneas autorizadas tales como: pruebas de control de calidad o microbiológicas, liberación de lotes, certificación de lotes o acondicionador primario o secundario, no corresponden a líneas de fabricación de medicamentos.</li> <li>En los proyectos de etiqueta, instructivo(s) e información para prescribir, podrán realizarse modificaciones o correcciones tipográficas, ortográficas y manuscritas referentes al titular del registro sanitario. La implementación de los cambios en los anexos deberá ser congruente con las condiciones declaradas en la Constancia que emita la Secretaría.</li> </ul>		
<b>Documentación de soporte</b>		
11.1. Control de cambios en las etiquetas, instructivo e información para prescribir en su versión amplia y reducida. 12.1. Licencia sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano, emitida por COFEPRIS para el titular del registro (establecimiento nacional).		

- 13.1. Aviso de responsable sanitario para el titular del registro (establecimiento nacional).  
 12.2. Licencia, certificado o documento que acredite que el titular del registro cuenta con permiso para fabricar medicamentos (establecimiento extranjero).  
 12.3. Licencia sanitaria del fabricante del medicamento (establecimiento nacional), cuando aplique.  
 13.2. Aviso de responsable sanitario del fabricante del medicamento (establecimiento nacional), cuando aplique.  
 14.3. Certificado de buenas prácticas de fabricación o documento equivalente del fabricante del medicamento, cuando aplique.

### 8.1.3. Actualización de la razón social y/o domicilio del fabricante del fármaco, fabricante del diluyente, fabricante del medicamento y acondicionador.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Actualización de la razón social y/o del domicilio del fabricante del fármaco (nacional o extranjero).	11.1, 14.1
	b. Actualización de la razón social y/o del domicilio del fabricante que realiza los productos intermedios (nacional o extranjero).	11.1, 14.2
	c. Actualización de la razón social y/o del domicilio del fabricante del medicamento (nacional o extranjero).	11.1, 14.3
	d. Actualización de la razón social y/o del domicilio del fabricante del diluyente (nacional o extranjero).	11.1, 14.4, 5.2
	e. Actualización de la razón social y/o del domicilio del acondicionador (nacional o extranjero).	11.1, 12.4 y 13.3, 12.5 y 13.4, 14.5, 14.6 (según aplique)

#### Consideraciones

- En esta modificación, se podrán incluir las actualizaciones de los incisos a, b, c, d y e.
- Las actualizaciones del domicilio deben corresponder al establecimiento previamente autorizado, algunos ejemplos son: de "Av." por "Avenida"; de "Fracc." por "Fraccionamiento"; de "D.F." por "Ciudad de México"; de "Survey" por "Sy"; de "Strasse" por "Straße"; de "California" por "CA", etc., por lo que no deberán solicitar modificaciones que contemplen un cambio en el sitio de fabricación (*ver modificación WHO-B-35 inciso d*).
- Sin cambios en el proceso de fabricación.
- El certificado de buenas prácticas de fabricación o documento equivalente deberá avalar al fármaco, subproceso / productos intermedios, diluyente, línea de fabricación y/o acondicionamiento del medicamento, según sea el caso.
- Esta modificación no incluye la autorización de anexos (proyectos de etiqueta, instructivo e información para prescribir amplia y reducida).
- En los proyectos de etiqueta, instructivo(s) e información para prescribir, podrán realizarse modificaciones o correcciones tipográficas, ortográficas y manuscritas referentes a las actualizaciones señaladas en los incisos a, b, c, d y e. La implementación de los cambios en los anexos deberá ser congruente con las condiciones declaradas en la Constancia que emita la Secretaría.

#### Documentación de soporte

- 11.1. Control de cambios en las etiquetas.  
 14.1. Certificado de buenas prácticas de fabricación o documento equivalente del fabricante del fármaco (si aplica).  
 14.2. Certificado de buenas prácticas de fabricación o documento equivalente del fabricante que realiza los subprocesos al fármaco/productos intermedios (si aplica).  
 14.3. Certificado de buenas prácticas de fabricación o documento equivalente del fabricante del medicamento.  
 14.4. Certificado de buenas prácticas de fabricación o documento equivalente del fabricante del diluyente (si aplica).  
 5.2. Oficio de registro sanitario del diluyente correspondiente a la última autorización (si aplica).  
 12.4. Licencia sanitaria del acondicionador primario del medicamento (establecimiento nacional).  
 13.3. Aviso de responsable sanitario del acondicionador primario del medicamento (establecimiento nacional).





12.5. Licencia sanitaria del acondicionador secundario del medicamento (establecimiento nacional).  
13.4. Aviso de responsable sanitario del acondicionador secundario del medicamento (establecimiento nacional).  
14.5. Certificado de buenas prácticas de fabricación o documento equivalente del acondicionador primario.  
14.6. Certificado de buenas prácticas de fabricación o documento equivalente del acondicionador secundario (establecimiento extranjero).

#### 8.1.4. Cambio de la Denominación Distintiva del medicamento.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Cambio de la Denominación Distintiva.	11, 19
<b>Consideraciones</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>La denominación distintiva deberá dar cumplimiento a lo indicado en el artículo 225 de la Ley General de Salud, artículo 23 del Reglamento de Insumos para la Salud y artículo 9 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad.</li> <li>El listado de denominaciones deberá estar firmada por el representante legal e incluir un máximo de 15 propuestas.</li> </ul>		
<b>Documentación de soporte</b>		
11. Anexos para autorización. 11.1. Control de cambios en las etiquetas, instructivo e información para prescribir en su versión amplia y reducida (si aplica); 11.2. Proyectos de etiqueta para autorización, conforme a la NOM-072-SSA1-vigente (si aplica); 11.3. Instructivo para autorización, conforme a la NOM-072-SSA1-vigente (si aplica); 11.4. Información para prescribir en su versión amplia y reducida, para autorización (si aplica). 19. Propuestas de denominación distintiva.		

#### 8.1.5. Cambio, adición o eliminación del material de envase secundario.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Cambio, adición o eliminación del material de envase secundario.	11.1
<b>Consideraciones</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Se puede modificar el material de envase secundario, o en su caso terciario, para las presentaciones autorizadas previamente en el oficio de registro.</li> <li>Sin cambio en presentaciones, contenido del envase primario, concentraciones, material de envase primario, previamente autorizado.</li> <li>Esta modificación no deberá tener impacto en la estabilidad del producto.</li> <li>La eliminación del envase secundario no aplica para medicamentos que en su etiquetado contengan leyendas de almacenamiento relacionadas con protección a la luz, la humedad, o ambas.</li> <li>Esta modificación no incluye la autorización de anexos (proyectos de etiqueta, instructivo e información para prescribir amplia y reducida).</li> <li>En los proyectos de etiqueta, instructivo(s) e información para prescribir, podrán realizarse modificaciones o correcciones tipográficas, ortográficas y manuscritas referentes al cambio, adición o eliminación del material de envase secundario. La implementación de los cambios en los anexos deberá ser congruente con las condiciones declaradas en la Constancia que emita la Secretaría.</li> </ul>		
<b>Documentación de soporte</b>		
11.1 Control de cambios en las etiquetas, instructivo e información para prescribir en su versión amplia y reducida (si aplica).		



### 8.1.6. Cambio o actualización de razón social y/o domicilio del representante legal e importador.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Cambio o actualización de razón social y/o domicilio del representante legal e importador del medicamento.	11.1, 16.1, 16.2
	b. Cambio o actualización de razón social y/o domicilio del representante legal e importador del medicamento con inclusión y/o modificación en la razón social y/o domicilio de almacén, distribuidor, control de calidad y unidad de farmacovigilancia.	11.1, 16 (según aplique)
<b>Consideraciones</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Esta modificación aplica para Titulares del registro sanitario en el extranjero.</li> <li>Si se cambia al representante legal, deberán ratificarse los establecimientos que llevarán a cabo la importación, almacén, distribuidor, control de calidad y unidad de farmacovigilancia.</li> <li>Esta modificación no incluye la autorización de anexos (proyectos de etiqueta, instructivo(s) e información para prescribir amplia y reducida).</li> <li>En los proyectos de etiqueta, instructivo(s) e información para prescribir, podrán realizarse modificaciones o correcciones tipográficas, ortográficas y manuscritas referentes al Representante legal e Importador. La implementación de los cambios en los anexos deberá ser congruente con las condiciones declaradas en la Constancia que emita la Secretaría.</li> </ul>		
<b>Documentación de soporte</b>		
<p>11.1. Control de cambios en las etiquetas, instructivo(s) e información para prescribir en su versión amplia y reducida (si aplica).</p> <p>16. Documentación con titular del registro en el extranjero:</p> <p>16.1. Documentación que acredite al representante legal y/o importador del medicamento con domicilio en territorio nacional, emitido por el titular del registro en el extranjero.</p> <p>16.2. Documento que acredite el establecimiento que llevará a cabo la importación y distribución del medicamento, así como el representante legal.</p> <p>16.3. Licencia sanitaria con giro de fábrica de medicamentos o productos biológicos para uso humano, que sean filiales en México y/o representante legal del titular o solicitante del registro sanitario (si aplica).</p> <p>16.4. Contrato celebrado con un laboratorio de control químico, biológico, farmacéutico o de toxicología, para el estudio, experimentación de medicamentos y materias primas con licencia sanitaria auxiliar de la regulación sanitaria (Tercero Autorizado).</p> <p>16.5. Oficio de reconocimiento de la Unidad de farmacovigilancia emitido por CEMAR.</p> <p>16.6. Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del almacén del medicamento.</p> <p>16.7. Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del distribuidor del medicamento.</p> <p>16.8. Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del importador del medicamento.</p> <p>16.9. Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del representante legal.</p> <p>16.10. Aviso de responsable sanitario del almacén del medicamento.</p> <p>16.11. Aviso de responsable sanitario del distribuidor del medicamento.</p> <p>16.12. Aviso de responsable sanitario del importador del medicamento.</p> <p>16.13. Aviso de responsable sanitario del representante legal.</p>		
<b>Notas:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Los análisis de control de calidad de los medicamentos biológicos deben cumplir con lo establecido en el artículo 43 del Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables.</li> <li>Los análisis de control de calidad de los medicamentos biotecnológicos deben cumplir con lo establecido en el Artículo 138 bis del Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables.</li> </ul>		



**8.1.7. Cambio, adición o eliminación del licenciataria y/o acondicionador secundario y/o almacén y/o distribuidor del medicamento.**

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	b. Cambio, adición o eliminación del licenciataria y/o acondicionador secundario y/o almacén y/o distribuidor, de medicamentos que requieran condiciones de red o cadena de frío para su almacenamiento y distribución.	11.1, 11.2, 12.5-12.7, 13.4-13.6, 14.6, 15.3, 15.4 y 15.5 (según aplique)
<b>Consideraciones</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin cambio en la composición, forma farmacéutica, proceso de fabricación y especificación del producto terminado.</li> <li>• Sin cambio en el sistema contenedor-cierre y condiciones de almacenamiento.</li> </ul>		
<b>Documentación de soporte</b>		
11.1. Control de cambios en las etiquetas. 11.2. Proyectos de etiqueta para autorización, conforme a la NOM-072-SSA1-vigente (si aplica). 12.5. Licencia sanitaria del acondicionador secundario del medicamento (establecimiento nacional). 12.6. Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del almacén del medicamento. 12.7. Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del distribuidor del medicamento. 13.4. Aviso de responsable sanitario del acondicionador secundario del medicamento (establecimiento nacional). 13.5. Aviso de responsable sanitario del almacén del medicamento. 13.6. Aviso de responsable sanitario del distribuidor del medicamento. 14.6. Certificado de buenas prácticas de fabricación o documento equivalente del acondicionador secundario (si aplica). 15.3. Convenio o acuerdo de almacenamiento y/o distribución. 15.4. Convenio, acuerdo o documento que acredite al licenciataria del medicamento. 15.5. Contrato de comercialización notariado; en el que se indiquen las obligaciones y responsabilidades de cada uno de los titulares de los registros sanitarios de medicamentos, que integran el combo y/o convenio de calidad, así como su consentimiento por escrito.		
<b>Nota:</b> El aviso de funcionamiento del almacén no aplica para productos biológicos.		

**8.1.8. Cambio, adición o eliminación del acondicionador secundario y/o almacén y/o distribuidor del medicamento.**

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Cambio, adición o eliminación del acondicionador secundario y/o almacén y/o distribuidor, de medicamentos que no requieran condiciones de red o cadena de frío.	11.1, 11.2, 12.5-12.7, 13.4-13.6, 14.6, 15.3, 15.4 y 15.5 (según aplique)
<b>Consideraciones</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin cambio en la composición, forma farmacéutica, proceso de fabricación y especificación del producto terminado.</li> <li>• Sin cambio en el sistema contenedor-cierre y condiciones de almacenamiento.</li> </ul>		
<b>Documentación de soporte</b>		
11.1. Control de cambios en las etiquetas. 11.2. Proyectos de etiqueta para autorización, conforme a la NOM-072-SSA1-vigente (si aplica). 12.5. Licencia sanitaria del acondicionador secundario del medicamento (establecimiento nacional). 12.6. Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del almacén del medicamento.		

- 12.7. Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del distribuidor del medicamento.  
 13.4. Aviso de responsable sanitario del acondicionador secundario del medicamento (establecimiento nacional).  
 13.5. Aviso de responsable sanitario del almacén del medicamento.  
 13.6. Aviso de responsable sanitario del distribuidor del medicamento.  
 14.6. Certificado de buenas prácticas de fabricación o documento equivalente del acondicionador secundario (si aplica).  
 15.3. Convenio o acuerdo de almacenamiento y/o distribución.  
 15.4. Convenio, acuerdo o documento que acredite al licenciataria del medicamento.  
 15.5. Contrato de comercialización notariado; en el que se indiquen las obligaciones y responsabilidades de cada uno de los titulares de los registros sanitarios de medicamentos, que integran el combo y/o convenio de calidad, así como su consentimiento por escrito.

**Nota:** El aviso de funcionamiento del almacén no aplica para productos biológicos.

### 8.1.9. Cambio o actualización en la denominación común internacional (DCI) del nombre genérico o nombre propio o común de los medicamentos.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-V-1)</b> a. Cambio o actualización en la denominación común internacional (DCI) del nombre genérico o nombre propio o común del medicamento.	11, 32
<b>Consideraciones</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sin cambios en el ingrediente o principio activo y/o procesos de fabricación.</li> <li>Sin cambios en las condiciones de calidad.</li> </ul>		
<b>Documentación de soporte</b>		
11. Anexos para autorización. 11.1. Control de cambios en las etiquetas, instructivo e información para prescribir en su versión amplia y reducida (si aplica). 11.2. Proyectos de etiqueta para autorización, conforme a la NOM-072-SSA1-vigente (si aplica). 11.3. Instructivo para autorización, conforme a la NOM-072-SSA1-vigente (si aplica). 11.4. Información para prescribir en su versión amplia y reducida, para autorización (si aplica). 32. Referencias bibliográficas: por ejemplo, FEUM, Denominaciones Comunes Internacionales (DCI) para sustancias farmacéuticas de medicamentos biotecnológicos, biológicos y vacunas emitido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre otras, según corresponda		

### 8.1.10. Cambios menores en el diseño de la información de los anexos del medicamento o corrección de errores tipográficos y/o ortográficos, sin cambiar el contenido.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Cambios menores en el diseño de la información de los anexos del medicamento o corrección de errores tipográficos y/o ortográficos, sin cambiar el contenido.	11 (según aplique)
<b>Consideraciones</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sin cambios en la información de seguridad y eficacia previamente autorizada.</li> <li>No requieren datos clínicos de eficacia, seguridad o de farmacovigilancia intensiva.</li> </ul>		
<b>Documentación de soporte</b>		
11. Anexos para autorización. 11.1. Control de cambios en las etiquetas, instructivo e información para prescribir en su versión amplia y reducida (si aplica).		



- 11.2. Proyectos de etiqueta para autorización, conforme a la NOM-072-SSA1-vigente (si aplica).
- 11.3. Instructivo para autorización, conforme a la NOM-072-SSA1-vigente (si aplica).
- 11.4. Información para prescribir en su versión amplia y reducida, para autorización (si aplica).

## 8.2. Cesión de Derechos del Registro Sanitario de medicamentos

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-10-001</b>	a. Cambio del titular del registro sanitario por cesión de derechos (cedente nacional a cesionario nacional).	11, 12.1 y 13.1, 12.7, 13.6 (si aplica), 21
	b. Cambio del titular del registro sanitario por cesión de derechos (cedente nacional a cesionario extranjero).	11, 12.1, 12.2, 13.1, 14.3 (si aplica), 16, 21
	c. Cambio del titular del registro sanitario por cesión de derechos (cedente extranjero a cesionario nacional).	11, 12.1, 12.2, 13.1, 14.3 (si aplica), 21
	d. Cambio del titular del registro sanitario por cesión de derechos (cedente extranjero a cesionario extranjero).	11, 12.2, 14.3 (si aplica), 16, 21

### Consideraciones

- Notificar la cesión dentro de los 30 días hábiles contados a partir de la fecha en que se hubiere realizado, de conformidad al artículo 190 del Reglamento de Insumos para la Salud y si es el caso, indicar el escrito libre en donde se realizó tal notificación.
- Presentar la licencia, certificado o documento equivalente para el cedente y cesionario.
- Escritura pública donde conste la cesión sin condición limitativa para actuar.
- La escritura pública debe contener los poderes de las personas que llevan a cabo la cesión.
- La licencia, certificado o documento que acredite al titular del registro solicitado, deberá avalar al menos una línea de fabricación de medicamentos, conforme al artículo 168 del Reglamento de Insumos para la Salud.
- Las licencias, certificados o documentos con líneas autorizadas tales como: pruebas de control de calidad o microbiológicas, liberación de lotes, certificación de lotes o acondicionador primario o secundario, no corresponden a líneas de fabricación de medicamentos.
- No se puede ceder un medicamento que aún no cuente con registro sanitario emitido por esta Comisión.
- No se puede ceder un registro sanitario que comparta la denominación distintiva con otros registros de los cuales no se realice la cesión de derechos al mismo tiempo.
- Se puede ceder un registro sanitario que comparta la denominación distintiva con otros registros, siempre que, al mismo tiempo del ingreso de la cesión de derechos, se solicite mediante trámite independiente de modificación el cambio de denominación distintiva.
- Derivado de la cesión de derechos del registro sanitario, puede modificarse el almacén, distribuidor, importador, representante legal y unidad de farmacovigilancia, según aplique.
- Para declarar la razón social y domicilio de la Unidad de Farmacovigilancia se deberá incluir el oficio de reconocimiento emitido por CEMAR.

### Documentación de soporte

- 11. Anexos para autorización.
- 11.1. Control de cambios en las etiquetas, instructivo e información para prescribir en su versión amplia y reducida (si aplica);
- 11.2. Proyectos de etiqueta para autorización, conforme a la NOM-072-SSA1-vigente (si aplica);
- 11.3. Instructivo para autorización, conforme a la NOM-072-SSA1-vigente (si aplica);
- 11.4. Información para prescribir en su versión amplia y reducida, para autorización (si aplica).
- 12.1. Licencia sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano, emitida por COFEPRIS para el titular del registro (establecimiento nacional).
- 13.1. Aviso de responsable sanitario para el titular del registro (establecimiento nacional).
- 12.7. Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del distribuidor del medicamento.
- 13.6. Aviso de responsable sanitario del distribuidor del medicamento.
- 12.2. Licencia, certificado o documento que acredite que el titular el registro cuenta con permiso para fabricar medicamentos (establecimiento extranjero).



- 13.1. Aviso de responsable sanitario para el titular del registro (establecimiento nacional).
- 14.3 Certificado de buenas prácticas de fabricación o documento equivalente del fabricante del medicamento. (si aplica),
- 16. Documentación con titular del registro en el extranjero.
- 16.1. Documentación que acredite el representante legal e importador del medicamento con domicilio en territorio nacional, emitido por el titular del registro en el extranjero (si aplica).
- 16.2. Documento que acredite el establecimiento, que llevará a cabo la importación y distribución del medicamento, así como el representante legal.
- 16.3. Licencia sanitaria con giro de fábrica de medicamentos o productos biológicos para uso humano, que sean filiales en México y/o representante legal del titular o solicitante del registro sanitario (si aplica).
- 16.4. Con titular en el extranjero". Contrato celebrado con un laboratorio de control químico, biológico, farmacéutico o de toxicología, para el estudio, experimentación de medicamentos y materias primas con licencia sanitaria auxiliar de la regulación sanitaria (Tercero Autorizado).
- 16.5. Oficio de reconocimiento de la unidad de farmacovigilancia emitido por CEMAR
- 16.6. Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del almacén del medicamento (si aplica).
- 16.7. Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del distribuidor del medicamento.
- 16.8. Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del importador del medicamento (si aplica).
- 16.9. Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del representante legal.
- 16.10. Aviso de responsable sanitario del almacén del medicamento (si aplica).
- 16.11. Aviso de responsable sanitario del distribuidor del medicamento (si aplica).
- 16.12. Aviso de responsable sanitario del importador del medicamento.
- 16.13. Aviso de responsable sanitario del representante legal.
- 21. Original o copia certificada de la escritura pública donde conste la cesión sin condición limitativa para actuar, adjuntando, los poderes de las personas que llevan a cabo la cesión.

**Nota:**

- Los análisis de control de calidad de los medicamentos biológicos deben cumplir con lo establecido en el artículo 43 del Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables.
- Los análisis de control de calidad de los medicamentos biotecnológicos deben cumplir con lo establecido en el Artículo 138 bis del Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables.





**8.3. Modificaciones de calidad de medicamentos biotecnológicos y biológicos.**

**8.3.1. Modificaciones al fármaco/biofármaco.**

**8.3.1.1. Fabricación.**

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-1). Cambio en las instalaciones de fabricación del fármaco/biofármaco:</b> <i>Nota: A los efectos de este cambio, la fabricación se refiere a las operaciones unitarias en el proceso de fabricación del fármaco/biofármaco y no pretende referirse al control de calidad, análisis, almacenamiento o transporte.</i>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Sustitución o adición de un sitio de fabricación para el fármaco/biofármaco, granel o cualquier producto intermedio del fármaco/biofármaco.	Ninguna	1-8, 11
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	b. Conversión de un sitio de fabricación del fármaco/biofármaco, de un solo producto a múltiples productos.	1	9, 10
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	c. Eliminación de un sitio de fabricación o fabricante de un producto intermedio del fármaco/biofármaco o granel.	2, 3	Ninguno
<b>Condiciones:</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>El cambio propuesto no implica requisitos de contención adicionales.</li> <li>Debe permanecer al menos un sitio/fabricante, según lo autorizado previamente, realizando la misma función que el que se va a eliminar.</li> <li>La eliminación no se debe a deficiencias críticas en la fabricación (p.e., eventos recurrentes fuera de especificación, fallas de monitoreo ambiental, etc.).</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.</li> <li>Nombre, dirección y responsabilidades (p.e., fermentación, purificación) de la instalación propuesta.</li> <li>Informe del estudio de validación del proceso de fabricación.</li> <li>Comparabilidad del fármaco antes y después del cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas y los contaminantes, según corresponda. Es posible que se requieran estudios puente no clínicos y/o clínicos si los datos de calidad por sí solos no son suficientes para establecer la comparabilidad. El alcance y la naturaleza de los estudios no clínicos y/o clínicos deben determinarse caso por caso, teniendo en cuenta los resultados de comparabilidad de la calidad, la naturaleza y el nivel de conocimiento del producto, los datos no clínicos y clínicos relevantes existentes, y aspectos de su uso.</li> <li>Justificación para la clasificación de cualquier proceso de fabricación y/o cambios de control como moderados o menores.</li> <li>Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas de control en proceso y para la liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a la escala comercial del fármaco antes y después del cambio. No es necesario generar al mismo tiempo resultados comparativos de las pruebas antes del cambio; los resultados históricos relevantes de las pruebas son aceptables. El diseño matricial, el diseño de análisis de los extremos, el uso de lotes a menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de los datos de lotes representativos científicamente justificados, o de lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, deberá justificarse.</li> <li>Resultados de las pruebas comparativas antes y después del cambio para los atributos clave indicativos de</li> </ol>			



estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres lotes del fármaco a la escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas y/o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar los resultados de las pruebas que cubren un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. La posibilidad de datos de 3 meses en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar dentro de los 3 meses). No es necesario generar al mismo tiempo resultados comparativos de las pruebas antes del cambio; los resultados históricos relevantes de los lotes del programa de estabilidad son aceptables. Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil/tiempo de conservación total del fármaco en sus condiciones normales de almacenamiento y a informar a la COFEPRIS cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. El diseño matricial, el diseño de análisis de los extremos, el uso de lotes a menor escala y/o el uso de menos de tres lotes del fármaco para las pruebas de estabilidad, deberán justificarse.

8. Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación actualizado.
9. Información que describe los procedimientos de cambio de producto para los equipos compartidos que están en contacto con el producto y los procedimientos de separación, según corresponda. Si no hay modificaciones, el fabricante debe indicar que no se realizaron cambios en los procedimientos de cambio de producto.
10. Procedimientos de limpieza (incluidos los datos en un informe de validación resumido y el protocolo de limpieza para la introducción de nuevos productos, según corresponda) que demuestren la ausencia de contaminación cruzada o de arrastre.
11. Proyectos de etiqueta por duplicado (medicamentos biotecnológicos).

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-2). Cambios en los bancos celulares:</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>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Adaptación de un banco de células maestro (BCM) a un nuevo medio de cultivo.	Ninguna	1, 2, 5-8, 10
	b. Generación de un nuevo BCM.	1	1, 2, 5-8
	c. Generación de un nuevo banco de células de trabajo (BCT).	2-4	1, 2
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	<b>(WHO-B-3). Cambio en el sitio de fabricación del banco celular.</b>	Ninguna	1, 2, 9
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	<b>(WHO-B-4). Cambio en el sitio de análisis/almacenamiento del banco celular.</b>	5, 6	9
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-B-5). Cambio en el protocolo de calificación del banco celular.</b>	Ninguna	3, 4

**Condiciones:**

1. El nuevo BCM se genera a partir del clon original o de un BCM preaprobado y se cultiva en el mismo medio de cultivo.
2. El nuevo banco celular se genera a partir de un BCM preaprobado.
3. El nuevo banco celular se encuentra en el nivel de pase preaprobado.
4. El nuevo banco celular se libera de acuerdo con un protocolo/proceso previamente aprobado o como se describe en la licencia original.
5. No se han realizado cambios en las pruebas/criterios de aceptación utilizados para la liberación del banco celular.
6. No se han realizado cambios en las condiciones de almacenamiento utilizadas para el banco celular y las condiciones de transporte del banco celular han sido validadas. No se han realizado cambios en las



condiciones de almacenamiento utilizadas para el banco celular y se han validado las condiciones de transporte del banco de células.

**Documentación de soporte**

1. Calificación del banco celular conforme a las guías internacionales.
2. Información sobre la caracterización y pruebas del BCM/BCT y de las células del pase al final de la producción o de post-producción.
3. Justificación del cambio en el protocolo de calificación del banco celular.
4. Protocolo de calificación de banco celular actualizado.
5. Comparabilidad del fármaco/biofármaco antes y después del cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas y los contaminantes, según corresponda. En ocasiones es posible que se requieran estudios puente no clínicos y/o clínicos cuando los datos de calidad sean insuficientes para establecer la comparabilidad. El alcance y la naturaleza de los estudios no clínicos y/o clínicos deben determinarse caso por caso, teniendo en cuenta los resultados de comparabilidad de la calidad, la naturaleza y el nivel de conocimiento del producto, los datos no clínicos y clínicos relevantes existentes y los aspectos de su uso.
6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y para la liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a la escala comercial del fármaco derivado del nuevo banco celular. El diseño matricial, el diseño de análisis de los extremos, el uso de lotes a menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o aprovechamiento de los datos de lotes representativos científicamente justificados, o de lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, deberán justificarse.
7. Resultados de las pruebas comparativas antes y después del cambio para los atributos clave indicativos estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres lotes del fármaco a la escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas y/o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar los resultados de las pruebas que cubren un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. La posibilidad de datos de 3 meses en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar dentro de los 3 meses). No es necesario generar al mismo tiempo resultados comparativos de las pruebas antes del cambio; los resultados históricos relevantes de los lotes del programa de estabilidad son aceptables. Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil/tiempo de conservación total del fármaco en sus condiciones normales de almacenamiento e informar a la COFEPRIS cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. El diseño matricial, el diseño de análisis de los extremos, el uso de lotes a menor escala y/o el uso de menos de tres lotes del fármaco para las pruebas de estabilidad, deberán justificarse. Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación actualizado.
8. Evidencia de que la nueva compañía/instalación cumple con las BPF.
9. Respaldo de datos preclínicos y clínicos o cuando aplique, una solicitud de exención de estudios *in vivo* con justificación

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-6). Cambio al proceso de fermentación o cultivo celular:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Un cambio crítico con alto potencial de impacto en la calidad del fármaco/biofármaco o producto terminado (p.e., incorporación de una tecnología de biorreactor desechable).	Ninguna	1-7, 9, 11
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	b. Un cambio con potencial moderado de impacto en la calidad del fármaco/biofármaco o producto terminado (p.e., extensión de la edad celular <i>in vitro</i> más allá de los parámetros validados).	1, 3	1-6, 8, 10



<p><b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b></p>	<p>c. Un cambio no crítico con potencial mínimo de impacto en la calidad del fármaco/biofármaco o producto terminado, tales como: - un cambio en los procedimientos de recolección y/o agrupación que no afecte el método de fabricación, recobro, condiciones de almacenamiento intermedio, sensibilidad de detección de agentes adventicios o escala de producción; - duplicación de un tren de fermentación; o - adición de biorreactores similares/comparables.</p>	<p>1-5, 7-10</p>	<p>1, 2, 4, 8</p>
<p><b>(WHO-B-7). Cambio en el proceso de purificación, que involucre lo siguiente:</b></p>			
<p><b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b></p>	<p>a. Un cambio crítico con alto potencial de impacto en la calidad del fármaco/biofármaco 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 fármaco/biofármaco).</p>	<p>Ninguna</p>	<p>1, 2, 5-7, 9, 11, 12</p>
<p><b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b></p>	<p>b. Cambio con potencial moderado de impacto en la calidad del fármaco/biofármaco o producto terminado (p.e., un cambio en el método químico de separación, tal como CLAR de intercambio iónico a CLAR de fase inversa).</p>	<p>1, 3</p>	<p>1, 2, 5-7, 10-12</p>
<p><b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b></p>	<p>c. Un cambio no crítico con potencial mínimo de impacto en la calidad del fármaco/biofármaco o el producto final (p.e., adición de una etapa en la línea de filtración equivalente a la etapa de filtración aprobada).</p>	<p>1-4</p>	<p>1, 2</p>
<p><b>(WHO-B-8). Cambio en la escala de proceso de fabricación:</b></p>			
<p><b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b></p>	<p>a. En la etapa de cultivo celular.</p>	<p>3, 9-11</p>	<p>2, 3, 5-7, 9, 11</p>
	<p>b. En la etapa de purificación.</p>	<p>1, 2, 4, 6</p>	<p>2, 5-7, 9, 11</p>
<p><b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b></p>	<p><b>(WHO-B-9). Introducción de etapas de reprocesamiento.</b></p>		<p>12, 13</p>
<p><b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b></p>	<p><b>(WHO-B-10). Adición de un nuevo paso de espera o cambio en los parámetros de una etapa de espera aprobada.</b></p>		<p>5, 14</p>
<p><b>Condiciones:</b></p>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El cambio no tiene un impacto en los datos de eliminación viral ni en la naturaleza química de un agente inactivador.</li> <li>2. No hay ningún cambio en la especificación del fármaco fuera de los límites aprobados.</li> <li>3. No hay ningún cambio en el perfil de impurezas del fármaco fuera de los límites aprobados.</li> <li>4. El cambio no es necesario por eventos recurrentes que surgen durante la fabricación o por preocupaciones</li> </ol>			



de estabilidad.

5. El cambio no afecta el proceso de purificación.
6. El cambio de escala es lineal con respecto a la proporcionalidad de los parámetros de producción y a los materiales.
7. El nuevo tren de fermentación es idéntico a los trenes de fermentación aprobados.
8. No hay cambios en la edad celular in vitro aprobada.
9. No se espera que el cambio tenga un impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto final.
10. No hay cambio en la proporcionalidad de las materias primas (es decir, el cambio de escala es lineal).
11. El cambio de escala implica el uso del mismo biorreactor (es decir, no implica el uso de un biorreactor más grande).
12. La necesidad de reprocesamiento no se debe a desviaciones recurrentes del proceso validado, y se identifica la causa raíz que desencadena el reprocesamiento.
13. Se ha demostrado que los pasos de reprocesamiento propuestos no tienen ningún impacto en la calidad del producto.

**Documentación de soporte**

1. Justificación para la clasificación de los cambios como críticos, moderados o no críticos, en términos de su impacto en la calidad del fármaco.
2. Resumen y diagrama de flujo (incluidos los controles en proceso) y una breve descripción narrativa de los procesos de fabricación propuestos.
3. Si el cambio da como resultado un aumento en el número de duplicaciones o subcultivos de la población, información sobre la caracterización y las pruebas del banco celular de postproducción para el producto recombinante o del fármaco para el producto no recombinante.
4. Para fármacos/biofármacos obtenidos o fabricados completamente por fermentación o a partir de fuentes con riesgo de transmitir agentes EEB/EET (p.e., de origen rumiante), información y evidencia de que el material no posee 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 las fuentes animales, su uso y la aceptación previa).
5. Informe de la validación del proceso de fabricación.
6. Comparabilidad del fármaco/biofármaco previo y posterior del cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas y los contaminantes, según corresponda. En ocasiones es posible que se requieran estudios puente no clínicos y/o clínicos cuando los datos de calidad sean insuficientes para establecer la comparabilidad. El alcance y la naturaleza de los estudios no clínicos y/o clínicos deben determinarse caso por caso, teniendo en cuenta los resultados de comparabilidad de la calidad, la naturaleza y el nivel de conocimiento del producto, los datos no clínicos y clínicos relevantes existentes, y aspectos de su uso.
7. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y para la liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a la escala comercial del fármaco antes y después del cambio. No es necesario generar al mismo tiempo resultados comparativos de las pruebas antes del cambio; los resultados históricos relevantes de las pruebas son aceptables. El diseño matricial, el diseño de análisis de los extremos, el uso de lotes a menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de los datos de lotes representativos científicamente justificados, o de lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, deberán justificarse.
8. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y para la liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para un lote a la escala comercial del fármaco antes y después del cambio. No es necesario generar al mismo tiempo resultados comparativos de las pruebas antes del cambio; los resultados históricos relevantes de las pruebas son aceptables. Los datos de los siguientes dos lotes de producción completa deben estar disponibles a solicitud y deben ser informados por el titular del Registro sanitario si están fuera de la especificación (con la acción propuesta). El uso de un lote a menor escala deberá justificarse.
9. Resultados de las pruebas comparativas antes y después del cambio para los atributos clave indicativos estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres lotes del fármaco a la escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas y/o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar los resultados de las pruebas que cubren un mínimo





de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. La posibilidad de 3 meses y los datos de un lote en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar dentro de los 3 meses). No es necesario generar al mismo tiempo resultados comparativos de las pruebas antes del cambio; los resultados históricos relevantes de los lotes del programa de estabilidad son aceptables. Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil completa/tiempo de almacenamiento total del fármaco en sus condiciones normales de almacenamiento y a informar a la COFEPRIS cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. El diseño matricial, el diseño de análisis de los extremos, el uso de lotes a menor escala y/o el uso de menos de tres lotes del fármaco para las pruebas de estabilidad, deberán justificarse.

10. Resultados de las pruebas comparativas antes y después del cambio para los atributos clave indicativos estabilidad caracterizados por el fabricante con al menos un lote del fármaco a la escala comercial producido con los cambios propuestos en condiciones de prueba en tiempo real/temperatura real. No es necesario generar al mismo tiempo resultados comparativos de las pruebas antes del cambio; los resultados históricos relevantes de los lotes del programa de estabilidad son aceptables. También se deben proporcionar los resultados de las pruebas que cubren un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. La posibilidad de datos de 3 meses en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar dentro de los 3 meses). Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil completa/tiempo de almacenamiento total del fármaco en sus condiciones normales de almacenamiento y a informar a la COFEPRIS cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. El diseño matricial, el diseño de análisis de los extremos, el uso de lotes a menor escala y/o el uso de condiciones de degradación forzada o temperatura acelerada para las pruebas de estabilidad, deberán justificarse. pueden ser aceptables cuando esté justificado.
11. Protocolo actualizado de estabilidad posterior a la aprobación.
12. Información de la evaluación del riesgo con respecto a la posible contaminación con agentes adventicios (por ejemplo, el impacto en los estudios de eliminación viral y el riesgo de EEB/EET).
13. Datos que describen la causa raíz que desencadena el reprocesamiento, así como datos de validación (p.e., tiempos de espera prolongados, resistencia a estrés mecánico adicional) para ayudar a evitar que el reprocesamiento tenga un impacto en el fármaco/biofármaco.
14. Demostración de que el paso de espera nuevo o revisado no tiene un impacto negativo en la calidad del fármaco/biofármaco (se deben proporcionar datos de un lote de fármaco/biofármaco representativo a escala comercial o justificar científicamente).

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-11). Cambio en el equipo utilizado en el proceso de fabricación del fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b> <b>Nota:</b> La nueva tecnología de biorreactor (p.e., un cambio de biorreactor de acero inoxidable a biorreactor desechable) está excluida de esta tabla y debe clasificarse de acuerdo con la modificación número WHO-B-6, inciso a.		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A - MAYOR</b>	a. Introducción de equipo nuevo con diferentes principios de operación y diferentes materiales en contacto con el producto.	Ninguna	1-5
	b. Introducción de equipo nuevo con los mismos principios de operación, pero diferente material de contacto.	Ninguna	1, 3-5
	c. Introducción de equipo nuevo con diferentes principios de operación, pero el mismo material de contacto.	Ninguna	1-3, 5



	d. Reemplazo del equipo en contacto con el producto por un equipo equivalente.	Ninguna	3
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	e. Cambio de equipo en contacto con el producto de uso exclusivo a uno de uso compartido.	1, 2	1, 6
	f. Reubicación del equipo principal a otra habitación dentro de la misma instalación/suite/local.	2, 3, 4	Ninguno

**Condiciones:**

1. El sitio está aprobado como una instalación de múltiples productos
2. El cambio no tiene impacto en el riesgo de contaminación cruzada y está respaldado por procedimientos de limpieza validados.
3. El cambio no tiene impacto en la calidad del producto.
4. La recalificación del equipo sigue el protocolo de calificación original.

**Documentación de soporte**

1. Información sobre las pruebas de control en proceso.
2. Informes de los estudios de validación del proceso.
3. Descripción de los lotes y resumen de los resultados como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para un lote a la escala comercial del fármaco producido con el equipo/material en contacto con el producto aprobado y propuesto. Los datos de los dos lotes siguientes de producción a la escala completa deben estar disponibles a solicitud y deben ser notificados por el titular del registro sanitario si están fuera de las especificaciones (con la acción propuesta).
4. Información sobre lixiviables y extraíbles.
5. Información sobre el equipo nuevo y comparación de las similitudes y diferencias en cuanto a los principios de operación y especificaciones entre el equipo nuevo y el reemplazado.
6. Información que describe los procedimientos de cambio de producto para el equipo compartido en contacto con el producto.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-12). Cambio en la especificación de los materiales, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Reducción de los límites aprobados en la especificación para materias primas/productos intermedios.	1-4	1-3, 5
	b. Ampliación de los límites aprobados en la especificación para materias primas/productos intermedios.	Ninguna	1-3, 5, 7, 8
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-B-13). Cambio en el fabricante de materias primas de origen biológico (p.e., suero fetal bovino, insulina, tripsina).</b>	Ninguna	4, 6, 9, 10
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-B-14). Cambio en la fuente de materias primas de origen biológico (p.e., tripsina bovina a tripsina porcina).</b>	Ninguna	4, 7, 9, 10

**Condiciones:**

1. El cambio en la especificación de los materiales está dentro de los límites aprobados.
2. La calidad de los materiales sea la misma o de mayor calidad, en su caso.
3. No hay cambios en la especificación del fármaco/biofármaco fuera de los límites aprobados.
4. No hay cambio en el perfil de impurezas del fármaco/biofármaco fuera de los límites aprobados. El cambio es para materias primas compendiales de origen biológico (excluidos los materiales derivados de plasma



humano).

**Documentación de soporte**

1. Información revisada sobre la calidad y los controles de los materiales (por ejemplo, materias primas, materiales de partida, disolventes, reactivos y catalizadores) utilizados en la fabricación del fármaco posterior al cambio.
2. Las especificaciones del fármaco actualizadas, si se modifican.
3. Los métodos analíticos, si se utilizan nuevos.
4. Para el fármaco obtenido de, o fabricado con, reactivos obtenidos de fuentes que están en riesgo de transmitir agentes de la encefalopatía espongiforme bovina/encefalopatía espongiforme transmisible (EEB/EET) (por ejemplo, origen rumiante), información y evidencia de que el material no presenta un riesgo potencial de EEB/EET (por ejemplo, nombre del fabricante, especie y tejidos de los que se deriva el material, país de origen de los animales fuente, uso y aceptación previa del material).
5. Tabla comparativa o descripción, cuando corresponda, de las pruebas/límites en proceso previo y posterior al cambio.
6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y para la liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para un lote a la escala comercial del fármaco antes y después del cambio. No es necesario generar al mismo tiempo resultados comparativos de las pruebas antes del cambio; los resultados históricos relevantes de las pruebas son aceptables. Los datos de los dos lotes siguientes de producción a la escala completa deben estar disponibles a solicitud y deben ser notificados por el titular del Registro sanitario si están fuera de las especificaciones (con la acción propuesta). Deberá justificarse el uso de un lote a menor escala.
7. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y para la liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para tres lotes consecutivos a la escala comercial del fármaco antes y después del cambio. No es necesario generar al mismo tiempo resultados comparativos de las pruebas antes del cambio; los resultados históricos relevantes de las pruebas son aceptables. El diseño matricial, el diseño de análisis de los extremos, el uso de lotes a menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de los datos de lotes representativos científicamente justificados, o de lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, deberán justificarse.
8. Justificación/evaluación de riesgos que demuestre que el atributo no es significativo.
9. Información de la evaluación del riesgo con respecto a la posible contaminación con agentes adventicios (por ejemplo, el impacto en los estudios de eliminación viral y el riesgo de EEB/EET).
10. Información que demuestre la idoneidad de los materiales auxiliares/reactivos de ambas fuentes mediante la comparabilidad del fármaco.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-15). Cambio en las pruebas en proceso y/o criterios de aceptación aplicados durante la fabricación del fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Reducción de los límites en proceso aprobados.	1, 3, 6, 7	1, 4
	b. Adición de nuevas pruebas y límites en proceso.	2, 3, 6	1-5, 8
	c. Eliminación de las pruebas en proceso no significativas.	1-4, 6	1, 4, 7
	d. Ampliación de los límites de las pruebas en proceso aprobados.	Ninguna	1-6, 8
	e. Eliminación de prueba(s) en proceso que pueden tener un efecto significativo en la calidad del fármaco/biofármaco.	Ninguna	1, 4, 6, 8
	f. Adición o sustitución de una prueba en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad.	Ninguna	1-4, 6, 8



<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	<b>(WHO-B-16). Cambio del sitio donde se efectúan las pruebas de los controles en proceso.</b>	1-3, 5, 6	9
---	--	-----------	---

**Condiciones:**

1. Ningún cambio en la especificación del fármaco/biofármaco fuera de los límites aprobados.
2. Ningún cambio en el perfil de impurezas del fármaco fuera de los límites aprobados.
3. El cambio no es necesario por eventos recurrentes que surgen durante la fabricación o por preocupaciones de estabilidad.
4. El método analítico reemplazado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad, si corresponde.
5. Ningún cambio en los controles en proceso aprobados fuera de los límites aprobados.
6. El método de prueba sigue siendo el mismo o los cambios en el método de prueba son menores.

**Documentación de soporte**

1. Información revisada de los controles realizados en los pasos críticos del proceso de fabricación y en los productos intermedios del fármaco propuesto.
2. Las especificaciones del fármaco actualizadas, si se modifican.
3. Los métodos analíticos, si se utilizan nuevos.
4. Tabla comparativa o descripción, cuando corresponda, de las pruebas/límites en proceso previo y posterior al cambio.
5. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y para la liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para un lote a la escala comercial del fármaco antes y después del cambio. No es necesario generar al mismo tiempo resultados comparativos de las pruebas antes del cambio; los resultados históricos relevantes de las pruebas son aceptables. Los datos de los dos lotes siguientes de producción a la escala completa deben estar disponibles a solicitud y deben ser notificados por el titular del Registro sanitario si están fuera de las especificaciones (con la acción propuesta). El uso de un lote a menor escala, deberán justificarse.
6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y para la liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para tres lotes consecutivos a la escala comercial del fármaco antes y después del cambio. No es necesario generar al mismo tiempo resultados comparativos de las pruebas antes del cambio; los resultados históricos relevantes de las pruebas son aceptables. Deberán justificar el uso de diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
7. Justificación/evaluación de riesgos que demuestre que el atributo no es significativo.
8. Justificación de la nueva prueba en proceso y límites.
9. 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.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-17). Cambio en el espacio de diseño aprobado, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Establecimiento de un nuevo espacio de diseño.	Ninguna	1
	b. Ampliación del espacio de diseño aprobado.	Ninguna	1
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	c. Reducción del espacio de diseño aprobado (cualquier cambio que reduzca o limite el rango de parámetros utilizados para definir el espacio de diseño).	1	1

**Condiciones:**

1. La reducción del espacio de diseño no es necesaria por problemas recurrentes que surgen durante la fabricación.



**Documentación de soporte**

- Datos de desarrollo de la fabricación para respaldar el establecimiento o cambios en el espacio de diseño.

**8.3.1.2. Control del fármaco/biofármaco.**

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-18). Cambios que afectan las pruebas de control de calidad (liberación y estabilidad) del fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A - MODERADA</b>	a. Transferencia de las actividades de prueba de control de calidad para un ensayo no farmacopeico a una nueva compañía no aprobada en el Registro Sanitario, o a un sitio diferente dentro de la misma compañía.	Ninguna	1, 2
	b. Transferencia de las actividades de pruebas de control de calidad para un ensayo farmacopeico a una nueva compañía no aprobada en el Registro sanitario actual	Ninguna	1, 2
<b>Condiciones</b>			
Ninguna			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Información que demuestre la calificación de la transferencia de tecnología para el ensayo no farmacopéico o verificación para el ensayo farmacopéico.</li> <li>Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.</li> </ol>			

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-19). Cambio en la monografía (esto es, las especificaciones) empleadas para liberar el fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Cambio de una monografía farmacopeica a una monografía interna.	Ninguna	1-5
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	b. Cambio de monografía interna a una monografía farmacopeica o de monografía farmacopeica a otra monografía farmacopeica.	1-4	1-3
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	<b>(WHO-B-20). Cambio en las especificaciones del fármaco/biofármaco con el propósito de cumplir con una monografía farmacopeica actualizada.</b>	1, 2	1, 2
<b>Consideraciones:</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>El cambio se hace exclusivamente para cumplir con una monografía farmacopeica.</li> <li>No hay cambios en las especificaciones del fármaco/biofármaco fuera de los rangos aprobados.</li> <li>No se eliminan pruebas y no hay cambios en los criterios de aceptación de las especificaciones aprobadas, excepto para cumplir con una monografía farmacopeica.</li> <li>No se elimina ni cambia ningún método analítico, excepto para cumplir con una monografía de la farmacopea.</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Información revisada del etiquetado del medicamento, según corresponda.</li> <li>Especificaciones actualizadas propuestas del fármaco/biofármaco.</li> <li>Cuando se utilice un método analítico interno y se utilice una monografía farmacopeica, los resultados de un</li> </ol>			





- estudio de equivalencia entre los métodos internos y los de la farmacopea.
- Informe de validación si se utilizan nuevos métodos analíticos.
  - Justificación de especificaciones con datos.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-21). Cambios en la estrategia de control del fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Cambio de pruebas de productos finales a controles previos para algunas pruebas (p.e., pruebas para la liberación en tiempo real, tecnología de los procesos analíticos).	Ninguna	1-3, 5
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	b. Adición de un nuevo atributo crítico de calidad en la estrategia de control.	Ninguna	1-5
	c. Eliminación de un atributo crítico de calidad de la estrategia de control.	Ninguna	1, 5

**Condiciones**

Ninguna

**Documentación de soporte**

- Información sobre los controles realizados en los pasos críticos del proceso de fabricación y en los productos intermedios del fármaco/biofármaco propuesto.
- Las especificaciones actualizadas para el fármaco.
- Los métodos analíticos, si se utilizan nuevos.
- Los informes de validación, si se utilizan nuevos métodos analíticos para monitorear el nuevo atributo crítico de calidad en el momento de la liberación.
- Justificación y datos de respaldo para cada cambio propuesto a la estrategia de control.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-22). Cambio en la especificación/método analítico empleado para liberar el fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A - MODERADA</b>	a. Eliminación de una prueba.	Ninguna	1, 5, 6
	b. Adición de una prueba.	1-3	1-3, 5
	c. Sustitución de un método analítico.	Ninguna	1-5
	d. Cambios a un método analítico aprobado.	Ninguna	1-5
	e. Cambio de un método analítico interno a un método analítico farmacopéico/compendial reconocido.	Ninguna	1-5
	f. Ampliación de un criterio de aceptación aprobado.	Ninguna	1, 5, 6
	g. Reducción de un criterio de aceptación aprobado.	1, 4, 5	1

**Condiciones**

- El cambio no proviene de eventos inesperados suscitados durante la manufactura (p.e., nuevas impurezas no calificadas, cambio en límites de impurezas totales).
- No hay cambio en los límites/criterio de aceptación fuera de los límites aprobados para los ensayos aprobados usados en liberación/estabilidad.
- La adición de la prueba no está destinada a monitorear nuevas especies de impurezas.
- 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.

5. Los criterios de aceptación para solventes residuales 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).

**Documentación de soporte**

1. Especificaciones actualizadas del fármaco/biofármaco.
2. Métodos analíticos, si se utilizan nuevos métodos analíticos
3. Informe de validación, si se utilizan nuevos métodos analíticos.
4. Resultados comparativos que demuestren que los métodos analíticos propuestos y aprobados son equivalentes.
5. Justificación de la especificación propuesta del fármaco/biofármaco (p.e., pruebas, criterios de aceptación o métodos analíticos).
6. Evidencia documental de que se mantiene la consistencia en la calidad.

**8.3.1.3. Estándares o Materiales de Referencia**

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
COFEPRIS-2022-022-012-A - MODERADA	(WHO-B-23). Sustitución de un estándar de referencia primario.	Ninguna	1, 2
COFEPRIS-2022-022-012-A - MODERADA	(WHO-B-24). Cambio del estándar de referencia de farmacopéico o internacional a un estándar de referencia interno (no relacionado con el estándar internacional).	Ninguna	1, 2
COFEPRIS-2022-022-012-A - MODERADA	(WHO-B-25). Cambio de un estándar de referencia interno (no relacionado con el estándar de referencia internacional) a un estándar de referencia farmacopéico o internacional.	3	1, 2
COFEPRIS-2022-022-012-A - MODERADA	(WHO-B-26). 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).	1	1, 2
COFEPRIS-2022-022-012-A - MODERADA	(WHO-B-27). Cambio del protocolo de calificación del estándar de referencia.	Ninguna	3, 4
COFEPRIS-2022-022-012-A - MODERADA	(WHO-B-28). Ampliación de la vida útil del estándar de referencia o período de reanálisis.	2	5

**Condiciones:**

1. La calificación de un nuevo estándar de referencia es acorde con el protocolo aprobado.
2. La ampliación de la vida útil del estándar de referencia es acorde con el protocolo aprobado.
3. El estándar de referencia es usado para una prueba fisicoquímica.

**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., fuente, caracterización, certificado de análisis, datos de comparabilidad).

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	3. Justificación del cambio al protocolo de calificación del estándar de referencia. 4. Protocolo de calificación del estándar de referencia actualizado. 5. Resumen de las pruebas de estabilidad y resultados que sustenten la ampliación de la vida útil del estándar de referencia.		

#### 8.3.1.4. Sistema contenedor-cierre.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-B-29). Cambio del envase primario en el sistema contenedor-cierre para el almacenamiento y transporte del fármaco/biofármaco.</b>	Ninguna	1-5

**Condiciones:**

Ninguna

**Documentación de soporte**

- Secciones actualizadas del expediente que presentan información sobre el sistema contenedor-cierre propuesto (por ejemplo, descripción, composición, materiales de construcción de los componentes del empaque primario, especificaciones).
- Datos que demuestren la idoneidad del sistema contenedor-cierre (p.e., pruebas de extraíbles/lixiviables) y el cumplimiento con los estándares farmacopeicos, si corresponde.
- Resultados que demuestren que el sistema contenedor-cierre propuesto es al menos equivalente al sistema contenedor-cierre aprobado con respecto a sus propiedades relevantes (por ejemplo, resultados de los estudios de transporte o de compatibilidad, y de los estudios de extraíbles/lixiviables).
- Resultados de las pruebas comparativas antes y después del cambio para los parámetros indicadores de estabilidad clave caracterizados por el fabricante con material del fármaco fabricado a la escala comercial utilizando varios lotes de contenedores (por ejemplo, tres lotes diferentes) producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas y/o en condiciones de estrés durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar los resultados de las pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. La posibilidad de datos de 3 meses en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar dentro de los 3 meses). No es necesario generar al mismo tiempo resultados comparativos de las pruebas antes del cambio; los resultados históricos relevantes de los lotes del programa de estabilidad son aceptables. Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil/tiempo de almacenamiento total del fármaco en sus condiciones normales de almacenamiento y a informar a la COFEPRIS cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Deberán justificar el uso de diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
- Tabla comparativa de las especificaciones del sistema contenedor-cierre antes y después del cambio.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-30). Cambio del fabricante del envase primario en el sistema contenedor-cierre del fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Sustitución o adición de un fabricante.	Ninguna	1-3
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	b. Eliminación de un fabricante.	Ninguna	Ninguna
<b>Condiciones:</b>			



Ninguna.

**Documentación de soporte**

1. Datos que demuestren la idoneidad del sistema contenedor-cierre (p.e., pruebas de extraíbles/lixiviables).
2. Información sobre el sistema contenedor-cierre propuesto (p.e., descripción, materiales de construcción de los componentes del empaque primario, especificaciones).
3. También se deben proporcionar los resultados de las pruebas que cubren un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. La posibilidad de datos de 3 meses en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar dentro de los 3 meses). No es necesario generar al mismo tiempo resultados comparativos de las pruebas antes del cambio; los resultados históricos relevantes de los lotes del programa de estabilidad son aceptables. Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil completa/tiempo de almacenamiento total del fármaco en sus condiciones normales de almacenamiento y a informar a la COFEPRIS cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Deberán justificar el uso de diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-31). Cambio en las especificaciones/métodos analíticos del envase primario en el sistema contenedor-cierre del fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	a. Eliminación de una prueba.	1, 2	1, 2
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	b. Adición de una prueba.	3	1-3
	c. Sustitución de un método analítico.	6, 7	1-3
	d. Cambios menores a un método analítico.	4-7	1-3
	e. Ampliación de un criterio de aceptación.	Ninguna	1, 2
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	f. Reducción de un criterio de aceptación.	8	1

**Condiciones:**

1. Se ha demostrado que la prueba eliminada es redundante en comparación con las pruebas restantes o ya no es un requisito de la farmacopea.
2. El cambio en la especificación no afecta las propiedades funcionales del componente del contenedor-cierre y no tiene como resultado un impacto potencial en el desempeño del fármaco.
3. El cambio no es necesario por eventos recurrentes inesperados que surgen durante la fabricación del sistema contenedor-cierre primario o por preocupaciones de estabilidad.
4. No hay cambios en los criterios de aceptación fuera de los límites aprobados.
5. El nuevo método analítico es del mismo tipo.
6. Los resultados de la validación del método demuestran que el método analítico nuevo o modificado es al menos equivalente al método analítico aprobado.
7. El método analítico nuevo o modificado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad o sensibilidad.
8. El cambio está dentro del rango de los criterios de aceptación aprobados.

**Documentación de soporte**

1. Especificaciones actualizadas del envase primario del sistema contenedor cierre.
2. Justificación técnica del cambio.
3. Método(s) analítico(s) y validación.

### 8.3.1.5. Estabilidad.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-32). Cambio en la vida útil del fármaco/biofármaco o tiempo de almacenamiento de un producto intermedio, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Ampliación.	Ninguna	1-5
	b. Reducción.	Ninguna	1-5
<b>Condiciones:</b>			
Ninguna			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Resumen y resultados de las pruebas de estabilidad (por ejemplo, estudios realizados, protocolos utilizados, resultados obtenidos).</li> <li>Condiciones de almacenamiento propuestas y vida útil, según corresponda.</li> <li>Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación actualizado y compromiso de estabilidad. Justificación del cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.</li> <li>Justificación del cambio del protocolo de estabilidad o del compromiso de estabilidad posterior a la aprobación.</li> <li>Resultados de las pruebas de estabilidad (es decir, datos completos de estabilidad en tiempo real/temperatura real que cubran la vida útil, generados en las pruebas de estabilidad de al menos tres lotes a la escala comercial, a menos que se justifique lo contrario). En el caso de los productos intermedios, los datos muestran que la extensión de la vida útil no tiene un impacto negativo en la calidad del fármaco. En circunstancias especiales, se pueden proporcionar los resultados de las pruebas de estabilidad provisionales y el compromiso de notificar a la COFEPRIS cualquier falla en los estudios de estabilidad a largo plazo en curso. En tales casos, la extrapolación de la vida útil debe realizarse de acuerdo con la guía Q1E de la ICH<sup>1</sup>.</li> </ol>			

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-33). Cambio en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación del fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Cambio significativo del 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	1-5
	b. Adición de la(s) prueba(s) en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.	1	1, 2, 4, 5
	c. Eliminación de un tiempo de análisis del protocolo de estabilidad post-aprobación dentro de la vida útil aprobada.	2	4, 5
<b>Condiciones:</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>La adición de prueba(s) no se debe a problemas con la estabilidad o a la identificación de nuevas impurezas.</li> <li>La eliminación de un tiempo de muestreo es acorde con guías internacionales reconocidas.</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte</b>			





1. Métodos analíticos, si se utilizan nuevos métodos analíticos.
2. 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. Si corresponde, los resultados de las pruebas de estabilidad para respaldar el cambio en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación (p.e., datos para mostrar una mayor confiabilidad de la prueba alternativa).

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
<b>(WHO-B-34). Cambio en las condiciones de almacenamiento para el fármaco/biofármaco, que involucre lo siguiente:</b>			
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Adición o cambio de las condiciones de almacenamiento para el fármaco/biofármaco (p.e., ampliación o reducción de la condición de temperatura).	Ninguna	1-4
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	b. Adición de una leyenda de advertencia.	Ninguna	1, 3, 4
	c. Eliminación de una leyenda de advertencia.	Ninguna	1, 3, 5
<b>Condiciones:</b>			
Ninguna			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas.</li> <li>2. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación.</li> <li>3. Justificación del cambio en las condiciones de almacenamiento/leyenda de advertencia.</li> <li>4. Resultados de las pruebas de estabilidad (es decir, datos completos de estabilidad en tiempo real/temperatura real que cubran la vida útil propuesta generada en un lote a escala comercial).</li> <li>5. Resultados de las pruebas de estabilidad (es decir, datos completos de estabilidad en tiempo real/temperatura real que cubran la vida útil propuesta generada en al menos tres lotes a escala comercial).</li> </ol>			

### 8.3.2. Modificaciones al producto terminado.

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

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
<b>(WHO-B-35). Cambio en la descripción o composición del producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>			
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Cambio en el volumen de llenado (p.e., misma concentración, diferente volumen).	Ninguna	1, 2, 3, 5, 6
	b. Cambio en la concentración de fármaco/biofármaco (p.e., 20 U/mL vs 10 U/mL).	Ninguna	1, 2, 3, 5, 6
	c. Adición de una nueva presentación (p.e., adición de una nueva jeringa prellenada donde la presentación aprobada es un frasco ampulla en una presentación líquida).	Ninguna	1, 2, 3-6
<b>Condiciones:</b>			



Ninguna
<b>Documentación de soporte</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Revisión de la información del etiquetado del medicamento, según corresponda.</li> <li>2. Información de la fórmula cuali-cuantitativa unitaria, fórmula del lote, proceso de fabricación y controles del proceso, controles de pasos críticos e intermedios, resultados de la validación del proceso.</li> <li>3. Información sobre las especificaciones, métodos analíticos (si se utilizan nuevos métodos analíticos), validación de métodos analíticos (si se utilizan nuevos métodos analíticos), análisis de lotes (se debe proporcionar un certificado de análisis de tres lotes consecutivos a escala comercial).</li> <li>4. Información sobre el sistema contenedor-cierre, lixiviables y extraíbles, si alguno de los componentes ha cambiado (p.e., descripción, materiales de construcción y resumen de especificaciones).</li> <li>5. Resultados comparativos de pruebas previas y posteriores al cambio para las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante para al menos tres lotes de producto terminado a escala comercial, producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar los resultados de las pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del producto terminado, de conformidad con la norma correspondiente o el equivalente a las guías internacionales y enviar la confirmación a esta Comisión.</li> <li>6. Datos clínicos de respaldo o una justificación técnica de por qué tales estudios no son necesarios.</li> </ol>

**8.3.2.1. Descripción y composición del medicamento: cambio en un diluyente.**

	<b>(WHO-B-36). Cambio en el diluyente, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Cambio en el proceso de fabricación	Ninguna	1-5
	b. Cambio o adición del origen de un diluyente	Ninguna	1-6
	c. Cambio de sitio para fabricar el diluyente (misma compañía)	1, 2	1, 3, 5, 6
	d. Adición de una línea de llenado de diluyente	1, 2, 4	1, 3, 5
	e. Eliminación de un diluyente	Ninguna	6
<b>Condiciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El diluyente es agua para inyectables 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.</li> <li>2. Después de la reconstitución, no hay cambio en las especificaciones de producto terminado fuera de límites aprobados.</li> <li>3. El diluyente propuesto cuenta con autorización para su comercialización en el país de origen.</li> <li>4. La adición de la línea de llenado del diluyente es una instalación de llenado aprobada.</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fórmula cuali-cuantitativa, resumen y diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los controles de proceso.</li> <li>2. Especificación y métodos de análisis actualizados del diluyente propuesto.</li> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>5. Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación y si aplica de los sitios que intervengan en la fabricación del diluyente.</li> </ol>			



6. Proyectos de etiqueta, instructivo e Información para prescribir en su versión amplia y reducida por duplicado para su autorización (si aplica).

**8.3.2.2. Fabricación.**

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-37). Cambio en el espacio de diseño aprobado, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Establecimiento de un nuevo espacio de diseño.	Ninguna	1
	b. Ampliación del espacio de diseño aprobado.	Ninguna	1
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	c. Reducción de un espacio de diseño aprobado (cualquier cambio que reduzca o limite el rango de parámetros usados para definir el espacio de diseño).	1	1

**Condiciones:**

1. La reducción del espacio de diseño no es debido a problemas recurrentes durante el proceso de fabricación.

**Documentación de soporte**

1. Datos de soporte del establecimiento del desarrollo de la fabricación o cambios al espacio de diseño.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-38). Cambios en las instalaciones del sitio de fabricación/fabricante del producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Cambio o adición de un sitio de fabricación para producto terminado (incluyendo formulación/llenado y acondicionamiento primario).	Ninguna	1-8, 11
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	b. Conversión de una instalación de fabricación de productos farmacéuticos de un solo producto a una instalación de múltiples productos.	Ninguna	9, 10
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	c. Reemplazo o adición de una instalación de acondicionamiento secundario, incluido el acondicionamiento secundario funcional (es decir, montaje).	1, 2	1-3, 11
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	d. Eliminación de una instalación de fabricación o sitio de acondicionamiento de producto terminado.	4, 5	11

**Condiciones:**

1. Sin cambio en la composición, forma farmacéutica, proceso de fabricación y especificación del producto terminado.
2. Sin cambio en el sistema contenedor-cierre y condiciones de almacenamiento.
3. Debe quedar al menos un sitio/fabricante, previamente autorizado, que realice la misma función que el o los que se eliminarán.
4. La eliminación no debe deberse a deficiencias críticas en la fabricación (p.e., eventos recurrentes fuera de especificación, fallas en el monitoreo ambiental, etc.).

**Documentación de soporte**

1. Nombre, dirección y responsabilidades (p.e., formulación, llenado, empaque primario/secundario) de la instalación de producción propuesta involucrada en la fabricación y pruebas.



2. Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.
3. Confirmación de que la descripción del proceso de fabricación del producto farmacéutico no ha cambiado (aparte del cambio en la instalación), o envío de datos de respaldo sobre la descripción revisada del proceso de fabricación, si el proceso ha cambiado.
4. Descripción comparativa del proceso de fabricación, si es diferente del proceso aprobado, e información sobre los controles realizados en los pasos críticos del proceso de fabricación y sobre el intermedio del producto final propuesto.
5. Resumen de los estudios y resultados de validación del proceso.
6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas de control y liberación durante el proceso como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a escala comercial del medicamento antes y después del cambio. No es necesario generar simultáneamente resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Se pueden aceptar el análisis por extremos para los productos de múltiples concentraciones, los tamaños de los envases y/o los rellenos si se justifican científicamente.
7. Resultados comparativos de pruebas previas y posteriores al cambio para los métodos indicativos de estabilidad realizadas por el fabricante para al menos tres lotes de producto terminado a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones acelerada durante un mínimo de 3 meses. Los resultados de las pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de largo plazo deben también ser proporcionados. Una posibilidad de 3 meses de datos en condiciones de largo plazo podría ser aceptable si se justifica adecuadamente. No es necesario generar simultáneamente resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados históricos de los lotes del programa de estabilidad son aceptables. 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, anexar los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación de los tres (3) lotes de producto terminado. Deberán justificar si se utilizan los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
8. Justificación para considerar como equivalente la instalación de formulación/llenado propuesta.
9. Información que describa los procedimientos de cambio para equipos compartidos que están en contacto con el producto y los procedimientos de segregación, según corresponda. Si no hay modificaciones, el fabricante debe indicar que no se realizaron cambios en los procedimientos de cambio de producto.
10. Procedimientos de limpieza (incluidos los datos en un informe resumido de validación y el protocolo de limpieza para la introducción de nuevos productos, según corresponda) que demuestren la falta de contaminación cruzada o de arrastre.
11. Proyectos de etiqueta, instructivo e información para prescribir en versión amplia y reducida (cuando aplique).

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-39). Cambios en el proceso de fabricación de producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Escalamiento del proceso de fabricación en la etapa de formulación/llenado.	Ninguna	1-6
	b. Adición o cambio de equipo (p.e. tanque de formulación, portafiltros, línea y cabezal de llenado y liofilizador).	Ninguna	1-8
	c. Adición de un tamaño de lote limitado por la escala aprobada o disminución del tamaño de lote.	Ninguna	1, 3-5
	d. Adición de una nueva etapa de fabricación (p. e. filtración)	1	1-6
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	e. Cambio de un equipo en contacto con el producto, de dedicado a compartido (p.e., tanque de formulación, carcasa del	2, 3	2, 9



	filtro, línea y cabezal de llenado, liofilizador).		
--	--	--	--

**Condiciones**

1. El cambio no es resultado de acontecimientos recurrentes durante la fabricación ni por problemas de estabilidad.
2. El sitio está aprobado como una instalación de múltiples productos.
3. El cambio no tiene impacto en el riesgo de contaminación cruzada y está sustentada en la validación del proceso de limpieza.

**Documentación de soporte**

1. Descripción del proceso de fabricación, si es diferente del proceso aprobado, información sobre los controles realizados en los pasos críticos del proceso de fabricación y sobre el producto intermedio del medicamento propuesto.
2. Información de las pruebas de control realizadas durante el proceso, según sea el caso.
3. Informe del proceso de validación (p. e. los medios de llenado), según sea el caso.
4. Descripción de lotes y resumen comparativo de resultados cuantitativos previos y posteriores al cambio de las pruebas realizadas, de al menos tres lotes consecutivos a escala comercial de producto terminado. No es necesario generar simultáneamente resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Deberán justificar si se utilizan los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos.
5. Resultados comparativos de pruebas previas y posteriores al cambio para los métodos indicativos de estabilidad realizadas por el fabricante para al menos tres lotes de producto terminado a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones acelerada durante un mínimo de 3 meses. Los resultados de las pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de largo plazo deben también ser proporcionados. Una posibilidad de 3 meses de datos en condiciones de largo plazo podría ser aceptable si se justifica adecuadamente. No es necesario generar simultáneamente resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados históricos de los lotes del programa de estabilidad son aceptables. 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, cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Deberán justificar si se utilizan los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
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 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.
9. Información que describe los procedimientos de cambio para el equipo de contacto del producto compartido.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-40). Cambio en los controles (pruebas en proceso y/o criterios de aceptación) aplicados durante el proceso de fabricación o en productos intermedios, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Reducción de los límites en proceso aprobados.	2, 3, 7	1, 4
	b. Adición de nuevas pruebas en proceso y límites.	2, 3, 6	1-5, 8
	c. Eliminación de una prueba en proceso no significativa.	2-4	1, 4, 7
	d. Ampliación de límites aprobados de las pruebas en proceso.	Ninguna	1- 4, 6, 8





	e. Eliminación de una prueba en el proceso que tenga un efecto significativo en la calidad general de producto terminado.	Ninguna	1, 4, 6, 8
	f. Adición o cambio de una prueba en el proceso como resultado de un problema de seguridad o de calidad.	Ninguna	1- 4, 6, 8
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	<b>(WHO-B-41). Cambio en el sitio donde se llevan a cabo las pruebas de control en proceso.</b>	1-3, 5, 6	9

**Condiciones:**

1. Sin cambios en las especificaciones que estén fuera de los límites aprobados del producto terminado.
2. Sin cambio en el perfil de impurezas fuera de los límites aprobados del producto terminado.
3. El cambio no es necesario por eventos recurrentes que surgen durante la fabricación o por problemas de estabilidad.
4. La prueba no se refiere a un atributo crítico (p.e., contenido, impurezas, cualquier característica física crítica o pureza microbiana).
5. El método de análisis remplazado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad, si aplica.
6. No hay cambios en los límites de control en proceso fuera de los límites aprobados.
7. El método de análisis permanece igual, o los cambios en el método son menores.

**Documentación de soporte**

1. Información aprobada sobre los controles utilizados en las etapas críticas del proceso de fabricación y en los intermediarios del fármaco/biofármaco propuesto.
2. Especificación actualizada del producto terminado si ha sido cambiada.
3. Métodos analíticos o resúmenes de éstos, cuando sean nuevos métodos analíticos.
4. Tabla comparativa o descripción de las pruebas actuales y propuestas en el proceso, si aplica.
5. Descripción de los lotes y resumen del proceso, así como el comparativo de los resultados cuantitativos de las pruebas en proceso y de liberación de un (1) lote a escala comercial, previo y posterior al cambio del producto terminado. Anexar certificado de análisis del producto terminado.
6. Descripción de los lotes y resumen del proceso, así como el comparativo de los resultados cuantitativos de las pruebas en proceso y de liberación de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial, previo y posterior al cambio del producto terminado. Anexar certificado de análisis del producto terminado.
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. Evidencia de que la nueva empresa/instalación cumple con las Buenas Prácticas de Fabricación.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-42). Cambios en la especificación/método analítico utilizado para liberar excipientes, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	a. Eliminación de una prueba.	5, 8	1, 3
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	b. Adición de una prueba.	4	1-3
	c. Sustitución de un método analítico.	1-3	1, 2
	d. Cambios menores en un método analítico aprobado.	Ninguna	1, 2
	e. Cambio de un método analítico interno por un método analítico farmacopéico.	Ninguna	1, 2
	f. Ampliación de un criterio de aceptación aprobado.	Ninguna	1, 3
	g. Reducción de un criterio de	3, 4, 6, 7	1



aceptación aprobado.

**Condiciones:**

1. Los resultados de la validación del método demuestran que el método analítico propuesto es equivalente al método previamente aprobado.
2. El método de análisis que reemplaza al anterior mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.
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.
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).
5. Se demuestra que la prueba eliminada es redundante con respecto a las pruebas restantes o no es un requerimiento farmacopéico.
6. El método de análisis permanece igual o los cambios en la prueba de análisis son menores.
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).
8. Tener un método de análisis alternativo previamente autorizado para las especificaciones de atributos y pruebas.

**Documentación de soporte**

1. Especificación actualizada del excipiente.
2. Resultados equivalentes entre los métodos analíticos internos y los farmacopéicos, cuando se utiliza un estándar farmacopéico reconocido en un método de análisis interno.
3. Justificación de la especificación propuesta del excipiente (p.e., demostrar la aplicabilidad de la monografía para el control del excipiente y el impacto potencial en el desempeño del producto terminado).

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	<b>(WHO-B-43). Cambios en el estándar/monografía (esto es, especificaciones) requeridos para el excipiente.</b>	Ninguna	1-4

**Condiciones:**

Ninguna

**Documentación de soporte**

1. Especificaciones actualizadas del excipiente.
2. Cuando se utilice un método analítico interno y sea requerido una monografía farmacopeica, los resultados de un estudio de equivalencia entre el método interno y el método compendial (farmacopéico).
3. Justificación de las especificaciones propuestas de excipientes (p.e., demostración de la aplicabilidad de la monografía para el control del excipiente y el impacto potencial en el desempeño del producto terminado).
4. Declaración de que se mantiene la consistencia de calidad y del proceso de producción del excipiente.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-B-44). Cambio en la fuente de un excipiente de origen vegetal o sintético a uno de origen humano o animal, que pueda ocasionar un riesgo viral o un riesgo de transmitir agentes EEB/EET.</b>	Ninguna	2-7, 11
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-B-45). 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, 11



<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-B-46). Cambio en la fuente de un excipiente con riesgo de EEB/EET a otra fuente con igual riesgo (p.e., diferente fuente animal, diferente país de origen).</b>	2, 3	2-7, 11
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-B-47). Cambio en la fabricación de un excipiente biológico.</b>	Ninguna	2-7
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-B-48). Cambio de proveedor de excipientes derivados de plasma (p.e., seroalbúmina humana).</b>	Ninguna	3-9
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-B-49). Cambio de fabricante de excipientes de origen no biológico o de origen biológico (excluyendo excipientes derivados de plasma).</b>	Ninguna	2, 3, 5-7
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	<b>(WHO-B-50). Cambio en el sitio donde se efectúan las pruebas de control de calidad de los excipientes.</b>	1	10

**Condiciones:**

1. No hay cambios en las especificaciones de excipiente o producto terminado fuera de los límites aprobados.
2. 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.
3. 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.
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 lotes a escala comercial del excipiente propuesto.
6. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posteriores al cambio, 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 autorizada, de conformidad con la norma correspondiente o el equivalente a las guías internacionales.
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 la nueva empresa/instalación cumple con las GMP.
11. Instructivo e información para prescribir (cuando aplique).

**8.3.2.3. Control de producto terminado.**

<b>Homoclave de la modificación</b>	<b>Descripción de la modificación</b>	<b>Condiciones a cumplir</b>	<b>Documentación de soporte</b>
	<b>(WHO-B-51). Cambios que afectan las pruebas de control de calidad de</b>		



<b>producto terminado (liberación y estabilidad), que involucre lo siguiente:</b>			
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Transferencia de las actividades de pruebas de control de calidad para un ensayo no farmacopéico (interno) a una nueva empresa no aprobada en la autorización actual o a un sitio diferente dentro de la misma empresa.	Ninguna	1, 2
	b. Transferencia de las actividades de pruebas de control de calidad para un ensayo farmacopéico a una nueva empresa no aprobada en la autorización actual.	Ninguna	1, 2

**Condiciones:**

Ninguna

**Documentación de soporte**

1. Información que demuestre la calificación de transferencia de tecnología para los ensayos no farmacopéicos o la verificación para los ensayos farmacopéicos.
2. Evidencia de que la nueva empresa/instalación cumple con las BPF.

<b>Homoclave de la modificación</b>	<b>Descripción de la modificación</b>	<b>Condiciones a cumplir</b>	<b>Documentación de soporte</b>
	<b>(WHO-B-52). Cambio en la monografía (esto es, especificaciones) declaradas para el producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Un cambio de una monografía farmacopeica a una monografía interna.	Ninguna	1-5
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	b. Un cambio de una monografía interna a una monografía farmacopeica o de una monografía farmacopeica a una monografía de otra farmacopea.	1-4	1-3
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	<b>(WHO-B-53). Cambio en las especificaciones para el producto terminado para cumplir con una monografía farmacopeica actualizada.</b>	1, 2	1-3

**Condiciones:**

1. El cambio se hace exclusivamente para cumplir con una monografía de farmacopea.
2. No hay cambios en las especificaciones del producto terminado fuera de los rangos aprobados.
3. No se eliminan pruebas y no hay cambios en los criterios de aceptación de las especificaciones aprobadas, excepto para cumplir con una monografía farmacopeica.
4. No se elimina ni cambia ningún método analítico, excepto para cumplir con una monografía de la farmacopea.

**Documentación de soporte**

1. Información revisada del etiquetado del medicamento, según corresponda.
2. Especificaciones actualizadas del medicamento.
3. Cuando se utilice un método analítico interno y se requiera una monografía farmacopeica, los resultados de un estudio de equivalencia entre los métodos internos y los de la farmacopea.
4. Informes de validación si se utilizan nuevos métodos analíticos.
5. Justificación de especificaciones con datos.

<b>Homoclave de la modificación</b>	<b>Descripción de la modificación</b>	<b>Condiciones a cumplir</b>	<b>Documentación de soporte</b>
-------------------------------------	---------------------------------------	------------------------------	---------------------------------



	<b>(WHO-B-54). Cambios en la estrategia de control para el producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Cambio de pruebas de productos finales a controles previos para algunas pruebas (p.e., pruebas para la liberación en tiempo real, tecnología de los procesos analíticos).	Ninguna	1 – 3, 5
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	b. Adición de un nuevo atributo crítico de calidad en la estrategia de control.	Ninguna	1 – 5
	c. Eliminación de un atributo crítico de calidad de la estrategia de control.	Ninguna	1, 5

**Condiciones:**

Ninguna

**Documentación de soporte**

1. Información sobre los controles realizados en pasos críticos del proceso de fabricación y sobre los intermedios del medicamento.
2. Especificaciones actualizadas del medicamento.
3. Métodos analíticos si se utilizan nuevos métodos analíticos.
4. Informes de validación si se utilizan nuevos métodos analíticos para monitorear el nuevo atributo crítico de calidad en el momento de la liberación.
5. Justificación y datos de respaldo para cada cambio propuesto a la estrategia de control.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-55). Cambio en las especificaciones/métodos analíticos empleados para liberar el producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Eliminación de una prueba analítica y/o criterio de aceptación.	Ninguna	1, 6, 7
	b. Adición de una prueba.	1, 2, 5	1-3, 5
	c. Sustitución de un método analítico.	Ninguna	1-5
	d. Cambios a un método de análisis aprobado.	Ninguna	1-5
	e. Cambio de un método de análisis interno a un método de análisis farmacopéico.	Ninguna	1-5
	f. Ampliación de un criterio de aceptación aprobado.	Ninguna	1, 5, 7
	g. Reducción de un criterio de aceptación aprobado.	1, 3-5	1

**Condiciones:**

1. No hay cambios en los límites/criterios de aceptación fuera de los límites aprobados para los ensayos utilizados en la liberación/estabilidad.
2. La adición de una prueba no es para monitorear nuevas impurezas.
3. El método de análisis es el mismo (p.e., un cambio en la longitud de la columna o la temperatura, pero no un tipo diferente de columna o método) y no son detectadas nuevas impurezas.
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 ICH para solventes residuales Clase 3 o requerimientos farmacopéicos).
5. El cambio no resulta de eventos inesperados que surgen durante la fabricación (p.e., nueva impureza no calificada o contenido de impurezas fuera de los límites aprobados).

**Documentación de soporte**

1. Especificaciones propuestas actualizadas del producto terminado.
2. Métodos analíticos o resúmenes de éstos, cuando sean nuevos métodos analíticos.





3. Protocolo e Informe de resultados de la validación del método analítico, si aplica.
4. Resultados comparativos que demuestren que los métodos analíticos aprobados y propuestos son equivalentes.
5. 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).
6. Justificación de la eliminación de la prueba (p.e., demostrar la aplicabilidad de las especificaciones para controlar el producto terminado, incluyendo los productos de degradación).
7. Justificación y evidencia de que la consistencia del control de calidad y el proceso de fabricación se mantienen.

#### 8.3.2.4. Estándares de Referencia.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA	(WHO-B-56). Sustitución de un estándar de referencia primario.	Ninguna	1, 2
COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA	(WHO-B-57). Cambio en el estándar de referencia farmacopéico o internacional a uno interno (sin ninguna relación con el estándar internacional).	Ninguna	1, 2
COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA	(WHO-B-58). Cambio en el estándar de referencia interno (sin ninguna relación con el estándar internacional) a un estándar farmacopéico o internacional.	3	1, 2
COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA	(WHO-B-59). Calificación de un nuevo lote 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).	1	2
COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA	(WHO-B-60). Cambio del protocolo de calificación del estándar de referencia.	Ninguna	3, 4
COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA	(WHO-B-61). Ampliación de la vida útil del estándar de referencia.	2	5

##### Condiciones

1. La calificación de un nuevo estándar de referencia es acorde con el protocolo aprobado.
2. La extensión de la vida media del estándar de referencia es acorde con el protocolo aprobado.
3. El estándar de referencia es utilizado para pruebas fisicoquímicas.

##### Documentación de soporte

1. Etiquetado del producto revisado para reflejar el cambio en el estándar de referencia, según aplique.
2. Información que demuestre la calificación de los estándares o materiales de referencia propuestos (p.e., fuente, caracterización, certificado de análisis).
3. Justificación de la modificación del protocolo de calificación del estándar de referencia.
4. Protocolo de calificación actualizado del estándar de referencia.
5. Resumen de las pruebas de estabilidad y resultados o datos de nuevas pruebas para respaldar la extensión de la vida útil del estándar de referencia.

#### 8.3.2.5. Sistema contenedor-cierre.



Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	<b>(WHO-B-62). Cambio en el sistema contenedor-cierre primario (p.e., nuevo recubrimiento, adhesivo, tapón, tipo de vidrio).</b> <i>Nota: La adición de un nuevo sistema contenedor-cierre (p.e., la adición de una jeringa prellenada donde la presentación actualmente aprobada es solo un frasco ampula) se considera un cambio en la presentación (ver modificación WHO-B-35 inciso d).</i>	Ninguna	1-6
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	<b>(WHO-B-63). 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	2, 5
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	<b>(WHO-B-64). Eliminación de un sistema contenedor-cierre.</b>	Ninguna	Ninguno

**Condiciones**

**Documentación de soporte**

1. Para productos esterilizados, resultados de la validación del proceso, salvo justificación.
2. Expediente actualizado que contenga información sobre el sistema contenedor-cierre propuesto, según corresponda (p.e., descripción, materiales de construcción de los componentes del empaque primario).
3. Resultados que demuestren protección contra fugas, ausencia de lixiviación de sustancias indeseables, compatibilidad con el producto y resultados de las pruebas de toxicidad y reactividad biológica.
4. Resumen de los resultados de las pruebas de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, al menos tres lotes consecutivos a escala comercial del medicamento antes y después del cambio. No es necesario generar simultáneamente resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Diseños reducidos por categorización por extremos para productos de múltiples concentraciones, tamaños de envases y/o rellenos pueden ser aceptables si se justifican científicamente.
5. Protocolo e informe con los resultados comparativos de pruebas previas y posteriores al cambio para las pruebas indicadoras de estabilidad clave realizadas por el fabricante para al menos tres lotes de producto terminado a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones acelerada durante un mínimo de 3 meses. Los resultados de las pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de largo plazo deben también ser proporcionados. Una posibilidad de 3 meses de datos en condiciones de largo plazo podría ser aceptable si se justifica adecuadamente. No es necesario generar simultáneamente resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados históricos de los lotes del programa de estabilidad son aceptables. 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. Deberán justificar si se utilizan los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
6. Información que demuestre la adecuabilidad del sistema contenedor-cierre propuesto con respecto a sus propiedades relevantes (p.e., resultados de los últimos llenados de medios; resultados de estudios de interacción que demuestren la preservación de la integridad proteica y el mantenimiento de la esterilidad para productos estériles; mantenimiento de la esterilidad en envases multidosis; pruebas de usuario).

Homoclave de la	Descripción de la modificación	Condiciones a	Documentación
-----------------	--------------------------------	---------------	---------------



modificación		cumplir	de soporte
	<b>(WHO-B-65). Cambio del fabricante del envase primario, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Cambio o adición de un fabricante. <i>Nota: Un cambio en el sistema contenedor-cierre que involucre nuevos materiales, forma o dimensiones requiere del soporte de datos como lo muestra la <b>modificación WHO-B-62</b>.</i>	1, 2	1, 2
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	b. Eliminación de un fabricante.	Ninguna	Ninguna

**Condiciones:**

1. No hay cambio en el sistema contenedor-cierre referente al material, forma, dimensiones o en el proceso de esterilización del sistema contenedor-cierre.
2. No hay cambio en las especificaciones del sistema contenedor-cierre fuera de los límites aprobados.

**Documentación de soporte**

1. Carta del titular que certifique que no hay cambios en el sistema contenedor-cierre.
2. Certificado de análisis o equivalente del envase proporcionado por el nuevo proveedor y comparación con el certificado de análisis o equivalente del envase homologado.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-66). Cambio en las especificaciones utilizadas para liberar un componente del envase primario o un componente funcional del envase secundario, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	a. Eliminación de una prueba.	1, 2	1, 2
	b. Adición de una prueba.	3	1, 2
	c. Sustitución de un método analítico.	6, 7	1-3
	d. Cambios menores a un método analítico.	4-7	1-3
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	e. Ampliación de un criterio de aceptación.	Ninguna	1, 2
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	f. Reducción de un criterio de aceptación.	8	1

**Condiciones:**

1. La prueba eliminada ha demostrado ser redundante con respecto a las pruebas restantes o ya no es un requerimiento farmacopéico.
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.
3. El cambio no es requerido por eventos recurrentes originados durante la fabricación o por problemas de estabilidad.
4. No hay cambio en los criterios de aceptación fuera de los límites aprobados.
5. El nuevo método de análisis es del mismo tipo.
6. 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.
7. El método de análisis nuevo o modificado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.
8. El cambio está dentro de los límites aprobados.

**Documentación de soporte**

1. Especificaciones actualizadas propuestas para liberar un componente del envase primario o un componente funcional del envase secundario del sistema contenedor cierre.
2. Justificación del cambio en la especificación de un componente del envase primario del sistema contenedor



cierre.

3. Descripción del método de análisis y si aplica su validación.

**8.3.2.6. Estabilidad.**

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-67) Cambio en la vida útil para producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Ampliación (incluye la vida útil de producto terminado, una vez abierto y para reconstitución).	Ninguna	1-5
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	b. Reducción (incluye la vida útil de producto terminado, una vez abierto y para reconstitución).	Ninguna	1-5

**Condiciones:**

Ninguna

**Documentación de soporte**

1. Proyectos de etiqueta, instructivo(s) e información para prescribir por duplicado, según corresponda.
2. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas, según corresponda.
3. Protocolo actualizado de estabilidad posterior a la aprobación.
4. Justificación del cambio del protocolo de estabilidad post-aprobación o compromiso de estabilidad.
5. Informe de los estudios de estabilidad con resultados a largo plazo del tiempo de vida útil propuesto de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado, en las condiciones de temperatura propuestas.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-68). Cambio en el protocolo de estabilidad del producto terminado posterior a la aprobación, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación, tal como eliminación de una prueba, reemplazo de un método analítico o cambio en la temperatura de almacenamiento.	Ninguna	1-5
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	b. Adición de prueba(s) en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.	1	1, 2, 4, 5
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	c. Eliminación de tiempo(s) de muestreo en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación dentro del tiempo de vida útil aprobado.	2	4, 5

**Condiciones:**

1. La adición de pruebas no se debe a problemas de estabilidad o a la identificación de nuevas impurezas.
2. La eliminación de puntos de muestreo se realiza acorde a una guía reconocida.

**Documentación de soporte**

1. Especificación, métodos analíticos, si se utilizan nuevos métodos analíticos.
2. Protocolo e informe del estudio de validación, si se utilizan nuevos métodos analíticos.
3. Condiciones propuestas de almacenamiento y/o de vida útil, según corresponda.
4. Protocolo actualizado de estabilidad posterior a la aprobación, incluyendo la justificación del cambio.
5. Resultados comparativos que demuestren que los métodos analíticos aprobados y propuestos son equivalentes.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
------------------------------	--------------------------------	-----------------------	--------------------------



	<b>(WHO-B-69). Cambio en el etiquetado de las condiciones de almacenamiento del producto terminado, diluido o vacuna reconstituida, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Adición o cambio de las condiciones de almacenamiento de producto terminado, diluyente o producto reconstituido (p.e. ampliación o reducción de una condición de temperatura adición de o cambio a las condiciones en la red de temperatura controlada)	Ninguna	1-4, 6
	b. Adición de una leyenda precautoria (p.e., no congelar)	Ninguna	1, 2, 4, 5
	c. Eliminación de una leyenda precautoria (p.e., no congelar)	Ninguna	1, 2, 4, 6
<b>Condiciones</b>			
Ninguna			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proyectos de etiqueta, instructivo(s) e información para prescribir por duplicado, según corresponda.</li> <li>2. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas.</li> <li>3. Protocolo de estabilidad y compromiso de estabilidad posteriores a la aprobación actualizados.</li> <li>4. Justificación del cambio en las condiciones de almacenamiento etiquetadas/declaración de precaución.</li> <li>5. Protocolo e informe con los resultados de las pruebas de estabilidad en condiciones apropiadas que cubran la vida útil propuesta, generados en un lote a la escala comercial, a menos que se justifique de otro modo.</li> <li>6. Protocolo e informe con los resultados de las pruebas de estabilidad en condiciones apropiadas que cubran la vida útil propuesta, generados en al menos tres lotes a la escala comercial, a menos que se justifique de otro modo.</li> </ol>			

**8.3.2.7. Productos biológicos derivados de sangre o plasma.**

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>70. Cambio en el Expediente Maestro de Plasma, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(EMA-D21)</b> a. Introducción de una prueba para los marcadores virales, cuando ésta tenga efectos importantes para la evaluación del riesgo viral.	Ninguna	1, 7
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	<b>(EMA-D22)</b> b. Cambio de la preparación del pool/mezcla del plasma (p.e., método de fabricación, tamaño del pool/mezcla, almacenamiento de las muestras del pool/mezcla).	Ninguna	1, 3
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(TGA-1.12.2)</b> c. Adición del país de origen del plasma.	1	1-4, 12
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	d. Eliminación del país de origen del plasma.	Ninguna	1, 3
	<b>71. Cambio en los productos intermedios durante el fraccionamiento del plasma.</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	<b>(TGA-1.13)</b> a. Reducción de la vida útil de la columna.	Ninguna	1, 5





Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	<b>(TGA-1.13.2)</b> b. Aumento de la vida útil de la columna.	Ninguna	1, 5
	<b>(TGA-1.13.1)</b> c. Introducción de controles internos más estrictos en el proceso de fraccionamiento del plasma.	2	1, 3
	<b>(TGA-1.13.2)</b> d. Vida útil para el almacenamiento de productos intermedios.	Ninguna	1, 3, 4, 8, 9
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(TGA-1.13.2)</b> e. Cambio o adición de fabricante de producto intermedio.	Ninguna	1, 3, 4, 6, 8-11, 13

**Condiciones**

1. Sin cambio en el proceso de fabricación.
2. Sin cambio en las características de calidad del producto.

**Documentación de soporte**

1. Justificación del cambio solicitado.
2. Datos epidemiológicos de los marcadores virales relacionados con el centro de recolección de sangre o plasma correspondientes a los tres últimos años. En el caso de los centros recién abiertos, si no se dispone aún de datos, una declaración en la que se indique que los datos epidemiológicos se presentarán en la próxima actualización del EMP.
3. Certificado del Expediente Maestro del Plasma/Plasma Master File (PMF), así como secciones y anexos actualizados.
4. Certificado de análisis del (la) pool/mezcla del plasma con los resultados de las pruebas virales.
5. Resumen y datos de la validación de la vida útil con las condiciones para el uso, reutilización y regeneración de columnas cromatográficas.
6. Informe del proceso de fabricación y resultados de la validación del proceso, incluyendo la validación de reducción de la carga viral.
7. Especificaciones, métodos analíticos y validación del método de análisis del (la) pool/mezcla del plasma.
8. Especificaciones, métodos analíticos, validación del método de análisis (cuando aplique) y certificado de análisis del producto intermedio.
9. Resultados de las pruebas de estabilidad (es decir, datos en tiempo real/temperatura real que cubran la vida útil propuesta, generada en un lote a escala comercial).
10. Descripción de los lotes y el comparativo de resultados de las pruebas de control en proceso y para la liberación como datos cuantitativos de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial, previa y posterior al cambio en el fármaco/biofármaco.
11. Evidencia del cumplimiento de la instalación con las BPF.
12. Proyectos de etiqueta o instructivo (indicar el país de procedencia del plasma en la etiqueta, cuando sean más de uno se referirán en el instructivo).
13. La información y los datos para demostrar la comparabilidad del producto antes y después del cambio pueden incluir una combinación de pruebas y estudios de validación, si existe la posibilidad de que un cambio afecte la calidad del producto y afecte en consecuencia la seguridad o la eficacia del producto, deberán evaluarse y documentarse con estudios preclínicos/clínicos.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(EMA-B.I.a.1) 72. Cambio del fabricante de un material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del fármaco/biofármaco o cambio del fabricante del fármaco/biofármaco.</b>		
	a. Cambio o adición de un sitio de fabricación.	Ninguna	1-13
	b. Nuevo fabricante de material para el que se exige una evaluación de la seguridad viral o del riesgo de EET.	Ninguna	1, 4-6, 11-13



<b>Condiciones</b>
Ninguna
<b>Documentación de soporte</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evidencia del cumplimiento de la instalación con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).</li> <li>2. Nombre, dirección y responsabilidades de la instalación propuesta.</li> <li>3. Resumen de los estudios y resultados de la validación del proceso, además de la validación de la reducción de la carga viral.</li> <li>4. La comparabilidad del fármaco previa y posterior al cambio con respecto a su caracterización fisicoquímica, actividad biológica, pureza y perfil de impurezas. Ocasionalmente, cuando los datos de calidad son insuficientes para establecer la comparabilidad, se pueden requerir estudios clínicos y/o preclínicos. 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 del fármaco, la información preclínica y clínica relevante existente, y aspectos de uso del producto.</li> <li>5. Descripción de los lotes y el comparativo de resultados de las pruebas de control en proceso y para la liberación como datos cuantitativos de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial, previa y posterior al cambio en el fármaco/biofármaco.</li> <li>6. Resultados comparativos de pruebas previas y posteriores al cambio para las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante para al menos tres lotes de fármaco/biofármaco a escala comercial, producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar los resultados de las pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. 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. Deberán justificar si se utilizan los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.</li> <li>7. Información que describa los procedimientos de cambio de producto para los equipos compartidos que están en contacto con el producto y los procedimientos de separación, según corresponda. Si no hay modificaciones, el fabricante debe indicar que no se realizaron cambios en los procedimientos de cambio de producto.</li> <li>8. Procedimientos de limpieza (incluidos los datos en un informe de validación resumido y el protocolo de limpieza para la introducción de nuevos productos, según corresponda) que demuestren la ausencia de contaminación cruzada o de arrastre.</li> <li>9. Proyectos de etiqueta por duplicado.</li> <li>10. Para fármacos obtenidos o fabricados a partir de fuentes con riesgo de transmitir agentes EEB/EET (p.e., de origen rumiante), información y evidencia del que el material no posee 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 las fuentes animales, su uso y la aceptación previa).</li> <li>11. Perfiles comparativos de impurezas de lotes representativos de los sitios de fabricación actuales y nuevos utilizando métodos de análisis validados.</li> <li>12. Original o copia certificada del Certificado del Expediente Maestro del Plasma (EMP), así como copia simple de los anexos actualizados.</li> </ol>

#### 8.4. Modificaciones de calidad a las condiciones de registro sanitario de vacunas.

##### 8.4.1. Actualización de cepas de la vacuna de la 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.



Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Consideraciones	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-V-8.2). a. Cambio de cepas del virus de la influenza estacional.</b>	1	1-5
<b>Consideraciones</b>			
1. No hay cambios en los procesos de fabricación, dosificación, información para prescribir y etiquetado que no estén relacionados con la actualización anual de cepas.			
<b>Documentación de soporte</b>			
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. 2. Fuente, origen y certificado de la semilla viral emitido por el proveedor y/o fabricante del medicamento. 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). 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. 5. Proyectos de etiqueta, 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.			

#### 8.4.2. Modificaciones al antígeno.

##### 8.4.2.1. Fabricación.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-2). Cambio en la instalación de fabricación del antígeno, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Cambio o adición de un sitio de fabricación para el antígeno a granel o cualquier producto intermedio del antígeno.	Ninguna	1-9
	b. Cancelación de un sitio de fabricación del antígeno a granel o de un fabricante de un producto intermedio del antígeno a granel.	1, 2	9
<b>Condiciones</b>			
1. 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. 2. La cancelación no debe ser por deficiencias en la fabricación (p.e., desviaciones recurrentes, eventos fuera de especificación recurrentes, fallas de monitoreo ambiental, etc.).			
<b>Documentación de soporte</b>			
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 posteriores al cambio, 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 autorizada, 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 los resultados anexando los certificados analíticos y el protocolo resumido de fabricación. Deberán justificar si se utiliza el enfoque de diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
8. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación.
9. Proyectos de etiqueta actualizados, por duplicado para su autorización.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-3). Cambio en el proceso de fermentación del antígeno, propagación viral o propagación celular, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</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
	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
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	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, 8-10	1-4
	<b>(WHO-V-4). Cambios en el proceso de purificación del antígeno, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</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
	b. Cambio con potencial moderado de impacto en la calidad del antígeno o	2, 4	1, 2, 5-7, 10, 11



	producto terminado (p.e., un cambio en el método químico de separación, tal como CLAR de intercambio iónico a CLAR de fase inversa).		
	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
<b>(WHO-V-5). Cambio en la escala de proceso de fabricación:</b>			
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. En la fermentación o propagación viral o etapa de propagación celular.	3-6, 10-12	2, 3, 5-7, 9, 11
	b. En la etapa de purificación.	1, 3, 5, 7	2, 5-7, 9, 11
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-V-6). Cambios en el fabricante de materias primas de origen biológico (p.e., suero fetal bovino, seroalbúmina humana, tripsina).</b>	Ninguna	4, 8, 12, 13
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-V-7). Cambios en la fuente de materias primas de origen biológico.</b>	Ninguna	4, 7, 12, 13
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-V-8). Introducción de pasos de reproceso.</b>	13	8, 10, 11, 14
<b>Condiciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>No hay cambios en el principio del proceso de esterilización del antígeno.</li> <li>El cambio no tiene un impacto sobre la etapa de aclaramiento viral o sobre la naturaleza química del agente inactivante.</li> <li>No hay cambios 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 aprobados.</li> <li>El cambio no se requiere por eventos recurrentes que se susciten durante la fabricación o por problemas de estabilidad.</li> <li>El cambio no afecta el proceso de purificación.</li> <li>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.</li> <li>El nuevo tren de fermentación es idéntico al(os) aprobado(s).</li> <li>No hay cambios en la edad aprobada de las células <i>in vitro</i>.</li> <li>No se espera que el cambio tenga un impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto final.</li> <li>No hay cambio en la proporcionalidad de materias primas (p.e., el cambio en la escala es lineal).</li> <li>El cambio en la escala implica el uso del mismo biorreactor (p.e., no involucra el uso de biorreactores más grandes).</li> <li>La necesidad de reprocesar no se debe a desviaciones recurrentes de los procesos validados y se identifica la causa que desencadena el reproceso.</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Justificación para la clasificación del(os) cambio(s) como mayores, moderados o menores en relación con el impacto en la calidad del antígeno.</li> <li>Resumen y diagrama de flujo del proceso de fabricación propuesto y sus controles de las etapas críticas.</li> <li>Si el cambio resulta en un incremento en el número de veces que se duplica 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.</li> <li>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</li> </ol>			





and pharmaceutical products”.

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, previa y posterior 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. Deberán justificar el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes
8. Descripción del lote y resumen comparativo de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, de al menos un (1) lote a escala comercial, previos y posteriores al cambio en el antígeno. Anexar certificado de análisis del antígeno y de las materias primas. Los datos completos de los siguientes dos (2) lotes de producción deben estar disponibles en el RAP, el titular del registro sanitario debe informar a la COFEPRIS en caso de obtener resultados fuera de especificaciones (el informe de acciones correctivas). Deberán justificar si se utiliza lotes de menor escala.
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 autorizada, 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. Deberán justificar si se utilizan los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
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 con un (1) lote de antígeno a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizada, 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. Deberán justificar si se utilizan los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
11. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad para colocar el primer lote a escala comercial del producto final fabricado utilizando el antígeno posterior al cambio en el programa de estabilidad.
12. Información que evalúe el riesgo con respecto a la contaminación potencial con agentes adventicios (por ejemplo, impacto en los estudios de eliminación viral y riesgo de BSE/TSE). Se recomienda seguir “WHO guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products”.
13. Información que demuestre la comparabilidad de las materias primas/reactivos de ambas fuentes con los certificados de análisis correspondientes.
14. Datos que describan la causa raíz que desencadena el reproceso, así como datos de validación (p.e., incremento del tiempo de espera, resistencia a estrés mecánico adicional) para prevenir que el reproceso no tiene impacto en el antígeno.



Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-9). Cambios en los bancos celulares, que involucre lo siguiente:</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>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Generación de un nuevo banco celular maestro (BCM).	1	1, 2, 5, 7-9
	b. Generación de un nuevo banco celular de trabajo (BCT).	Ninguna	1, 2
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	c. Cambio en el sitio de almacenamiento del banco celular.	5	10
	<b>(WHO-V-10). Cambios en el lote semilla, que involucre lo siguiente:</b> <i>Nota: Nuevas semillas virales o bacterianas que no están relacionadas con el lote semilla maestro (LSM) o el material pre-LSM generalmente requieren una nueva solicitud de un Registro Sanitario.</i>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Generación de un nuevo lote semilla maestro (LSM).	1	1, 5-9, 11
	b. Generación de un nuevo lote semilla de trabajo (LST).	2, 3	5-9, 11
	c. Generación de un nuevo lote semilla de trabajo (LST) mediante la ampliación del número de pases de un LST por arriba del nivel aprobado.	Ninguna	5-7, 11
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	d. Cambio del sitio de almacenamiento del lote semilla.	5	10
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	<b>(WHO-V-11). Cambio del sitio de prueba de los bancos celulares/lotes semilla.</b>	4, 5	10
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-V-12). Cambio en el protocolo de calificación del banco celular/lote semilla.</b>	Ninguna	3, 4
<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 MSL es generado de un MSL 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>No se han realizado cambios a las pruebas / criterios de aceptación utilizados para la liberación del banco celular/lote semilla.</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 reconocidas como equivalentes por esta Comisión.</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. 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</li> </ol>			



- no clínica y clínica relevante existente, y aspectos de uso de la vacuna.
6. Resultados comparativos tabulados de las pruebas de control de calidad para el nuevo lote semilla.
  7. 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. Deberán justificar el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
  8. 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 autorizada, 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. Deberán justificar si se utilizan los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
  9. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación.
  10. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Fabricación.
  11. Información revisada sobre la calidad y los controles de las materias primas críticas (p.e., huevos embrionados SPF, gallinas SPF) utilizados en la generación del nuevo LST/LSM, cuando aplique.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-13). Cambio en el equipo utilizado en el proceso de fabricación del antígeno, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Introducción de nuevo equipo con principios de operación diferente y diferente material de contacto.	Ninguna	1-6
	b. Introducción de nuevo equipo con los mismos principios de operación, pero diferente material de contacto.	Ninguna	1, 3-6
	c. Introducción del nuevo equipo con diferentes principios de operación, pero el mismo material de contacto.	Ninguna	1-3, 5, 6
	d. Reemplazo de equipo con equipo equivalente (incluyendo filtro).	Ninguna	1, 5-7

**Condiciones**

Ninguna

**Documentación de soporte**

1. Información sobre las pruebas de control en proceso.
2. Protocolo e informe del estudio de validación del proceso.
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.
4. Especificaciones, métodos de análisis y resultados sobre lixiviables y extraíbles.
5. Información del nuevo equipo 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.
6. Información que demuestra la recalificación del equipo o recalificación del cambio.
7. Justificación para considerar el equipo como similar/comparable, según aplique.

Homoclave de la	Descripción de la modificación	Condiciones a	Documentación
-----------------	--------------------------------	---------------	---------------



modificación		cumplir	de soporte
	<b>(WHO-V-14). Cambio en especificaciones de los materiales, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</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 semilla.	Ninguna	1, 3-6, 8, 11
	b. Materias primas/productos intermedios: reducción de los límites de especificación aprobados para los materiales de partida/productos intermedios.	1-4	1, 3-7
	<b>(WHO-V-15). Cambio en las pruebas y/o criterios de aceptación en proceso de fabricación del antígeno, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Reducción de los límites de las pruebas en proceso.	3, 5, 8, 9	2, 6
	b. Adición de nuevas pruebas y límites en proceso.	4, 5, 10, 11	2-6, 8, 10
	c. Eliminación de las pruebas en proceso no significativas.	4-6	2, 6, 9
	d. Ampliación de los límites de las pruebas en proceso aprobados.	Ninguna	2-6, 8, 10, 11
	e. Eliminación de prueba(s) en proceso que pueden tener un efecto significativo en la calidad del antígeno.	Ninguna	2, 6, 8, 10
	f. Adición o sustitución de una prueba en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad.	Ninguna	2-6, 8, 10
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-V-16). Cambio en el sitio donde se efectúan pruebas de los controles en proceso.</b>	3-5, 7, 8	12
<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 aprobados.</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 método 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>			



**Documentación de soporte**

1. Información de la calidad y los controles de los materiales (p.e., materias primas, materiales de partida, disolventes, reactivos, catalizadores) utilizados en la fabricación del antígeno después de la modificación; anexar certificados de análisis de las materias primas.
2. Información de los controles realizados en los pasos críticos del proceso de fabricación y en los productos 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 y/o descripción de las pruebas y límites durante el proceso previo y posterior al cambio.
7. 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 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. Deberán justificar el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
8. 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. Deberán justificar el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
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 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 autorizada, 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. Deberán justificar si se utiliza el enfoque de diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
12. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Fabricación.

**8.4.2.2. Control del antígeno.**

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-17). Cambios que afectan las pruebas de control de calidad (CC) de liberación y estabilidad del antígeno, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Transferencia de pruebas de CC de métodos no farmacopéicos a otro sitio.	1-3	1, 2
	b. Transferencia de pruebas de CC de métodos farmacopéicos a otro sitio.	1	1, 2
<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.</li> </ol>			





Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-18). Cambio en la especificación empleada para liberar el antígeno, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Eliminación de una prueba.	Ninguna	1, 5, 8
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	b. Adición de una prueba.	1-3	1-3, 5
	c. Sustitución de un método analítico.	Ninguna	1-5
	d. Cambio en las especies animales/cepas, 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
	e. Cambios menores a un método analítico aprobado.	4-7	1, 4, 5
	f. Un cambio de un método analítico interno a un método analítico farmacopéico reconocido.	4, 7	1-3
	g. Ampliación de un criterio de aceptación.	Ninguna	1, 5, 8
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	h. Reducción de un criterio de aceptación.	1, 8, 9	1
<b>Condiciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>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>No hay cambio en los límites/criterio de aceptación fuera de los límites permitidos para los ensayos aprobados.</li> <li>La adición de una prueba no es para monitorear nuevas especies de impurezas.</li> <li>No hay cambio en los criterios de aceptación fuera de los límites aprobados.</li> <li>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>El método analítico modificado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.</li> <li>El cambio no afecta la prueba de potencia.</li> <li>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>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>Especificaciones actualizadas del antígeno.</li> <li>Métodos analíticos actualizados, si se utilizan nuevos métodos analíticos</li> <li>Informe de validación, si se utilizan nuevos métodos analíticos.</li> <li>Resultados comparativos que demuestren que los métodos analíticos propuestos y aprobados son equivalentes.</li> <li>Justificación para la eliminación de la prueba o la especificación propuesta del antígeno (p.e., pruebas, criterios de aceptación o métodos analíticos).</li> <li>Datos que demuestren que el cambio en animales/cepas dan resultados comparables a aquéllos obtenidos usando los animales/cepas aprobadas.</li> <li>Certificado de salud y calidad, de las especies animales/cepas, para su uso (por ejemplo, certificado veterinario).</li> <li>Declaración/evidencia de que se mantiene la consistencia de la calidad y del proceso de producción.</li> </ol>			



#### 8.4.2.3. Estándares o Materiales de Referencia.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA	(WHO-V-19). Calificación de un nuevo estándar de referencia frente a un nuevo estándar primario internacional.	Ninguna	1, 2
COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA	(WHO-V-20). Cambio en el estándar de referencia interno (sin relación con un estándar internacional) a un estándar farmacopéico o internacional.	Ninguna	1, 2
COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA	(WHO-V-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).	1	1, 2
COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA	(WHO-V-22). Cambio del protocolo de calificación del estándar de referencia.	Ninguna	3, 4
COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA	(WHO-V-23). Ampliación de la vida útil del estándar de referencia.	2	5
<b>Condiciones</b>			
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.			
<b>Documentación de soporte</b>			
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).			
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.			

#### 8.4.2.4. Sistema contenedor-cierre.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR	(WHO-V-24). Cambio en el envase primario del sistema contenedor-cierre para el almacenamiento y transporte del antígeno.	Ninguna	1-5
<b>Condiciones</b>			
Ninguna			
<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 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 autorizada, 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. Deberán justificar si se utiliza el enfoque de diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
5. Tabla comparativa de especificaciones previas y posteriores al cambio.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-25). Cambio en las especificaciones del envase primario en el sistema contenedor-cierre del antígeno, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	a. Eliminación de una prueba.	1, 2	1, 2
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	b. Adición de una prueba.	3	1-3
	c. Sustitución de un método analítico.	6, 7	1-3
	d. Cambios menores a un método analítico.	4-7	1-3
	e. Ampliación de un criterio de aceptación.	Ninguna	1, 2
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	f. Reducción de un criterio de aceptación.	8	1

**Consideraciones**

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 demuestran 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.

**Documentación de soporte**

1. Especificaciones actualizadas del envase primario.
2. Justificación técnica del cambio.
3. Método(s) analítico(s) y validación.

**8.4.2.5. Estabilidad.**

Homoclave de la	Descripción de la modificación	Condiciones a	Documentación
-----------------	--------------------------------	---------------	---------------



modificación		cumplir	de soporte
	<b>(WHO-V-26). Cambio en la vida útil del antígeno o tiempo de almacenamiento del antígeno o de un producto intermedio del antígeno, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Ampliación.	Ninguna	1-5
	b. Reducción.	Ninguna	1-5
<b>Consideraciones</b>			
Ninguna			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Resumen de las pruebas y resultados de los estudios de estabilidad (p.e., protocolos, estudios realizados y resultados obtenidos).</li> <li>Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas, según corresponda.</li> <li>Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación.</li> <li>Justificación del cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.</li> <li>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>			

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-27). Cambio en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación del antígeno, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</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
	b. Adición de un tiempo de análisis en el protocolo de estabilidad post-aprobación.	Ninguna	4, 6
	c. Adición de prueba(s) en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.	1	1, 2, 4, 6
	d. Eliminación de un tiempo de análisis en el protocolo de estabilidad post-aprobación más allá de la vida útil aprobada.	Ninguna	4, 6
	e. Eliminación de un tiempo de análisis del protocolo de estabilidad post-aprobación dentro de la vida útil aprobada.	2	4, 6
<b>Condiciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>La adición de prueba(s) no se debe a problemas con la estabilidad o a la identificación de nuevas impurezas.</li> <li>La vida útil aprobada del antígeno es al menos de 24 meses.</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Copia de métodos de análisis, si se utilizan nuevos métodos analíticos.</li> <li>Protocolo e informe de validación de los nuevos métodos analíticos.</li> <li>Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas, según corresponda.</li> <li>Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad.</li> <li>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.</li> <li>Justificación para el cambio del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.</li> </ol>			



Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-28). Cambio en las condiciones de almacenamiento para el antígeno, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Adición o cambio de las condiciones de almacenamiento para el antígeno (p.e., ampliación o reducción del criterio de temperatura).	Ninguna	1-4
<b>Consideraciones</b>			
Ninguna			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas.</li> <li>Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad.</li> <li>Justificación del cambio en las condiciones de almacenamiento indicada en la etiqueta.</li> <li>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).</li> </ol>			

#### 8.4.3. Modificaciones al producto terminado.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-29). Cambio en la descripción o composición del producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Cambio en el volumen de llenado (p.e., misma concentración, diferente volumen).	Ninguna	2-7
	b. Adición de una nueva presentación (p.e., adición de una nueva jeringa prellenada donde la presentación aprobada es un frasco ampula para vacuna en una presentación líquida).	Ninguna	1-7
<b>Condiciones</b>			
Ninguna			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Justificación de los componentes empleados para la fabricación del producto terminado, (p.e., excipientes de elección, compatibilidad del antígeno con excipientes, lixiviables, compatibilidad con el nuevo sistema contenedor-cierre).</li> <li>Fórmula cuali-cuantitativa unitaria y 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.</li> <li>Especificación(es), métodos de análisis, validación (cuando aplique) y certificados de análisis de tres (3) lotes consecutivos a escala comercial.</li> <li>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.</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 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 autorizada, 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, anexar los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación de los tres (3) lotes de producto</li> </ol>			





- terminado. Deberán justificar si se utilizan los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
- 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).
  - Proyectos de etiqueta, instructivo e Información para prescribir en su versión amplia y reducida por duplicado para su autorización (si aplica).

**8.4.3.1. Descripción y composición del producto terminado: cambio del adyuvante.**

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 preclínica, que demuestre la seguridad y eficacia, para la autorización de un nuevo registro. Las recomendaciones en las "Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines" OMS pueden ser seguidas.

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.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-30). Cambio en el adyuvante químico/sintético que involucre lo siguiente:</b>	<b>químico/sintético</b>	<b>aprobado, que</b>
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Cambio o adición de un fabricante de un adyuvante químico/sintético.	Ninguna	2-6, 9, 10, 13
	b. Cambio en proceso de fabricación del adyuvante químico/sintético.	Ninguna	3-6, 9, 10
	c. Cambio en las especificaciones de un adyuvante químico/sintético (incluyendo las pruebas y/o métodos de análisis).	Ninguna	6-10
	<b>(WHO-V-31). Cambio en el adyuvante biológico, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Cambio o adición de un fabricante de un adyuvante biológico.	Ninguna	1-7, 9-12
	b. Cambio en el proceso de fabricación del adyuvante biológico.	Ninguna	1-7, 9-11
	c. Cambio en las especificaciones de un adyuvante biológico (incluyendo las pruebas y/o métodos analíticos).	Ninguna	6-10
<b>Condiciones</b>			
Ninguna			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>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>Certificados de análisis y control de los materiales (p. e., materias primas, materiales de partida) usados en la fabricación del adyuvante propuesto.</li> <li>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>Protocolo e informe de validación del proceso (por ejemplo, para la fabricación del adyuvante) a menos que se justifique lo contrario.</li> <li>Descripción de las características generales incluyendo: características físicas-químicas, datos de</li> </ol>			



caracterización, especificaciones, certificados de análisis del adyuvante y datos de estabilidad, según sea el caso.

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.
7. Copia actualizada de las especificaciones propuestas para el adyuvante (y actualización de los métodos analíticos, cuando aplique).
8. Para métodos analíticos nuevos copia del método analítico, protocolo e informe de la validación.
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 del adyuvante previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados.
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 autorizada, 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. Deberán justificar si se utiliza el enfoque de diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
11. Evidencia preclínica 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.

#### 8.4.3.2. 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.*

	<b>(WHO-V-32). Cambio en el diluyente, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Cambio en el proceso de fabricación	Ninguna	1-5
	b. Cambio o adición del origen de un diluyente	Ninguna	1-6
	c. Cambio de sitio para fabricar el diluyente (misma compañía)	1, 2	1, 3, 5, 6
	d. Adición de una línea de llenado de diluyente	1, 2, 4	1, 3, 5
	e. Adición de un diluyente en una línea de llenado aprobada	1, 2	1, 3, 5
	f. Eliminación de un diluyente	Ninguna	6
	g. Cambio o adición de un fabricante del diluyente	1-3	1-6
	h. Eliminación de un fabricante del diluyente	Ninguna	6

#### Condiciones

1. El diluyente es agua para inyectables 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.

**Documentación de soporte**

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 etiquetas, instructivo e Información para prescribir en su versión amplia y reducida por duplicado para su autorización (si aplica).

**8.4.3.3.Fabricación.**

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-33). Cambios en las instalaciones del sitio de fabricación/ fabricante del producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Cambio o adición de un sitio de fabricación para producto terminado incluyendo formulación, llenado y acondicionamiento primario.	Ninguna	1-8
	b. Cambio o adición de un sitio de acondicionamiento secundario, etiquetado, almacenamiento o distribución.	1, 2	1-3, 8
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	c. Eliminación de un sitio de fabricación para producto terminado.	1	8

**Condiciones:**

1. Sin cambio en la composición, forma farmacéutica, proceso de fabricación y especificación del producto terminado.
2. Sin cambio en el sistema contenedor-cierre y condiciones de almacenamiento.

**Documentación de soporte**



1. Nombre de la razón social, domicilio y responsabilidad del sitio de fabricación propuesto que involucra fabricación y pruebas.
2. Certificado de Buenas Practicas de Fabricación de los sitios que intervengan en la fabricación (si aplica).
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).
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.
5. Protocolo e informe del estudio de la validación del proceso. Los datos deben incluir las condiciones de transporte entre los sitios, (si aplica).
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; puede ser aceptable cuando se justifique.
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. Deberán justificar si se utiliza el enfoque de diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
8. Proyectos de etiquetas, instructivo e Información para prescribir en su versión amplia y reducida por duplicado para su autorización (si aplica).

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-34). Cambios en el proceso de fabricación de producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Aumento del tamaño de lote del proceso de fabricación en la etapa de formulación/llenado	1-4	1-6
	b. Adición o cambio de equipo (p.e. tanque de formulación, portafiltros, línea de llenado y liofilizador), (véase Modificación No. 13, Cambio en el equipo utilizado en el proceso de fabricación de antígenos).	Ninguna	1-9
	c. Adición de un tamaño de lote limitado por la escala aprobada o disminución del tamaño de lote	1-4	1, 4
	d. Adición de una nueva etapa de fabricación (p. e. filtración)	3	1-6
<b>Condiciones</b>			
1. 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).			
2. 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).
3. Los cambios no son resultado de acontecimientos que se repiten durante la fabricación ni por problemas con la estabilidad.
  4. No hay cambios en los principios de los procedimientos de esterilización del producto terminado.
  5. 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.

**Documentación de soporte**

1. 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.
2. Información de las pruebas de control realizadas durante el proceso, según sea el caso.
3. Protocolo e informe de los estudios de validación de procesos (p. e. los medios de llenado) según sea el caso.
4. 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. Deberán justificar si se utilizan los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos.
5. 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 del antígeno bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la COFEPRIS los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Deberán justificar si se utilizan los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
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.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-35). Cambio en los controles (pruebas en proceso y/o criterios de aceptación) aplicados durante el proceso de fabricación o en productos intermedios, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Reducción de límites en el proceso.	2, 3, 7	1, 5
	b. Adición de nuevas pruebas en proceso y límites.	2, 3, 8, 9	1-6, 8
	c. Eliminación de una prueba no significativa en el proceso.	2-4	1, 5, 7
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	d. La ampliación de límites aprobados en proceso.	Ninguna	1-6, 8, 9
	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
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	f. Adición o cambio de una prueba en el proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad.	Ninguna	1-6, 8





<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	<b>(WHO-V-36). Cambio en el sitio donde se llevan a cabo las pruebas de control en proceso.</b>	1-3, 5, 6	10
---	---	-----------	----

**Condiciones**

1. Sin cambios en las especificaciones que estén fuera de los límites aprobados del producto terminado.
2. Sin cambio en el perfil de impurezas fuera de los límites aprobados del producto terminado.
3. El cambio no se necesita por eventos recurrentes que surgen durante la fabricación o por problemas de estabilidad.
4. La prueba no se refiere a un atributo crítico (p.e., contenido, impurezas, cualquier característica física crítica o pureza microbiana).
5. El método de análisis remplazado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad, si aplica.
6. No hay cambios en los límites de control durante el proceso que estén fuera de los límites aprobados.
7. El método de análisis permanece igual, o los cambios en el método son menores.
8. Ningun método de prueba se refiere a un método novedoso no normalizado o a un método normalizado utilizado de forma novedosa.
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).

**Documentación de soporte**

1. Información aprobada sobre los controles utilizados en las etapas críticas del proceso de fabricación y en los intermediarios del antígeno propuesto.
2. Especificación actualizada del producto terminado si ha sido cambiada.
3. Métodos analíticos o resúmenes de éstos, cuando sean nuevos métodos analíticos.
4. Protocolo e informe de resultados de la validación del método analítico, si aplica.
5. Tabla comparativa o descripción de las pruebas actuales y propuestas en el proceso, si aplica.
6. Descripción de los lotes y resumen del proceso, así como, el comparativo de los resultados cuantitativos de las pruebas en proceso y de liberación de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial, previo y posterior al cambio del producto terminado. Anexar certificado de análisis del producto terminado.
7. Justificación o evaluación del riesgo que demuestre que el atributo no es significativo.
8. Justificación de las nuevas pruebas y límites en proceso.
8. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posteriores al cambio, 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 autorizada, 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, anexar los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación de los tres (3) lotes de producto terminado. Deberán justificar si se utilizan los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
9. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Fabricación.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-37). Cambios en las especificaciones utilizadas para liberar excipientes, que involucre lo siguiente:</b> <i>Nota: Este cambio excluye adyuvantes. Consulte los cambios específicos para adyuvantes [(WHO-V-30) y (WHO-V-31)].</i>		
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	a. Eliminación de una prueba de excipientes conocidos.	5, 8	1, 3
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	b. Adición de una prueba.	4	1-3
	c. Sustitución de un método analítico.	1-3	1, 2



	d. Cambios menores a un método analítico aprobado.	Ninguna	1, 2
	e. Cambio de un método analítico interno por un método analítico farmacopéico.	Ninguna	1, 2
	f. Ampliación de un criterio de aceptación.	Ninguna	1, 3
	g. Reducción de un criterio de aceptación.	3, 4, 6, 7	1
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	h. Eliminación de una prueba para excipientes nuevos.	9	1, 4

**Condiciones**

1. Los resultados de la validación del método demuestran que el método analítico propuesto es equivalente al método previamente aprobado.
2. El método de análisis que reemplaza al anterior mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.
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.
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).
5. Se demuestra que la prueba eliminada es redundante con respecto a las pruebas restantes o no es un requerimiento farmacopéico.
6. El método de análisis permanece igual o los cambios en la prueba de análisis son menores.
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.
8. Tener un método de análisis alternativo previamente autorizado para las especificaciones de atributos y pruebas.
9. La prueba eliminada es redundante con respecto a las pruebas restantes.

**Documentación de soporte**

1. Especificación actualizada del excipiente.
2. Resultados equivalentes entre los métodos analítico internos y los farmacopéicos cuando se utiliza un estándar farmacopéico reconocido en un método de análisis interno.
3. Justificación de las especificaciones propuestas para excipientes (p.e., demostrar la aplicabilidad de la monografía para el control del excipiente y el impacto potencial en el desempeño del producto terminado).
4. Justificación de las especificaciones propuestas para excipientes (p.e., demostrar la aplicabilidad de las especificaciones para el control del excipiente y el impacto potencial en el desempeño del producto terminado).

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-V-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
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-V-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
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-V-40). Cambio en la fuente de un excipiente con riesgo de EEB/EET a otra fuente con igual riesgo.</b>	2, 3	2-7



<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-V-41). Cambio en la fabricación de un excipiente biológico.</b> <i>Nota: Se excluyen los adyuvantes biológicos. Para cambios en el adyuvante ver numerales WHO-V-30 y WHO-V-31.</i>	Ninguna	2-7
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-V-42). Cambio de fabricante de excipientes derivados de plasma (p.e., seroalbúmina humana).</b>	Ninguna	3-9
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-V-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 WHO-V-30 y WHO-V-31.</i>	Ninguna	2, 3, 5-7
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	<b>(WHO-V-44). Cambio en el sitio donde se efectúan las pruebas de control de calidad de los excipientes.</b>	1	10
<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>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.</li> <li>El excipiente nuevo no requiere de evaluación de los datos de seguridad viral.</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Declaración emitida por el fabricante en el que indique que el origen del excipiente es totalmente vegetal o sintético.</li> <li>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.</li> <li>Datos de comparabilidad del excipiente propuesto con el excipiente aprobado, en términos de la caracterización fisicoquímica y perfil de impurezas.</li> <li>Resumen y diagrama de flujo del proceso de fabricación y sus controles de las etapas críticas, incluir los productos intermedios del excipiente propuesto.</li> <li>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.</li> <li>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 autorizada, 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, anexar los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación de los tres (3) lotes de producto terminado. Deberán justificar si se utilizan los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.</li> <li>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.</li> <li>Los datos completos del proceso de fabricación y seguridad clínica, para sustentar el uso del excipiente propuesto derivado de plasma humano.</li> <li>Carta del fabricante certificando que no se hicieron cambios al excipiente derivado de plasma, comparado con el excipiente actualmente aprobado.</li> </ol>			



10. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Fabricación.

**8.4.3.4. Control de producto terminado.**

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-45). Cambios que afectan las pruebas de control de calidad (CC) de producto terminado (liberación y estabilidad), que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Transferencia de las actividades de pruebas de CC para un ensayo no farmacopéico a una nueva empresa no aprobada en la autorización o licencia de comercialización actual, o a un sitio diferente dentro de la misma empresa.	Ninguna	1, 2
	b. Transferencia de las actividades de pruebas de CC para un ensayo farmacopéico a una nueva empresa no aprobada en la autorización o licencia de comercialización actual.	1	1, 2
<b>Condiciones</b>			
1. Las pruebas de CC transferidas, no incluyen ensayo de potencia o bioensayo.			
<b>Documentación de soporte</b>			
1. Informe de la transferencia de tecnología del(os) método(s) analítico(s). 2. Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del nuevo sitio de análisis.			

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-46). Cambio en las especificaciones para liberar el producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Eliminación de una prueba.	Ninguna	1, 7, 8
	b. Adición de una prueba.	1, 2, 9	1-3, 6
	c. Cambio en las especies animales/cepas, para una prueba (p.e. nuevas especies/cepas, animales de diferente edad y/o nuevo proveedor donde el genotipo del animal no puede ser confirmado).	Ninguna	4, 9
	d. Cambio de un método analítico.	Ninguna	1-3, 5, 6
	e. Cambios menores a un método de análisis aprobado.	3-6	2, 6
	f. Cambio de un método de análisis interno a un método de análisis farmacopéico.	3, 6	1-3
	g. Ampliación de un criterio de aceptación.	Ninguna	1, 6-8
	h. Reducción de un criterio de aceptación.	7-10	1
<b>Condiciones</b>			
1. Sin cambio en las especificaciones/criterios que estén fuera de los límites aprobados para los ensayos. 2. La adición de una prueba no es para monitorear nuevas impurezas. 3. Sin cambio en los criterios que estén fuera de los límites aprobados. 4. 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. 5. El método de análisis modificado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad. 6. El cambio no concierne a la prueba de potencia.			



7. El cambio está dentro de los criterios de aceptación aprobados.
8. 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).
9. El cambio no resulta de eventos inesperados que surgen durante la fabricación (p.e, nuevas impurezas no evaluadas o contenido de impurezas fuera de los límites aprobados).
10. El método de análisis permanece igual, o los cambios en el método de análisis son menores.

**Documentación de soporte**

1. Especificaciones propuestas actualizadas del producto terminado.
2. Métodos analíticos o resúmenes de éstos, cuando sean nuevos métodos analíticos.
3. Protocolo e informe de resultados de la validación del método analítico, si aplica.
4. Datos que demuestren que el cambio en los animales dan resultados comparables con los obtenidos usando los animales previamente aprobados.
5. 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; anexar certificados de análisis.
6. 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) o para el cambio de la especificación (p.e., demostrar la adecuabilidad del criterio de aceptación revisado para controlar el producto terminado).
7. Justificación de la eliminación de la prueba (p.e, demostrar la aplicabilidad de las especificaciones para controlar el producto terminado, incluyendo los productos de degradación).
8. Justificación y evidencia de que la consistencia del control de calidad y el proceso de fabricación se mantienen.
9. Certificado de salud y calidad para su uso (p.e., certificado veterinario).

**8.4.3.5. Estándares o Materiales de Referencia.**

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA	(WHO-V-47). Calificación de un nuevo estándar de referencia frente a un nuevo estándar primario internacional.	Ninguna	1, 2
COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA	(WHO-V-48). Cambio en el estándar de referencia de uso interno (sin relación con un estándar internacional) a un estándar farmacopéico o internacional.	Ninguna	1, 2
COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA	(WHO-V-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).	1	2
COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA	(WHO-V-50). Cambio del protocolo de calificación del estándar de referencia.	Ninguna	3, 4
COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA	(WHO-V-51). Ampliación de la vida útil del estándar de referencia.	2	5
<b>Condiciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. La calificación de un nuevo estándar de referencia es acorde con el protocolo aprobado.</li> <li>2. La ampliación de la vida útil es acorde con el protocolo aprobado.</li> </ol>			
<b>Documentación de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Justificación para el cambio en el estándar de referencia.</li> <li>2. Información que demuestre la calificación de los estándares o materiales de referencia propuestos (p.e.,</li> </ol>			





- origen, caracterización y certificado de análisis).
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 soportar los datos de la ampliación de la vida útil del estándar de referencia.

**8.4.3.6. Sistema contenedor-cierre.**

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	<b>(WHO-V-52). Cambio en el envase primario (p.e., nuevo recubrimiento, adhesivo, tapón, tipo de vidrio).</b> <i>Nota: La adición de un nuevo envase primario (p.e., la adición de nueva presentación en jeringa pre-llenada, ampolleta o frasco ámpula a la previamente aprobada) ver el cambio WHO-V-29</i>	Ninguna	1-6
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	<b>(WHO-V-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	2, 5
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	<b>(WHO-V-54). Eliminación de un sistema contenedor cierre.</b>	Ninguna	Ninguno

**Condiciones**

Ninguna

**Documentación de soporte**

1. Para productos estériles, protocolo e informe del estudio de validación del proceso de esterilización.
2. 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).
3. 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.
4. 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; puede ser aceptable cuando se justifique.
5. 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. Deberán justificar si se utilizan los diseños de análisis reducidos tales como factoriales

fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.

6. 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.).

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-55). Cambio de fabricante de los componentes del envase primario, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Cambio o adición del fabricante. <i>Nota: Cambio en el sistema contenedor-cierre que involucre nuevos materiales, forma o dimensiones requiere de datos que soporten dichos cambios, ver el cambio WHO-V-52.</i>	1, 2	1-5
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	b. Eliminación de un fabricante.	Ninguna	Ninguna

**Condiciones**

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.
2. No cambia las especificaciones fuera de los límites aprobados del envase primario o de sus componentes.

**Documentación de soporte**

1. Descripción, composición, especificaciones, métodos y certificados de análisis del envase primario emitidos por el nuevo proveedor.
2. Datos que demuestren la aplicabilidad del envase primario propuesto (p.e., pruebas lixiviables y extraíbles).
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 autorizada, 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, anexas los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación de los tres (3) lotes de producto terminado. Deberán justificar si se utilizan los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales o categoría o niveles extremos; el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes.
4. Carta del titular del Registro Sanitario certificando que no hay cambios en el envase primario.
5. Certificado de análisis para el envase suministrado por el nuevo fabricante y comparación con certificado de análisis del envase homologado.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-56). Cambio en las especificaciones usadas para liberar un componente del envase primario o un componente funcional del envase secundario, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	a. Eliminación de una prueba.	1, 2	1, 2
	b. Adición de una prueba.	3	1, 2
	c. Sustitución de un método de análisis.	6, 7	1-3
	d. Cambios menores a un método de análisis.	4-7	1-3
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A</b>	e. Ampliación de un criterio de	Ninguna	1, 2



<b>MODERADA</b>	aceptación.		
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	f. Reducción de un criterio de aceptación.	8	1
<b>Condiciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>La prueba eliminada ha demostrado ser redundante con respecto a las pruebas restantes o ya no es un requerimiento farmacopéico.</li> <li>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>El cambio no es requerido por eventos recurrentes originados durante la fabricación o por problemas de estabilidad.</li> <li>No hay cambio en los criterios de aceptación fuera de los límites aprobados.</li> <li>El nuevo método de análisis es del mismo tipo.</li> <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>Especificaciones actualizadas propuestas para liberar un componente del envase primario o un componente funcional del envase secundario del sistema contenedor cierre.</li> <li>Justificación del cambio en la especificación de un componente del envase primario del sistema contenedor cierre.</li> <li>Descripción del método de análisis y si aplica su validación.</li> </ol>			

#### 8.4.3.7. Estabilidad.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-57). Cambio en la vida útil para producto terminado, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Ampliación (incluye la vida útil de producto terminado, una vez abierto y para reconstitución).	Ninguna	1-5
	b. Reducción (incluye la vida útil de producto terminado, una vez abierto y para reconstitución).	Ninguna	1-5
<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> <li>Proyectos de etiqueta, instructivo(s) e información para prescribir por duplicado, según corresponda.</li> </ol>			

Homoclave de la	Descripción de la modificación	Condiciones a	Documentación
-----------------	--------------------------------	---------------	---------------



modificación		cumplir	de soporte
	<b>(WHO-V-58). Cambio en el protocolo de estabilidad del producto terminado posterior a la aprobación, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	a. Cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación, tal como eliminación de una prueba, reemplazo de un método analítico o cambio en la temperatura de almacenamiento.	Ninguna	1-6
<b>COFEPRIS-2022-022-011-A MENOR</b>	b. Adición de tiempo(s) de muestreo en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.	Ninguna	4, 6
	c. Adición de prueba(s) en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.	1	4, 6
<b>COFEPRIS-2022-022-012-A MODERADA</b>	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
	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

**Condiciones**

1. La adición de prueba(s) no se debe a problemas de estabilidad o a la identificación de nuevas impurezas.
2. La vida útil aprobada del producto terminado es de al menos 24 meses.

**Documentación de soporte**

1. Especificación, métodos de análisis, si se utilizan nuevos métodos analíticos.
2. Protocolo e informe del estudio de validación, si se utilizan nuevos métodos analíticos.
3. Condiciones propuestas de almacenamiento y/o de vida útil, según corresponda.
4. Protocolo actualizado de estabilidad posterior a la aprobación.
5. Si procede, los resultados de la prueba de estabilidad para sustentar el cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación de conformidad con la norma y/o guías internacionales.
6. Justificación del cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Condiciones a cumplir	Documentación de soporte
	<b>(WHO-V-59). Cambio en el etiquetado de las condiciones de almacenamiento del producto terminado, diluido o vacuna reconstituida, que involucre lo siguiente:</b>		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Adición o cambio de las condiciones de almacenamiento de producto terminado, diluyente o vacuna reconstituida	Ninguna	2-4, 6
	b. Adición de una leyenda precautoria (p.e., no congelar)	Ninguna	1, 2, 4-6
	c. Eliminación de una leyenda precautoria (p.e., no congelar)	Ninguna	1, 2, 4, 6

**Condiciones**

Ninguna

**Documentación de soporte**

1. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestos.
2. Justificación del cambio en la etiqueta de la declaración de las condiciones de almacenamiento o leyendas precautorias.



3. Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad actualizados.
4. 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.
5. 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.
6. Proyectos de etiquetas, instructivo(s) e Información para prescribir en su versión amplia y reducida por duplicado para su autorización (si aplica).

## 8.5. Modificaciones relacionadas a la seguridad y eficacia o con un impacto en el uso clínico del medicamento y/o en los anexos de los medicamentos biotecnológicos, biológicos y vacunas.

### 8.5.1. Categorías de los cambios.

Después de evaluar el impacto de un cambio relacionado con el uso clínico o con la información de los anexos sobre el uso seguro y eficaz del medicamento, el Titular o Representante Legal del Registro Sanitario, debe clasificar este cambio en una de las siguientes categorías:

- Cambios en la seguridad y la eficacia;
- Cambio en los anexos del medicamento;
- Cambio urgente de los anexos del medicamento.

#### 8.5.1.1. Cambios de seguridad y eficacia

Las modificaciones de seguridad y eficacia son cambios que tienen un impacto en el uso clínico del medicamento en relación con la seguridad, eficacia, dosificación y administración. Para sustentar tales cambios, se requieren datos de estudios clínicos, en algunos casos de estudios preclínicos clínicamente relevantes, así como datos de evidencia postcomercialización. Los cambios de seguridad y eficacia requieren la presentación de una solicitud de modificación a las condiciones de registro, y la aprobación por la COFEPRIS antes de su implementación.

Los datos de seguridad y eficacia necesarios para respaldar un cambio pueden variar según el impacto del cambio, las consideraciones de riesgo-beneficio y las características específicas del producto, es decir, no existe un enfoque "único para todos". Por lo tanto, este anexo proporciona una lista de ejemplos de cambios en las diversas categorías, sin ser limitante de otros cambios y sin limitar la evidencia requerida para sustentar cada modificación.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Documentación de soporte
	<b>(WHO-B-1). Cambio en la indicación terapéutica:</b>	
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	1. Adición de una nueva indicación terapéutica (p.e., tratamiento de una enfermedad no especificada previamente).	1-9
	2. Modificación de una indicación aprobada (por ejemplo, ampliación del grupo etario o restricción de una indicación basada en estudios clínicos que demuestren falta de eficacia).	1-9
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-B-2). Cambio en la dosis recomendada y/o en el esquema de dosificación.</b>	1-9
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-B-3). Cambio en el uso en grupos específicos de riesgo (p.e., adición de información en mujeres embarazadas o pacientes inmunocomprometidos).</b>	



<b>COFEPRIS-2022-022-013-A - MAYOR</b>	<b>(WHO-B-4). Cambio para agregar información sobre la coadministración con otros medicamentos.</b>	1-3, 5-9
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A - MAYOR</b>	<b>(WHO-B-8). Cambio para agregar un nuevo dispositivo de administración (p.e., la adición de una jeringa prellenada o de una pluma precargada).</b>	
	<b>(WHO-B-9). Cambio en las medidas de manejo de riesgos existentes:</b>	
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A - MAYOR</b>	a. Eliminación de una vía de administración, eliminación de una concentración existente debido a razones de seguridad.	1-3, 5-9
	b. Eliminación de una contraindicación.	
	c. Cambio de una contraindicación a una precaución.	
<b>Condiciones</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Estas modificaciones tienen un impacto en el uso clínico del medicamento en relación con la seguridad, eficacia, dosificación y administración.</li> <li>La información de soporte incluye de manera enunciativa más no limitativa reportes de estudios clínicos, preclínicos, evidencia postcomercialización, según aplique.</li> <li>-La información aplicable deberá presentarse debidamente organizada en formato CTD según los módulos a presentar (p.e. Módulo 2 Resúmenes, Módulo 4 Estudios preclínicos, Módulo 5 Estudios clínicos, etc.).</li> </ol>		
<b>Documentación de soporte</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Descripción detallada y racional del cambio solicitado.</li> <li>Control de cambios de los anexos, incluyendo la referencia al documento que sustente cada cambio.</li> <li>Etiquetas, instructivo(s) e Información para Prescribir previamente autorizados.</li> <li>Oficio de Comité de Moléculas Nuevas/SEPB* con opinión favorable para el cambio solicitado.</li> <li>Proyectos de etiquetas, instructivo(s) e Información para Prescribir con las modificaciones solicitadas, por duplicado, según corresponda.</li> <li>Resumen de los métodos utilizados y de los estudios realizados para evaluar el impacto del cambio sobre la seguridad y/o eficacia del medicamento.</li> <li>Justificación técnica del cambio solicitado, que podrá incluir alguno(s) de los siguientes ejemplos según aplique u otra información técnica de soporte: <ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios clínicos (protocolo/enmiendas, plan de análisis estadístico, reporte del estudio clínico).</li> <li>Estudios de comparabilidad.</li> <li>Evidencia de extrapolación de indicaciones terapéuticas.</li> <li>Estudios preclínicos (in vivo, in vitro).</li> <li>Información de Farmacovigilancia (reportes periódicos de seguridad u otros).</li> </ul> </li> <li>Información sobre métodos de los estudios/análisis clínicos (procedimientos operativos estándar) y validaciones, cuando aplique.</li> <li>El comprobante de trámite ante el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) solicitando las actualizaciones aplicables.</li> </ol>		

\*Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, cuando aplique.

### 8.5.1.2. Cambios en los anexos del medicamento.

Este tipo de modificaciones generalmente se sustentan en datos de farmacovigilancia, sin requerir datos de eficacia clínica.

Los siguientes son ejemplos de cambios en la información del etiquetado (anexos) del producto que afectan el uso clínico de un producto:

- Cambio en la frecuencia de aparición de una determinada reacción adversa.
- Adición de una contraindicación o precaución (por ejemplo, identificación de una subpoblación específica como de mayor riesgo, como personas con una afección concomitante o un grupo de edad específico)

Este tipo de cambios requiere la presentación de una solicitud de modificación, así como la aprobación de la COFEPRIS antes de la implementación.

Los cambios respaldados por grandes estudios clínicos o preclínicos generalmente no se consideran cambios en la información de la etiqueta del producto, sino cambios en la seguridad y la eficacia.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Documentación de soporte
COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR	(WHO-B-1). Adición de un evento adverso que se identifica como consistente con una asociación causal con la administración del medicamento	1-6
COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR	(WHO-B-2). Cambio en la frecuencia de la ocurrencia de una determinada reacción adversa.	
COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR	(WHO-B-3). Adición de una contraindicación o precaución (por ejemplo, identificación de una subpoblación específica con mayor riesgo, como personas con una afección concomitante o un grupo de edad específico).	
COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR	(WHO-B-4). Refuerzo, aclaración o cambios en el texto de los anexos relacionado con las contraindicaciones, advertencias, precauciones y reacciones adversas.	
COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR	(WHO-B-5). Revisión y actualización de las instrucciones de uso, incluidas las instrucciones de: dosificación, administración y preparación con la finalidad de optimizar el uso seguro del medicamento.	
<b>Condiciones</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Estas modificaciones generalmente se asocian a cambios para mejorar el manejo de riesgo en la población para la cual está autorizado el uso del medicamento.</li> <li>La información de soporte incluye de manera enunciativa más no limitativa información de farmacovigilancia (reportes periódicos de seguridad u otros aplicables).</li> <li>-La información aplicable deberá presentarse debidamente organizada en formato CTD según corresponda.</li> </ol>		
<b>Documentación de soporte</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Descripción detallada y racional del cambio solicitado.</li> <li>Control de cambios de los anexos, incluyendo la referencia al documento que sustente cada cambio.</li> <li>Etiquetas, instructivo(s) e Información para Prescribir previamente autorizados.</li> <li>Proyectos de etiquetas (cuando aplique), instructivo(s) e Información para Prescribir con las modificaciones solicitadas, por duplicado, según corresponda.</li> <li>Justificación técnica del cambio solicitado, que podrá incluir alguno(s) de los siguientes ejemplos según aplique u otra información técnica de soporte: <ul style="list-style-type: none"> <li>Información de Farmacovigilancia (reportes periódicos de seguridad u otros), y análisis estadístico de los resultados.</li> <li>Estudios de farmacovigilancia postcomercialización.</li> <li>Otros</li> </ul> </li> <li>El comprobante de trámite ante el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) solicitando las actualizaciones aplicables.</li> </ol>		



### 8.5.1.3. Cambio urgente de la información de los anexos del medicamento.

Estos cambios deben implementarse de manera expedita para mitigar un riesgo potencial para la población en la que el medicamento está actualmente aprobado para su uso.

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Documentación de soporte
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-B-1). Cambios en los anexos que deben implementarse de manera expedita para mitigar un riesgo potencial en la población para la cual se autorizó el medicamento.</b>	1-6
<b>Condiciones</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Estas modificaciones generalmente se orientan a mitigar riesgos en la población para la cual está autorizado el uso del medicamento.</li> <li>La información de soporte es diversa, pudiendo incluir información de farmacovigilancia, u otros aplicables.</li> <li>-La información aplicable deberá presentarse debidamente organizada en formato CTD según corresponda.</li> </ol>		
<b>Documentación de soporte*</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Descripción detallada y racional del cambio solicitado.</li> <li>Control de cambios de los anexos, incluyendo la referencia al documento que sustente cada cambio.</li> <li>Etiquetas, instructivo(s) e Información para Prescribir previamente autorizados.</li> <li>Proyectos de etiquetas, instructivo(s) e Información para Prescribir con las modificaciones solicitadas, por duplicado, según corresponda.</li> <li>Justificación técnica del cambio solicitado, que podrá incluir alguno(s) de los siguientes ejemplos según aplique u otra información técnica de soporte: <ul style="list-style-type: none"> <li>Información de Farmacovigilancia (reportes periódicos de seguridad u otros).</li> <li>Estudios de farmacovigilancia postcomercialización.</li> <li>Otros</li> </ul> </li> <li>El comprobante de trámite ante el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) solicitando las actualizaciones aplicables.</li> </ol>		

\* En caso de duda, los titulares/representantes legales del registro sanitario podrán consultar a COFEPRIS y acordar la documentación de respaldo requerida antes de someter la modificación.

### 8.5.2. Vacunas

Homoclave de la modificación	Descripción de la modificación	Documentación de soporte*
	<b>(WHO-V-1). Cambio de la indicación terapéutica:</b>	
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Adición de una nueva indicación terapéutica (p. e., prevención de una enfermedad no especificada previamente).</li> <li>Modificación de una indicación aprobada. (p. e., ampliación del grupo etario).</li> </ol>	1-9
	<b>(WHO-V-2). Cambio en la dosis recomendada y/o esquema de dosificación:</b>	
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Adición de un nuevo esquema de vacunación (p.e., adición de esquemas de vacunación acelerados).</li> <li>Adición al esquema de vacunación existente (p.e., adición de una dosis de refuerzo).</li> <li>Modificación del esquema de vacunación existente (p.e., cambio del intervalo de tiempo recomendado para las vacunas de refuerzo).</li> </ol>	1-9



<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-V-3). Cambio en la información sobre excreción viral y transmisión.</b>	1-3, 5-9
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-V-4). Inclusión de información para la administración concomitante con otras vacunas o medicamentos.</b>	
	<b>(WHO-V-5). Cambios relacionados al manejo de riesgos/seguridad:</b>	
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	a. Inclusión de información en el uso en mujeres embarazadas o pacientes inmunocomprometidos.	1-9
	b. Eliminación de una contraindicación	
	c. Eliminación de una vía de administración existente y/o concentración y/o forma farmacéutica debido a razones de seguridad.	1-3, 5-9
	d. 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).	
	e. Incorporación de una reacción adversa no identificada previamente por estar causalmente relacionada con el uso de la vacuna.	
	f. Cambio en la frecuencia de la ocurrencia de una reacción adversa dada.	
g. Refuerzo o aclaración del texto relacionado con contraindicaciones, advertencias, precauciones y reacciones adversas		
h. Revisión/actualización de las instrucciones de uso, incluidas las instrucciones de: dosificación, administración y la preparación para la administración con la finalidad de optimizar el uso seguro de la vacuna.		
<b>COFEPRIS-2022-022-013-A MAYOR</b>	<b>(WHO-V-6) Ampliación del texto de la Información para Prescribir en su versión amplia y reducida no contempladas en los numerales anteriores.</b>	1-3, 5-8
<b>Condiciones</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Urgente** y requerir una rápida implementación.</li> <li>Cambios que impactan en el uso clínico</li> <li>Pueden incluir la implementación 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).</li> </ol>		
<b>Documentación de soporte*</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Descripción detallada y racional del cambio solicitado.</li> <li>Control de cambios de los anexos, incluyendo la referencia al documento que sustente cada cambio.</li> <li>Etiquetas, instructivo(s) e Información para Prescribir previamente autorizados.</li> <li>Oficio de Comité de Moléculas Nuevas/SEPB* con opinión favorable para el cambio solicitado.</li> <li>Proyectos de etiquetas, instructivo(s) e Información para Prescribir con las modificaciones solicitadas, por duplicado, según corresponda.</li> <li>Resumen de los métodos utilizados y de los estudios realizados para evaluar el impacto del cambio sobre la seguridad y/o eficacia del medicamento.</li> <li>Justificación técnica del cambio solicitado, que podrá incluir alguno(s) de los siguientes ejemplos según aplique u otra información técnica de soporte: <ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios clínicos (protocolo/enmiendas, plan de análisis estadístico, reporte del estudio clínico).</li> <li>Estudios de comparabilidad.</li> <li>Evidencia de extrapolación de indicaciones terapéuticas.</li> <li>Estudios preclínicos (<i>in vivo</i>, <i>in vitro</i>).</li> </ul> </li> </ol>		



- Información de Farmacovigilancia (reportes periódicos de seguridad u otros).
8. Información sobre métodos de los estudios/análisis clínicos (procedimientos operativos estándar) y validaciones, cuando aplique.
  9. El comprobante de trámite ante el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) solicitando las actualizaciones aplicables.

\* Los requisitos citados se enlistan de manera no limitativa, por lo cual el solicitante podrá presentar información adicional a la aquí enlistada, según sea necesario.

Para los estudios clínicos y preclínicos 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.

\*\* Los cambios urgentes en la información del etiquetado del producto deben implementarse de manera expedita para mitigar un riesgo potencial para la población para la cual se encuentra autorizada la vacuna. Los titulares/representantes legales del registro sanitario podrán consultar a COFEPRIS y acordar la documentación de respaldo requerida antes de someter la modificación.





## 9. Bibliografía.

- 9.1. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.
- 9.2. Ley General de Salud.
- 9.3. Ley de Infraestructura de la Calidad.
- 9.4. Ley Federal de Procedimiento Administrativo.
- 9.5. Ley Federal de Derechos.
- 9.6. Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
- 9.7. Reglamento de Insumos para la Salud.
- 9.8. Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.
- 9.9. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- 9.10. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad.
- 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-036-SSA2-2012 Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos (sueros) e inmunoglobulinas en el humano.
- 9.14. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- 9.15. Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012 Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.
- 9.16. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios.
- 9.17. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.
- 9.18. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.
- 9.19. Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.
- 9.20. Acuerdo por el que se emiten los Lineamientos para autorizar la distribución o venta de lotes de productos biológicos.
- 9.21. WHO Technical Report Series No. 996, 2016. Annex 10.- WHO general guidance on variations to multisource pharmaceutical products.
- 9.22. 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).
- 9.23. 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).
- 9.24. 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).
- 9.25. 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).
- 9.26. 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).
- 9.27. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products. WHO Expert Committee on Biological Standardization: Sixty-eighth report. Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 1011, 2018).
- 9.28. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines. WHO Expert Committee on Biological Standardization: Sixty-fifth report. Annex 4 (WHO Technical Report Series, (No. 993, 2015).
- 9.29. WHO guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products. Geneva: World Health Organization; 2003 (WHO/BCT/QSD/03.01).



- 9.30. 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).
- 9.31. 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).
- 9.32. Revisión de documentos existentes sobre planificación de estudios clínicos sobre Vacunas, Organización Mundial de la Salud Ginebra 1999.
- 9.33. Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixtyfourth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 987).
- 9.34. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixtieth report. Geneva: World Health Organization; 2013: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 977).
- 9.35. Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs). In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2017: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 1004).
- 9.36. ICH guideline Q3C (R5) on impurities: guideline for residual solvents, 2015. European Medicines Agency
- 9.37. ICH E3 Structure and content of clinical study reports.
- 9.38. ICH guideline M4 (R4) on common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD (June 15th, 2016).
- 9.39. ICH M4E (R2): Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: Efficacy (September, 2002).
- 9.40. ICH M4Q (R1): The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality (September 12th, 2002).
- 9.41. ICH M4S (R2): The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety (December 20th, 2002).
- 9.42. ICH Q1A (R2): Stability Testing of new Drug Substances and Products (August 1st, 2003).
- 9.43. ICH Q2 (R1): Validation of analytical procedures (June 1st, 1995).
- 9.44. ICH Q4: Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions (November, 2007).
- 9.45. ICH Q5E Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. 2004. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- 9.46. ICH S1C Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals.
- 9.47. ICH S6 (R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals.
- 9.48. ICH S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals.
- 9.49. ICH S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals.
- 9.50. 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.
- 9.51. Quality of Biotechnological Products: Stability testing of Biotechnological/Biological products, Q5C; 1995. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- 9.52. Stability testing of new drug substances and products, Q1A (R2); 2003. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- 9.53. Bracketing and Matrixing designs for stability testing of new drug substances and products, Q1D; 2003. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- 9.54. Derivation and characterisation of cell substrates used for production of Biotechnological/Biological products, Q5D; 1997. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- 9.55. Comparability of Biotechnological/Biological products subject to changes in their manufacturing process, Q5E; 2004. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- 9.56. Viral safety evaluation of Biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin, Q5A (R1); 1999. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- 9.57. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (<https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/spanish>).



- 9.58. IPRP Biosimilars Working Group Reflection Paper on Extrapolation of Indications in Authorization of Biosimilar Products.
  - 9.59. FDA: Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA, 2004.
  - 9.60. FDA Guidance for Industry.- SUPAC: Manufacturing Equipment Addendum, Guidance December 2014- Pharmaceutical Quality/CMC.
  - 9.61. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product.
  - 9.62. Appendix 2: Variation types – biological medicines. Variations to prescription medicines – excluding variations requiring evaluation of clinical or bioequivalence data. Version 3.0, July 2019. Therapeutic Goods Administration, Department of Health, Australian Government.
  - 9.63. Variations to prescription medicines – excluding variations requiring evaluation of clinical or bioequivalence data, Appendix 2: Variation types – biological medicines. Australian Government, Department of Health, Therapeutic Goods Administration. Jul 2019.
  - 9.64. Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-derived Products, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), April 1996.
  - 9.65. A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC). European Medicines Agency.
  - 9.66. Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. European Medicines Agency.
  - 9.67. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development (EMA/129698/2012, draft).
  - 9.68. Guidance for Sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics. Health Canada.
  - 9.69. Guidance for Sponsors: Information and Submission Requirements for Biosimilar Biologic Drugs. Swissmedic. Authorisation of Similar Biological Medicinal Products.
-