TERCERA SECCION

SECRETARIA DE SALUD

PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable y un medicamento biotecnológico es biocomparable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas.

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

MIKEL ANDONI ARRIOLA PEÑALOSA, Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39, de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4, de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3o., fracciones XXIV y XXV, 17 bis, fracciones III y VI, 100, 102, 194, 194 bis, 195, 214, 221, 257, 258, 259, 260, fracción I y 391 Bis, de la Ley General de Salud; 38, fracción II, 40, fracciones I, V, XI y XII, 41, 43 y 47, fracción I, de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2o., fracciones VII bis 2 y XIII bis I, 11, 72, 73, 100, 122, 177 bis 2, 177 bis 3, 177 bis 4 y 177 bis 5 y 211, del Reglamento de Insumos para la Salud; 28 y 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2, Apartado C, fracción X, 36 y 37 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, 3o. fracciones I, literal b y II, 10 fracciones IV y VIII, del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, he tenido a bien ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación del Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable y un medicamento biotecnológico es biocomparable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas.

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

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

PREFACIO

En la elaboración de la presente Norma participaron las siguientes instituciones y organismos:

SECRETARÍA DE SALUD.

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS.

Comisión de Autorización Sanitaria.

Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura.

Comisión de Operación Sanitaria.

Comisión de Fomento Sanitario.

Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos.

Coordinación General Jurídica y Consultiva.

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL.

Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud.

Grupo de expertos en pruebas de Intercambiabilidad.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

División Institucional de Cuadros Básicos de Insumos para la Salud.

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL.

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados.

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

Escuela Superior de Medicina.

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

Dirección Médica. Cuadros Básicos.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS “Ismael Cosío Villegas”.

Unidad de Investigación en Farmacología.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

Facultad de Química.

Facultad de Medicina.

COMISIÓN PERMANENTE DE LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS.

CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS, A.C.

ASOCIACIÓN FARMACÉUTICA MEXICANA, A.C.

COLEGIO NACIONAL DE QUÍMICOS FARMACÉUTICOS BIOLÓGOS MÉXICO, A.C.

PRODUCCIÓN QUÍMICO FARMACÉUTICA, A.C.

ASOCIACIÓN MEXICANA DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS.

ASOCIACIÓN MEXICANA DE TERCEROS AUTORIZADOS PARA LA INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS, A.C.

Axis Clinicals Latina, S.A. de C.V.

Centro de Estudios de Bioequivalencia, A.C.

Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales, S.C.

Investigación Farmacológica y Biofarmacéutica, S.A.P.I. de C.V.

Ipharma, S.A. de C.V.

Laboratorios Clínicos de Puebla de Bioquivalencia, S.A. de C.V.

Qually Corporación, S.A. de C.V.

Red FARMED.

ÍNDICE

0. Introducción.

1. Objetivos.

2. Campo de aplicación.

3. Referencias.

4. Definiciones.

5. Símbolos y abreviaturas.

6. Criterios y requisitos generales de Intercambiabilidad (biodisponibilidad o bioequivalencia).

7. Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad para formas farmacéuticas de liberación inmediata.

8. Criterios y requisitos para realizar pruebas de intercambiabilidad (biodisponibilidad o bioequivalencia) en humanos.

9. Criterios y requisitos para el análisis de muestras biológicas de un estudio de biodisponibilidad y/o bioequivalencia.

10. Criterios y requisitos para los Terceros Autorizados que realicen los estudios de intercambiabilidad.

11. Criterios y requisitos para los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen los estudios de biocomparabilidad.

12. Sistema de Gestión de Calidad Estudios de Intercambiabilidad y Biocomparabilidad.

13. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.

14. Bibliografía.

15. Observancia de la norma.

16. Procedimiento de Evaluación de la Conformidad.

17. Vigencia.

Apéndice Normativo A. Protocolos Clínicos para Estudios de Intercambiabilidad.

Apéndice Normativo B. Informe Final de un estudio de Bioequivalencia como Prueba de Intercambiabilidad.

Apéndice Normativo C. Análisis Estadístico de Estudios de Bioequivalencia.

Apéndice Normativo D. Protocolo para Perfiles de Disolución.

Apéndice Normativo E. Informe Final en un Estudio de Intercambiabilidad por perfiles de Disolución.

Apéndice Normativo F. Contenido del Informe Final de Aseguramiento de Calidad.

Apéndice Normativo G. Lista de Procedimientos Normalizados de Operación.

Apéndice Normativo H. Formato de Protocolo Clínico para Estudios de Biocomparabilidad.

Apéndice Normativo I. Formatos de Protocolo Preclínico.

0. Introducción.

En la actualidad existen medicamentos con categoría de genéricos los cuales deben de cumplir con pruebas de intercambiabilidad, así como medicamentos biotecnológicos biocomparables que deben cumplir con pruebas de biocomparabilidad.

Los medicamentos con la categoría de genéricos, son las especialidades farmacéuticas que cumplen con las pruebas de intercambiabilidad señaladas por el Consejo de Salubridad General.

Para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos es necesario realizar, de manera científica, pruebas que demuestren que éstos son equivalentes con respecto al medicamento de referencia dentro de un intervalo definido. Entre las principales pruebas, están las de biodisponibilidad, bioequivalencia y la comparación de perfiles de disolución, las cuales están incluidas en esta Noma. Para asegurar la validez de los estudios, es necesario que éstos se realicen de manera científica y técnica, así como con calidad y en apego a la regulación, por Terceros Autorizados específicamente establecidos para éste propósito, que sean capaces de demostrar su competencia técnica y cumpliendo con los criterios y marco jurídico de esta norma y demás disposiciones aplicables.

Los medicamentos biotecnológicos biocomparables, son aquellos medicamentos biotecnológicos no innovadores que demuestran ser biocomparables con un medicamento biotecnológico de referencia.

Para establecer la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos se requieren llevar a cabo pruebas que demuestren su seguridad, eficacia y calidad. Para efectos de lo anterior, la Secretaría con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos determinará las pruebas de biocomparabilidad caso por caso. Para asegurar la validez de las pruebas preclínicas, clínicas y analíticas es necesario que éstas se realicen, de manera científica, técnica, con calidad y apego a la regulación, por Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias específicamente establecidos para este propósito que sean capaces de demostrar su competencia técnica y cumpliendo con los criterios y marco jurídico de esta norma

1. Objetivos.

Esta norma establece los criterios y requisitos que deben observarse en:

1.1 La realización de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, así como los requisitos a que deberán sujetarse los Terceros Autorizados que lleven a cabo dichas pruebas.

1.2 La realización de las pruebas para demostrar la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos, así como los requisitos a que deberán sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que lleven a cabo dichas pruebas.

2. Campo de aplicación.

Esta norma es de observancia obligatoria para todos los Terceros Autorizados que realicen las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas para demostrar la biocomparabilidad. Las pruebas deberán realizarse en territorio nacional con población mexicana.

3. Referencias.

Para la correcta aplicación de esta norma es necesario consultar las siguientes normas oficiales mexicanas o las que la sustituya:

3.1 Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.

3.2 Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

3.3 Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, sueros, faboterápicos (sueros) e inmunoglobinas en el humano.

3.4 Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos.

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

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

3.7 Norma Oficial Mexicana NOM-176-SSA1-1998, Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano.

3.8 Norma Oficial Mexicana NOM-016-SSA3-2012, Que establece las características mínimas de infraestructura y equipamiento de hospitales y consultorios de atención médica especializada.

3.9 Norma Oficial Mexicana NOM-206-SSA1-2002, Regulación de los servicios de salud, que establece los criterios de funcionamiento y atención en los servicios de urgencias de los establecimientos de atención médica.

3.10 Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia.

3.11 Norma Oficial Mexicana NOM-008-SCFI- 2002, Sistema General de Unidades de Medida.

3.12 Norma Oficial Mexicana NOM-019-STPS-2011, Constitución, integración, organización y funcionamiento de las comisiones de seguridad e higiene.

3.13 Norma Oficial Mexicana NOM-026-STPS-2008, Colores y señales de seguridad e higiene, e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tuberías.

3.14 Norma Oficial Mexicana NOM-051-ZOO-1995, Trato humanitario en la movilización de animales.

3.15 Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

3.16 Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.

3.17 Norma Oficial Mexicana NOM-054-SEMARNAT-1993, Que establece el procedimiento para determinar la incompatibilidad entre dos o más residuos considerados como peligrosos por la Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-1993.

3.18 Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental–Salud ambiental–Residuos peligrosos biológico-infecciosos–Clasificación y especificaciones de manejo.

4. Definiciones.

Para efectos de esta norma se entiende por:

4.1 Adecuabilidad del Sistema (Verificación del Sistema), a la verificación de que el sistema analítico opera con base a criterios preestablecidos, que permitan asegurar su desempeño óptimo.

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

4.3 Afinidad, a la suma de todos los enlaces que participan para estabilizar la unión entre dos moléculas (anticuerpo-antígeno, ligando-receptor, etc.) definida por una constante de equilibrio (K) según la ley de acción de masas.

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

4.5 Alternativa farmacéutica, a los productos que se administran por la misma vía, contienen la misma dosis molar del fármaco(s) o sustancia(s) activa(s) que pueden diferir en la forma farmacéutica (tabletas vs. cápsulas), en la forma química del fármaco o sustancia activa (diferentes sales, diferentes ésteres) o en ambas y que cumplen con las especificaciones de la FEUM. (La cual debe de ser previamente autorizada por la autoridad sanitaria).

4.6 Aseguramiento de calidad, a un sistema planeado de actividades que provee la certeza de que los productos y los servicios cumplen los requisitos de calidad y proporciona los elementos para la mejora continua. Esencialmente, el aseguramiento de calidad describe los medios para hacer cumplir los estándares del control de calidad y se utiliza para confirmar que un sistema es eficaz.

4.7 Banco Celular de Trabajo, al que se prepara de alícuotas de una suspensión homogénea de células obtenidas de cultivar el Banco Celular Maestro bajo condiciones de cultivo definidas.

4.8 Banco Celular Maestro, al alícuota de una colección celular que ha sido preparada de las células clonadas seleccionadas bajo condiciones definidas, contenida dentro de múltiples envases y almacenada bajo condiciones específicas.

4.9 Biocarga, al número y tipo de microorganismos en un sistema dado.

4.10 Biodisponibilidad, a la proporción del fármaco inalterado o su metabolito activo que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.

4.11 Biodisponibilidad comparativa, a la relación entre biodisponibilidades de dos formas farmacéuticas administradas por vía extravascular.

4.12 Bioequivalencia, a la relación entre dos equivalentes farmacéuticos cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades comparables.

4.13 Biofármaco, a toda substancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas y que reúna las condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento biotecnológico.

4.14 Bioterio, al conjunto de instalaciones, muebles e inmuebles destinados al alojamiento y manutención de animales de laboratorio durante una o varias de las fases de su ciclo vital; esto es, nacimiento, desarrollo, reproducción y muerte.

4.15 Buenas Prácticas Clínicas, al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a regir los estudios clínicos de suerte que su diseño, ejecución y el correspondiente informe sobre las actividades realizadas ofrezcan garantía pública que los datos son confiables y que los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos han sido debidamente protegidos.

4.16 Buenas Prácticas de Laboratorio, al conjunto de reglas, procedimientos operacionales y prácticas establecidas para asegurar la calidad e integridad de las actividades realizadas en el laboratorio y de los datos analíticos obtenidos de ensayos o pruebas.

4.17 Calibración, a la demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados, en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones apropiado.

4.18 Calificación de la ejecución o desempeño de los equipos, a la evidencia documentada de que los equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.

4.19 Calificación operacional de los equipos, a la evidencia documentada que demuestra que los equipos operan consistentemente, de acuerdo a las especificaciones de diseño establecidas.

4.20 Calificación de la instalación de los equipos, a la evidencia documentada de que los equipos se han instalado de acuerdo a las especificaciones de diseño previamente establecidas.

4.21 Cegado, al desconocimiento de pacientes y/o investigadores de si los sujetos están recibiendo las intervenciones en investigación o las de control (o estándar) en un ensayo clínico.

4.22 Centros de Investigación, a todas aquellas instituciones que realicen investigación en el área de la salud.

4.23 Certificado analítico, al documento que avala los resultados obtenidos en un estudio para determinar la composición o naturaleza de una muestra, de conformidad con las disposiciones de la Ley, el presente Reglamento y demás disposiciones aplicables.

4.24 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, al documento emitido por la Autoridad Sanitaria de un país, posterior a una visita de verificación sanitaria realizada a un establecimiento, para confirmar su estado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación conforme al marco regulatorio sanitario aplicable.

4.25 Comité de Bioseguridad, al encargado de determinar y normar al interior del establecimiento el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética, con base a las disposiciones jurídicas aplicables.

4.26 Comité de ética en Investigación, al responsable de evaluar y dictaminar los protocolos de investigación en seres humanos, formulando las recomendaciones de carácter ético que correspondan, así como de elaborar lineamientos y guías éticas institucionales para la investigación en salud, debiendo dar seguimiento a sus recomendaciones.

4.27 Comité de investigación, al responsable de evaluar y dictaminar los protocolos de investigación en seres humanos, formulando las recomendaciones de carácter científico que correspondan.

4.28 Comité Interno y uso de los animales de laboratorio, al que tiene como función el asegurar la existencia de un mecanismo encargado de revisar que el cuidado y uso de los animales de laboratorio con propósitos de investigación y que la conducción de las pruebas sea de manera apropiada y humanitaria.

4.29 Comité de Moléculas Nuevas, al órgano auxiliar de consulta y opinión previa a las solicitudes de registros de medicamentos y demás insumos para la salud que sean presentados ante la Secretaría y que puedan contener una molécula nueva en términos del Reglamento de Insumos para la Salud y la normatividad aplicable en la materia.

4.30 Concentración, a la cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso, peso/volumen o unidad de dosis/volumen.

4.31 Confidencialidad, a la garantía de no divulgar la identidad u otra información de los voluntarios sanos o pacientes, conforme a la Ley Federal de Protección de Datos Personales y al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, así como la identidad de los profesionales de la salud, instituciones y organismos que formulan las notificaciones de sospecha de las Reacciones Adversas. Así como mantener confidencial la información proporcionada por el patrocinador.

4.32 Consentimiento informado, al acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

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

4.34 Control de calidad, a un sistema de actividades operacionales rutinarias puestas en el lugar donde se desarrollan los procesos para identificar y corregir las desviaciones de los requisitos establecidos.

4.35 Corrida analítica, al conjunto de muestras analizadas en forma continua, bajo las mismas condiciones experimentales.

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

4.37 Curva de calibración, al conjunto de concentraciones que describen el intervalo en el cual se cuantifica el compuesto por analizar.

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

4.39 Documento fuente, a los documentos, datos y registros originales del proceso clínico.

4.40 Efecto de acarreo, al efecto generado por la aparición o aumento de la señal del analito o estándar interno causado por la contaminación de muestras anteriores.

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

4.42 Enmienda al protocolo, a la descripción escrita de una modificación o clarificación formal de un protocolo.

4.43 Equivalentes farmacéuticos, a los medicamentos que contienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas, en la misma forma farmacéutica, que cumplen con las especificaciones de la FEUM. Cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

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

4.45 Estabilidad a largo plazo, a la propiedad del compuesto por analizar en una matriz biológica, de conservar sus características, desde el momento del muestreo hasta el análisis de todas las muestras, así como reanálisis (en caso de realizarse este último).

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

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

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

4.49 Estudios de estabilidad, a la capacidad de un fármaco, biofármaco o medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.

4.50 Estudio piloto, al estudio con carácter exploratorio (descriptivo, comparativo o informativo), cuyo objetivo es investigar o conocer las características farmacocinéticas y/o seguridad de un fármaco en la población en estudio, para establecer los procesos, los tiempos de muestreo, sensibilidad del método analítico, determinación del número de sujetos participantes o alguna otra necesidad con base a los objetivos del estudio, que quedarán definidos en un protocolo clínico final.

4.51 Exactitud, a la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia.

4.52 Expediente clínico, al conjunto de documentos escritos, gráficos e imagenológicos o de cualquier otra índole, en el cual el personal de salud, deberá hacer los registros, anotaciones y certificaciones correspondientes a su intervención, con arreglo a las disposiciones sanitarias.

4.53 Formato de reporte de caso, a un documento impreso, óptico o electrónico diseñado para registrar toda la información requerida del estudio clínico.

4.54 Gene, a la unidad natural de material hereditario que es la base física para la transmisión de las características de organismos vivos de una generación a otra.

4.55 Gestión de calidad, a las actividades coordinadas para dirigir y controlar una organización en lo relativo a la calidad y que está conformada por cuatro elementos: planificación, control, aseguramiento y mejora continua de la calidad.

4.56 Inactivación viral, a la reducción de la actividad viral, causada por modificación química o física.

4.57 Inmunogenicidad, a la capacidad de una sustancia que puede inducir una respuesta inmune.

4.58 Instalación, a las áreas, los equipos y los servicios destinados para realizar una operación o proceso específico.

4.59 Intervalo de trabajo, al intervalo de un método analítico definido por las concentraciones comprendidas entre los niveles superior e inferior del compuesto, en el cual se ha demostrado que el método es preciso, exacto y lineal.

4.60 Justificación, al informe que contiene los datos técnicos y la evaluación de profesionales expertos que fundamentan las decisiones correspondientes.

4.61 Linealidad, a la capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener una respuesta proporcional a la concentración del compuesto en la muestra.

4.62 Línea Celular, al tipo de población celular originada por subcultivos consecutivos de una población celular que puede ser almacenada.

4.63 Límite de cuantificación, a la cantidad mínima de analito en una muestra que puede ser determinada con exactitud y precisión aceptable, bajo las condiciones de aplicación del método.

4.64 Límite inferior de cuantificación, a la concentración más baja del analito que puede medirse cumpliendo con la precisión y exactitud, determinada en función de las necesidades de cuantificación del estudio.

4.65 Límite superior de cuantificación, a la concentración más alta del analito que puede medirse con la precisión y exactitud, determinada en función de las necesidades de cuantificación del estudio.

4.66 Lote, a la cantidad de un fármaco o un medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

4.67 Lote de producción, es la cantidad de unidades producidas en un solo ciclo de fabricación y destinado para comercialización.

4.68 Material de referencia, al material o sustancia, en la cual uno o más valores de sus propiedades son suficientemente homogéneos y bien definidos, para ser utilizados para calibración de aparatos, la evaluación de un método de medición, o para asignar valores a materiales.

4.69 Matriz biológica, al material de origen biológico en el cual se encuentra el analito o fármaco de interés.

4.70 Medicamento biotecnológico de prueba, al medicamento biotecnológico proveniente de un lote de producción o de un tamaño no menor al 10% del mismo cuando éste sea mayor a 100 000 unidades, manteniendo el equipo y el proceso de manufactura, que se fabrique conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, (véase numeral 3.4 del capítulo de referencias), cuando en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a otra bibliografía científica reconocida internacionalmente y cuyos procedimientos hayan sido validados.

4.71 Medicamento de prueba, al medicamento proveniente de un lote de producción o de un tamaño no menor al 10% del mismo cuando éste sea mayor a 100 000 unidades, manteniendo el equipo y el proceso de manufactura, que se fabrique conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, (véase numeral 3.4 del capítulo de referencias) y que cumpla con los estándares de calidad oficiales establecidos en la FEUM.

4.72 Medicamento de referencia, al medicamento indicado por la Secretaría como tal, que cuente con el registro de dicha dependencia, que se encuentre disponible comercialmente y es seleccionado conforme a las guías de Criterios para la designación de Medicamentos de referencia, que se encuentran disponibles en http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Registros%20Sanitarios/RegistroSanitarioMedicamentos.aspx

4.73 Mejora de la calidad, a incrementar la capacidad de cumplir con los requisitos establecidos.

4.74 Muestra blanco, a la matriz biológica sin la adición del analito o sustancia de interés y sin el estándar interno.

4.75 Muestra cero, a la matriz biológica con la adición del estándar interno.

4.76 Muestras control, a las muestras de matriz adicionada con el analito en concentración específica usada para validar y monitorear el desempeño de un método analítico.

4.77 Muestra control baja, a la muestra de la matriz adicionada de analito en concentración equivalente hasta 3 veces el límite inferior de cuantificación.

4.78 Muestra control media, a la muestra de la matriz adicionada de analito en concentración intermedia entre MCB y la MCA.

4.79 Muestra control alta, a la muestra de la matriz adicionada de analito en concentración entre el 75-85% de la concentración del límite superior de cuantificación.

4.80 Muestra control diluida, a la muestra de la matriz adicionada de analito en concentración mayor al LSC que se diluye con matriz exenta del analito a una concentración dentro del intervalo de la curva de calibración.

4.81 Patrocinador, a la empresa, institución, organización o su representante legal, que es corresponsable de la realización y supervisión, y responsable del financiamiento del estudio.

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

4.83 Plan de manejo de riesgos, al documento que describe las actividades e intervenciones designadas para caracterizar y prevenir los potenciales riesgos previamente identificados, relacionados con los medicamentos, incluyendo la medición de la efectividad de dichas intervenciones. Se llevan a cabo en las fases preclínica, clínica y de comercialización. Deben tener objetivos prácticos, específicos y medibles para poder alcanzar la meta y esto dependerá del tipo, frecuencia y severidad del riesgo. Consta de tres partes: 1) especificación sobre la seguridad del producto y características epidemiológicas a tratar, 2) plan de farmacovigilancia, y 3) actividades de minimización de riesgos (acciones propuestas de cómo minimizar las preocupaciones relacionadas a asuntos de seguridad).

4.84 Perfil de disolución, a la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

4.85 Polifármaco, a aquel medicamento que en su formulación contiene dos o más fármacos.

4.86 Precisión, al grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea; se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad.

4.87 Productos bioequivalentes, a los equivalentes farmacéuticos en los cuales no se observa diferencia significativa en la velocidad y cantidad absorbida del fármaco, cuando son administrados ya sea en dosis única o dosis múltiple bajo condiciones experimentales similares.

4.88 Producto intermedio, al material obtenido durante etapas de la producción de un fármaco, que sufre otros cambios moleculares o purificación antes de convertirse en un fármaco. Puede o no estar aislado.

4.89 Proporcionalidad de fórmulas, a la relación constante entre el fármaco y los excipientes dentro de una formulación con distintas dosis y misma forma farmacéutica.

4.90 Protocolo, al documento que describe el objetivo(s), justificación, diseño, metodología, consideraciones estadísticas, organización de un estudio, la forma en que se cumplirá con los requerimientos regulatorios y, en su caso, las enmiendas correspondientes.

4.91 Protocolo de validación, al documento donde se define y describe las pruebas, criterios y procedimientos para realizar y demostrar que un método analítico cumple con lo establecido.

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

4.93 Reacción adversa, a cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de la función fisiológica.

4.94 Repetibilidad, a la precisión bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo.

4.95 Reproducibilidad intralaboratorio, a la precisión bajo las variaciones que comúnmente pueden ocurrir dentro del laboratorio: diferentes días, diferentes analistas, diferentes equipos.

4.96 Requisito, a la necesidad o expectativa generalmente implícita u obligatoria.

4.97 Secretaría, a la Secretaría de Salud.

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

4.99 Selectividad, a la capacidad de un método analítico para diferenciar y cuantificar el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos en la muestra.

4.100 Sistema de gestión, a la estructura aprobada para la gestión y mejora continua de las políticas y procedimientos y los procesos de la organización.

4.101 Sistema de Gestión de Calidad, al conjunto de actividades coordinadas para dirigir y controlar una organización con respecto a la calidad.

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

4.103 Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, al encargado de estudiar y evaluar los productos biotecnológicos biocomparables para la obtención del registro sanitario, previa consulta del Comité de Moléculas Nuevas.

4.104 Sustancia de referencia, a la sustancia de uniformidad reconocida destinada a utilizarse en comprobaciones analíticas, físicas, químicas o microbiológicas en el transcurso de las cuales sus propiedades se comparan con las sustancias en evaluación.

4.105 Tercero Autorizado, a la persona autorizada por la Secretaría para realizar con probidad, imparcialidad y de manera calificada actividades en apoyo al control sanitario, así como la evaluación técnica de actividades, establecimientos, procedimientos y servicios en el territorio nacional o en el extranjero, así como proporcionar información, y realizar estudios respecto del cumplimiento de requisitos establecidos por la propia Secretaría o en las disposiciones generales aplicables, cuyos informes técnicos podrán auxiliar a la autoridad sanitaria.

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

4.107 Unidades Analíticas, a aquellas que cuentan con la capacidad para implementar el proceso analítico de acuerdo a la presenta norma.

4.108 Unidades Clínicas, a aquellas que cuentan con la capacidad para implementar el proceso clínico de acuerdo a la presenta norma.

4.109 Unidades Preclínicas, a aquellas que cuentan con la capacidad para implementar el proceso preclínico de acuerdo a la presenta norma.

4.110 Verificación, a la constatación ocular o comprobación mediante muestreo, medición, pruebas de laboratorio, o examen de documentos que se realizan para evaluar la conformidad en un momento determinado.

4.111 Voluntario, al sujeto sano o paciente que haya expresado por escrito su consentimiento informado a participar en el estudio.

5. Símbolos y abreviaturas.

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

5.1	°	Grado Celsius.
5.2	$\pm$	Más, menos.
5.3	%	Por ciento.
5.4	<	Menor que.
5.5	$\leq$	Menor o igual que.
5.6	>	Mayor que.
5.7	$\geq$	Mayor o igual que.
5.8	µm	Micrómetro.
5.9	% desv.	Por ciento de la desviación relativa.
5.10	AgsVHB	Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B.
5.11	ABC	Área bajo la curva.
5.12	$ABC_{0-\infty}$	Área bajo la curva de concentración plasmática extrapolada a infinito.
5.13	ABC_{0-t}	Área bajo la curva de concentración plasmática desde la administración hasta el tiempo t.
5.14	ABC_{0-tau}	Área bajo la curva de la concentración sérica, plasmática o en sangre total durante un intervalo de dosificación en estado estacionario.
5.15	ABC_{0-72}	Área Bajo la Curva de 0 a 72 horas de muestreo en estudios truncados.
5.16	Add-on	Estudio secuencial en dos etapas.
5.17	Ae_t	Excreción urinaria acumulada del fármaco inalterado desde la administración al tiempo t.
5.18	Ae_∞	Excreción urinaria acumulada del fármaco inalterado extrapolada a infinito.
5.19	ANADEVA	Análisis de varianza.
5.20	BCM	Banco Celular Maestro.
5.21	BCT	Banco Celular de Trabajo.

5.22	BPC	Buenas Prácticas Clínicas.
5.23	BPL	Buenas Prácticas de Laboratorio.
5.24	Cav_{ee}	Concentración sérica, plasmática o en sangre total promedio al estado estacionario.
5.25	CCAYAC	Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura.
5.26	$Cmáx_{ee}$	Concentración sérica, plasmática o en sangre total máxima en estado estacionario.
5.27	$Cmín_{ee}$	Concentración sérica, plasmática o en sangre total mínima en estado estacionario.
5.28	Cl	Depuración o aclaramiento.
5.29	CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia.
5.30	$C_{máx}$	Concentración sérica, plasmática o en sangre total máxima.
5.31	$C_{mín}$	Concentración sérica, plasmática o en sangre total mínima.
5.32	COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
5.33	CV%	Coeficiente de variación.
5.34	$\partial Aex/\partial t$	Tasa (velocidad) de excreción urinaria, expresada como el cambio de la cantidad excretada con respecto al tiempo.
5.35	DCI	Denominación Común Internacional.
5.36	dL	Decilitro.
5.37	ECM	Error cuadrado medio.
5.38	EI	Estándar interno.
5.39	f_2	Factor de similitud.
5.40	FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
5.41	FMN	Factor Matriz Normalizado.
5.42	FTM	Fluctuaciones a través del máximo $(Cmáx_{ee}-Cmín_{ee})/Cav_{ee}$.
5.43	h	Hora.
5.44	HPFB	Agencia de Productos para la Salud y Alimentos.
5.45	HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución.
5.46	IC	Intervalo de confianza.
5.47	ICH	Comité Internacional de Armonización.
5.48	IPP	Información para prescribir.
5.49	Ke	Constante de eliminación.
5.50	kg/m^2	Kilogramo por metro cuadrado.
5.51	LC-MS	Cromatografía de líquidos acoplada a un espectrómetro de masas.
5.52	LC-MS-MS	Cromatografía de líquidos acoplada a un espectrómetro de masas/masas.
5.53	LIC	Límite inferior de cuantificación.
5.54	LSC	Límite superior de cuantificación.
5.55	Log-terminal	Fase terminal para obtener la constante de velocidad de eliminación.
5.56	M.B.	Medicamento biotecnológico.
5.57	M.B.B.	Medicamento biotecnológico biocomparable.
5.58	m/s	metro sobre segundo.
5.59	m^3	metro cúbico.
5.60	mg	Miligramo.
5.61	mL	Mililitro.
5.62	mm	Milímetro.
5.63	N	Normalidad.
5.64	NOM	Norma Oficial Mexicana.
5.65	OGM	Organismo Genéticamente Modificado.
5.66	MC	Muestra control.

5.67	MCA	Muestra control alta.
5.68	MCB	Muestra control baja.
5.69	MCD	Muestra control diluida.
5.70	MCM	Muestra control media.
5.71	OMS	Organización Mundial de la Salud.
5.72	pH	Potencial de hidrógeno.
5.73	PK/PD	farmacocinética/farmacodinamia.
5.74	PNO	Procedimiento normalizado de operación.
5.75	r	Coeficiente de correlación.
5.76	r^2	Coeficiente de determinación.
5.77	Rmáx	Proporción máxima de excreción urinaria.
5.78	Rpm	Revoluciones por minuto.
5.79	Secretaría	Secretaría de Salud.
5.80	S	Segundo.
5.81	$t_{½}$	Vida media de eliminación.
5.82	$t_{máx}$	Tiempo en el que se alcanza la concentración plasmática máxima desde la administración del medicamento.
5.83	$Tmáx,_{ee}$	Tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima en estado estacionario.
5.84	TMR	Tiempo medio de residencia.
5.85	UV	Ultravioleta.
5.86	VHC	Virus de la Hepatitis C.
5.87	Vd	Volumen aparente de distribución.
5.88	VDRL	Prueba de utilidad en el diagnóstico de sífilis.
5.89	VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

6. Criterios y requisitos generales de Intercambiabilidad (biodisponibilidad o bioequivalencia).

6.1 Pruebas de Intercambiabilidad.

6.1.1 Para el cumplimiento de esta norma, los tipos de prueba que pueden practicarse están basados en el Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar la intercambiabilidad de Medicamentos Genéricos y sus actualizaciones.

6.1.2 Las pruebas de intercambiabilidad deberán realizarse por Terceros Autorizados en territorio nacional con población mexicana.

6.2 Medicamentos.

6.2.1 Las pruebas de intercambiabilidad se deben realizar con un lote de producción y elaborado de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006 (véase numeral 3.4 del capítulo de referencias), y que cuente con un certificado de análisis de acuerdo a FEUM; cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países o utilizar métodos analíticos validados.

6.2.2 El medicamento de referencia será el indicado por la autoridad sanitaria competente y deberá ser adquirido por el patrocinador o por el Tercero Autorizado, contenido en su envase original y con copia de la factura de compra.

6.2.3 Cuando el medicamento de prueba contenga más de un fármaco de efecto sistémico, realizar la prueba de bioequivalencia para cada uno de ellos, de acuerdo a esta norma.

6.2.4 El medicamento de prueba y referencia deben tener una fecha de caducidad vigente al momento de ser utilizados en las pruebas de intercambiabilidad, de tal manera que su vigencia abarque toda la duración del estudio.

6.2.5 Los medicamentos de prueba y de referencia deben proporcionarse en cantidad suficiente para realizar una vez el estudio y mantener en resguardo otro tanto.

6.2.6 Los medicamentos de prueba y de referencia deben contar con un certificado analítico en el que se señalen las pruebas de control de calidad realizadas, ya sea proporcionado por el patrocinador o por un Laboratorio de Prueba, Tercero Autorizado.

6.2.7 Las pruebas de control de calidad entre las que se incluyen valoración y uniformidad de dosis expresada como uniformidad de contenido y si aplica, disolución; deben realizarse siguiendo los métodos descritos en la FEUM, en farmacopeas reconocidas internacionalmente o métodos validados.

6.2.8 El porcentaje de valoración del medicamento de prueba debe estar dentro de los límites farmacopeicos y no debe diferir en más del 5% del medicamento de referencia.

6.2.9 Los medicamentos de prueba y de referencia deben cumplir con los criterios de uniformidad de contenido descritos en el método general de análisis de uniformidad de dosis de la FEUM.

6.2.10 Los medicamentos de prueba y de referencia deben proporcionarse en cantidad suficiente para realizar una vez el estudio y mantener en resguardo otro tanto.

6.2.11 Las conclusiones de la prueba de intercambiabilidad sólo son válidas para los lotes subsecuentes del medicamento de prueba que se elaboren de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006 (véase numeral 3.4 del capítulo de referencias), que incluyan la validación del proceso de producción y no presenten cambios en la formulación o en el proceso de producción del medicamento que puedan modificar la farmacocinética del medicamento.

6.3 Prueba de bioequivalencia para otras concentraciones.

6.3.1 En caso de que no se comercialice la concentración a comparar del medicamento de referencia, se podrá utilizar una concentración proporcionalmente mayor o menor, siempre y cuando esté definido como referencia y previa consulta a la COFEPRIS.

6.3.2 Para salvaguardar la integridad de los voluntarios participantes en un estudio, la prueba de bioequivalencia se podrá realizar a una dosis diferente a la máxima, cuando se establezca que el uso de la dosis máxima provoca reacciones adversas conocidas, que podrían poner en riesgo la integridad de los voluntarios. Esto debe establecerse claramente en el protocolo y documentarse claramente en el mismo.

6.4 Exención de la prueba de bioequivalencia para otras concentraciones.

6.4.1 Para aquellos medicamentos que se presentan en más de una concentración, en la misma forma farmacéutica, se puede realizar estudio de bioequivalencia con una de las concentraciones, siempre y cuando estén consideradas en el medicamento de referencia. Los resultados pueden ser extrapolables para las otras concentraciones, cumpliendo con los siguientes requisitos:

6.4.1.1 Existe proporcionalidad en el contenido de fármaco(s) y aditivos en la fórmula cuali-cuantitativa con respecto al medicamento que fue declarado bioequivalente. La proporcionalidad se determina bajo los siguientes criterios:

6.4.1.1.1 El o los fármaco(s) y el o los aditivo(s) se encuentran en la misma proporción entre las diferentes concentraciones.

6.4.1.1.2 El o los fármaco(s) y el o los aditivo(s) no se encuentran exactamente en la misma proporción entre las diferentes dosis, pero la relación de ingredientes activos con respecto al peso total de la forma de dosificación puede variar hasta un 10% sin que exista impacto en la velocidad de disolución del fármaco.

6.4.1.1.3 Para fármacos de alta potencia, en donde la cantidad de éstos dentro de la forma de dosificación es muy baja (menores a 10 mg), y el peso total de la forma de dosificación es igual en todas las dosis, existe proporcionalidad, si éstas no varían en más del 10% del peso total de la forma de dosificación.

6.4.1.1.4 En el caso de formulaciones de liberación inmediata, los componentes de la recubierta, colorantes, saborizantes y cubierta de la cápsula no deben ser considerados en los cálculos para establecer la proporcionalidad de fórmulas.

6.4.1.2 El perfil de disolución es similar entre el medicamento bioequivalente y el medicamento con la concentración a exentar, mismo que deberá ser realizado por un Tercero Autorizado.

6.4.1.3 Demostrar una farmacocinética lineal en el intervalo de las concentraciones solicitadas.

6.4.1.4 Los procesos de fabricación estén validados.

6.4.1.5 Cualquier otra condición quedará sujeta a evaluación de la COFEPRIS, de acuerdo a la evidencia científica presentada.

7. Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad para formas farmacéuticas de liberación inmediata.

7.1 Verificación y calibración del equipo de disolución.

7.1.1 El equipo y la realización de la prueba de disolución debe cumplir con las especificaciones descritas en el método general de análisis MGA 0291 de la edición vigente de la FEUM y sus suplementos.

7.2 Perfil de disolución como prueba de intercambiabilidad.

7.2.1 Todos los métodos analíticos empleados para la cuantificación de muestras provenientes de un perfil de disolución, deben ser validados por el Tercero Autorizado, en el sitio de análisis.

7.2.2 Las condiciones para la prueba de perfiles de disolución deben ser las establecidas en la FEUM y sus suplementos. Cuando en éste no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

7.2.3 El estudio del perfil de disolución se debe registrar en un protocolo antes de su realización. El protocolo debe contener lo indicado en el Apéndice Normativo D. Dicho Apéndice se encuentra disponible y se actualizará en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

7.2.4 En los casos donde se especifiquen estudios de perfiles de disolución en tres pH´s, se llevarán a cabo con el aparato I (canasta) a 100 rpm o el aparato II (paletas) a 50 rpm empleando 900 mL de los siguientes medios de disolución:

-Solución 0.1 N de ácido clorhídrico o fluido gástrico simulado sin enzima.

-Solución reguladora pH 4.5

-Solución reguladora pH 6.8 o fluido intestinal simulado sin enzima.

7.2.5 En el caso que se justifique, se puede utilizar fluido gástrico o intestinal simulado con enzima. Se recomienda emplear el aparato I para cápsulas o productos que flotan, mientras que para tabletas se recomienda el aparato II; para aquellas formas farmacéuticas que una vez que se desintegran se depositan en el fondo del vaso, se recomienda utilizar el aparato I.

7.2.6 Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como el de referencia, en cada uno de los medios de disolución.

7.2.7 Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos 5 tiempos de muestreo, que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión.

7.2.8 En los medios de disolución en los que tanto el medicamento de prueba como el medicamento de referencia se disuelva en más del 85% en 15 minutos o menos, no es necesario emplear el factor de similitud y por lo tanto no es necesario caracterizar la curva ascendente.

7.2.9 En cada uno de los medios de disolución utilizar una curva de calibración del estándar de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto.

7.2.10 El volumen extraído puede o no reemplazarse; cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución. En cualquier caso para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de alícuota tomada en cada muestreo.

7.3 Perfil de Disolución para exención.

7.3.1 Los medicamentos susceptibles a exención deben cumplir con los requerimientos de un medicamento de prueba.

7.3.2 El perfil de disolución se debe realizar entre la concentración del medicamento de prueba que demostró bioequivalencia y la concentración del medicamento de prueba que se solicita exentar.

7.3.3 Las condiciones para la prueba de perfiles de disolución deben ser las establecidas en la FEUM y sus suplementos. Cuando en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

7.3.4 El informe de perfil de disolución para exención debe contener lo señalado en el Apéndice Normativo E. Dicho Apéndice se encuentra disponible y se actualizará en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

7.4 Validación del método analítico para cuantificar el (los) fármaco(s) disuelto(s).

7.4.1 Los métodos de análisis para la cuantificación del fármaco de interés deben validarse por el Tercero Autorizado de acuerdo a esta norma.

7.4.2 La validación del método debe estar descrita en un protocolo, aprobado por el responsable del área analítica; el método analítico para cuantificar muestras de perfiles de disolución, deben cumplir al menos con los siguientes parámetros de desempeño:

7.4.3 Parámetros de validación con el fármaco.

7.4.3.1 Linealidad. Preparar una curva, por duplicado, al menos con 5 puntos de concentración, sin incluir el punto cero.

7.4.3.1.1 Coeficiente de correlación mayor o igual que 0.99.

7.4.3.1.2 Error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.

7.4.3.2 Precisión. Con los datos de linealidad del sistema calcular el coeficiente de variación del factor de respuesta.

7.4.3.2.1 Coeficiente de variación del factor de respuesta menor o igual al 2%.

7.4.3.3 Estabilidad de la muestra. Determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el compuesto permanezca estable.

7.4.3.3.1 La diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final debe ser menor o igual a 3%.

7.4.3.4 Influencia del filtro. Determinar que no exista adherencia del fármaco al filtro.

7.4.3.4.1 La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor al 2%.

7.4.4 Parámetros de validación con el medicamento.

Validar el método, tanto para el medicamento de prueba como para el medicamento de referencia.

7.4.4.1 Linealidad. El método debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos de concentración por duplicado, sin incluir el punto cero, a partir de 10 unidades que representen el peso promedio.

7.4.4.1.1 Coeficiente de correlación mayor o igual que 0.99.

7.4.4.1.2 Error relativo debido a la regresión no mayor que el 3%. Valor cero debe quedar incluido en el intervalo de confianza al 95% para la ordenada al origen. Valor uno debe quedar incluido en el intervalo de confianza al 95% para la pendiente.

7.4.4.2 Exactitud. Con los datos de concentración cuantificada, obtenidos en la linealidad del método, calcular el porcentaje cuantificado.

7.4.4.2.1 El 100% debe quedar incluido en el intervalo de confianza al 95% o el promedio del porcentaje cuantificado debe encontrase entre 97% y 103%.

7.4.4.3 Precisión.

7.4.4.3.1 Repetibilidad. Con los datos de exactitud del método, calcular el coeficiente de variación del porcentaje cuantificado.

7.4.4.3.1.1 El coeficiente de variación del porcentaje cuantificado debe ser menor o igual al 3%.

7.4.4.3.2 Reproducibilidad. En caso de que participen dos o más analistas evaluar su efecto en la precisión del método. Para cada condición de interés analizar, como indica el método propuesto, una muestra homogénea de la disolución del producto, por triplicado y calcular el porcentaje cuantificado.

7.4.4.3.2.1 El coeficiente de variación global, del porcentaje cuantificado, debe ser menor o igual al 3%.

7.4.4.4 Selectividad. Se debe demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra, cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

7.5 Evaluación de perfiles de disolución.

7.5.1 El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco.

7.5.2 Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo en cada uno de los medios de disolución.

7.5.3 Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio en cada uno de los medios de disolución.

7.5.4 Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2) definido en la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 * \log\left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{t}\sum_{i}^{t}(\bar{R}_i - \bar{P}_i)^2}}\right]$$

Donde:

t = número de tiempos de muestreo.

i= Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de referencia en el i-ésimo tiempo de muestreo.

i= Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de prueba en el i-ésimo tiempo de muestreo.

7.5.5 Calcular el valor de f_2 en cada uno de los medios de disolución el cual no debe ser redondeado, para tal fin, comparar los valores promedio desde el primer tiempo de muestreo hasta máximo un tiempo de muestreo después de que el medicamento de referencia ha alcanzado el 85% del fármaco disuelto; si el valor de f_2 es mayor o igual a 50, en el medio o en los 3 medios de disolución, según aplique los perfiles de disolución son similares.

7.5.6 A otros valores de pH, en caso de que no existir disolución suficiente para aplicar el modelo de f_2, podrán utilizarse modelos alternativos soportados con diferencias de no más del 10% y en su caso justificar la relevancia del pH en la absorción u otros factores que pudieran afectar como la descomposición química; los tiempo de muestreo deberán ser los mismos de la muestra de alta disolución.

7.5.7 En el caso que tanto el medicamento de prueba como el medicamento de referencia se disuelvan 85% o más en 15 minutos o menos tiempo, en el medio de disolución, no es necesario emplear el factor de similitud y los productos se clasifican como de muy rápida disolución.

7.5.8 Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es mayor al establecido en el numeral 7.5.4, utilizar un procedimiento de región de certeza multivariado independiente de modelo, un enfoque dependiente de modelo o modelo de series de tiempo tanto para el medicamento de prueba como de referencia.

7.6 Informe del Estudio de Perfil de Disolución.

7.6.1 El informe debe contener lo indicado en el Apéndice Normativo E. Dicho Apéndice se encuentra disponible y se actualizará en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

8 Criterios y requisitos para realizar pruebas de intercambiabilidad (biodisponibilidad o bioequivalencia) en humanos.

8.1 Estos criterios y requisitos aplican para los medicamentos con prueba “C” de intercambiabilidad señalado en el Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad Medicamentos Genéricos.

8.2 Los estudios deben realizarse con base en lo dispuesto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Normas Oficiales Mexicanas (véase capítulo de referencias), Comisión Nacional de Bioética, BPC, Buenas Prácticas de Documentación, y demás disposiciones jurídicas aplicables.

8.3 Las pruebas de intercambiabilidad que se realizan en humanos se podrán llevar a cabo en voluntarios sanos o en pacientes, acorde a las características de los fármacos a evaluar y las recomendaciones de la Secretaría.

8.4 Diseño experimental.

8.4.1 El diseño del estudio debe estar basado en el análisis del fármaco inalterado, a menos que no sea posible su cuantificación por limitaciones analíticas, debido a una biotransformación rápida o necesidades específicas del estudio, en cuyo caso, se debe incluir una justificación científica apropiada en el protocolo clínico correspondiente, para el analito(s) que serán evaluados.

8.4.2 El diseño del estudio debe ser realizado de tal manera que el efecto de la formulación pueda ser distinguido de otros efectos y debe estar previamente establecido y justificado científicamente en el protocolo.

8.4.3 El procedimiento estadístico utilizado debe evitar la posibilidad de aceptar erróneamente una bioequivalencia que no existe y limitar el riesgo de negar una equivalencia real, es decir un nivel de significancia $\alpha = 0.05$ y una potencia $(1- \beta)$ mayor o igual a 0.8 para el cálculo del tamaño de muestra.

8.4.4 Se podrá realizar un estudio piloto antes de proceder con un estudio completo de bioequivalencia, el tamaño de muestra estará definido con base en el objetivo del estudio y no podrá ser menor de 8 voluntarios.

8.4.5 En el caso de no existir referencia bibliográfica sobre la variabilidad intrasujeto, el diseño del estudio piloto deberá ser un diseño replicado; cualquier otro diseño empleado deberá ser justificado científicamente.

8.4.6 Un estudio piloto no puede emplearse para dictaminar la bioequivalencia.

8.4.7 Los estudios podrán realizarse mediante un diseño cruzado, cuando esto no sea posible pueden elegirse otros diseños cuyo empleo debe justificarse en el protocolo.

8.4.8 Se pueden aplicar diseños alternativos, como:

8.4.8.1 Los diseños cruzados o paralelos con muestreo truncado a un mínimo de 72 h para fármacos con vida media larga.

8.4.8.2 Los diseños replicados para fármacos de alta variabilidad (coeficiente de variación intrasujeto mayor o igual al 30%).

8.4.8.3 Diseños de William para comparar más de dos formulaciones.

8.4.8.4 Diseños para realizar el estudio de bioequivalencia en más de una etapa.

8.4.8.5 Diseños a dosis múltiple hasta alcanzar el estado estacionario.

8.4.9 Cuando por razones científicamente justificadas y sustentadas en el protocolo, no se pueda llevar a cabo el estudio de bioequivalencia mediante el análisis de variables farmacocinéticas, podrán ser admitidos estudios farmacodinámicos y clínicos comparativos.

8.4.10 La asignación de voluntarios a la secuencia de tratamiento o al producto de investigación, debe hacerse de acuerdo con una tabla de aleatorización o mediante otro método de aleatorización documentado en un PNO.

8.4.11 La administración de los medicamentos debe ser de acuerdo a lo indicado en el protocolo.

8.4.12 En un estudio cruzado de dosis única la administración de los medicamentos debe estar separada por un periodo de lavado, para garantizar la eliminación de la dosis previa del fármaco residual antes de administrar la siguiente; el periodo de lavado debe ser por lo menos de siete vidas medias del fármaco bajo estudio.

8.4.13 En general es suficiente llevar a cabo estudios de dosis única.

8.4.13.1 Cuando no es factible diferenciar concentraciones basales a una dosis convencional, el incremento de una dosis única para fines de cuantificación podrá ser aceptado en casos excepcionales, siempre y cuando esta dosis no sobrepase la dosis máxima tolerada por día, lo cual debe estar previamente justificado en el protocolo clínico y autorizado por la COFEPRIS.

8.4.14 En estudios con dosis múltiples para asegurar que el estado estacionario se ha alcanzado, a cada sujeto se le deben tomar como mínimo tres muestras en $C_{mín}$ antes del intervalo de tiempo en el cual se va a estudiar la bioequivalencia.

8.4.14.1 Las tres muestras deben tomarse en intervalos de tiempo iguales, para que los resultados de la estimación del cálculo de la pendiente sean confiables; entre estos tres puntos se debe correr una regresión lineal y calcular el estimador de intervalo al 95% de la pendiente, en este intervalo deberá estar incluido el cero.

8.4.14.2 La falta de sensibilidad del método analítico por sí sola, no justifica un estudio en dosis múltiples.

8.4.14.3 En el caso de estudios de dosis múltiple el parámetro para determinar la cantidad absorbida será el $ABC_{0\text{-}tau}$, aquellos voluntarios que no alcancen el estado estacionario serán excluidos del análisis estadístico.

8.4.15 Para medicamentos de liberación inmediata con vida media de eliminación larga (> 24 h) se podrán realizar estudios truncados de ABC, obteniendo muestras por un mínimo de 72 h.

8.4.16 La dieta de los voluntarios durante el estudio debe ser la misma en los dos periodos y congruente con el diseño del mismo y las características del fármaco en estudio.

8.4.16.1 Los estudios de bioequivalencia para medicamentos de liberación inmediata deben ser realizados bajo condiciones de ayuno a excepción de aquellos casos en donde el esquema de dosificación establecido en la IPP del medicamento de referencia recomiende una administración después de la ingesta de alimentos.

8.4.16.2 La administración de los medicamentos debe efectuarse a los 30 minutos de haber iniciado la ingesta de los alimentos.

Para medicamentos de liberación modificada, el estudio de bioequivalencia se llevará a cabo conforme a la Guía que se encuentra disponible en http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Cl%C3%ADnicos/Temas/Tr%C3%A1mites-y-gu%C3%ADas.aspx

8.4.17 Si el voluntario presenta vómito en un periodo de tiempo comprendido entre 0 y 2 veces el $t_{máx}$, mediana o del sujeto/periodo podrá ser eliminado del análisis estadístico.

8.4.18 En el caso de medicamentos de liberación modificada si el vómito se presenta dentro del intervalo de dosificación terapéutico el voluntario puede ser retirado.

8.5 Tamaño de la muestra.

8.5.1 El número de voluntarios a incluir en un estudio convencional de bioequivalencia (en paralelo, cruzado, replicado, William, o secuencial) debe estar basado en un cálculo apropiado del tamaño de muestra, el cual debe obtenerse a partir del coeficiente de variación intrasujeto del parámetro farmacocinético ($C_{máx}$, $ABC_{0\text{-}t}$ o $ABC0\text{-}_{0\text{-}\infty}$) con mayor variabilidad, el cual a su vez debe obtenerse del ECM obtenido en el ANADEVA; esta información se podrá obtener de un estudio piloto o de estudios previos publicados.

8.5.1.1 El tamaño de la muestra debe satisfacer los criterios a cumplir con respecto al nivel de significancia deseado o error tipo I (α), el error tipo II (β) y una diferencia mínima a detectar, con relación a la biodisponibilidad promedio entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia, la potencia estadística no debe ser menor al 80%, el error tipo I debe ser menor o igual al 5%.

8.5.2 El número de voluntarios evaluables no debe ser menor a 12 y se debe especificar previamente en el protocolo y en el informe.

8.5.3 En los casos en los cuales no se dictamine bioequivalencia y la potencia sea menor al 80% se podrá correr un estudio (add on), el número de voluntarios a agregar en este estudio debe ser calculado a partir del coeficiente de variación intrasujeto.

8.5.4 En el caso de estudios de interacción farmacocinética, estudios con un carácter descriptivo, estudios en pacientes, estudios clínicos de farmacodinamia, estudios de no inferioridad o algún otro, el cálculo del tamaño de muestra debe realizarse con técnicas estadísticas apropiadas y debe justificarse previamente en el protocolo, indicando los errores tipo I y tipo II esperados en el estudio.

8.5.5 Todos los voluntarios tratados deben ser incluidos en el análisis estadístico, sin embargo, los voluntarios que en un diseño cruzado no proporcionen datos evaluables, tanto del medicamento de prueba como del medicamento de referencia, o que no presentan datos evaluables en el único periodo de un diseño en paralelo, no deben ser incluidos en el análisis estadístico de acuerdo a lo establecido en el Apéndice Normativo C.

8.5.6 No se permite la sustitución o reemplazo de voluntarios.

8.6 Protocolo Clínico para las Pruebas de Bioequivalencia

8.6.1 Cada protocolo de un estudio clínico, debe ser previamente aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación, así como autorizado por COFEPRIS.

8.6.2 El protocolo debe cumplir con lo señalado en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Normas Oficiales Mexicanas (véase capítulo de referencias), BPC, Buenas Prácticas de Documentación y demás disposiciones jurídicas aplicables.

8.6.3 Los protocolos deben ser aprobados por el Investigador Principal y por el Responsable Sanitario.

8.6.4 El protocolo debe contener lo indicado en el Apéndice Normativo A y cumplir con lo señalado por las BPC y conforme a las Guías que se encuentran disponibles en http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Cl%C3%ADnicos/Temas/Tr%C3%A1mites-y-gu%C3%ADas.aspx y http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Cl%C3%ADnicos/Temas/Marco-Jur%C3%ADdico.aspx

8.6.5 Toda la información y datos generados en el desarrollo del estudio clínico deben registrarse en el Documento Fuente en tiempo y forma; estos datos serán trasladados a los Formatos de Reporte de Caso.

8.7 Selección de voluntarios

8.7.1 Los voluntarios deben ser registrados en el programa de voluntarios de la COFEPRIS antes de iniciar el primer periodo del estudio.

8.7.2 No deberá existir relación de subordinación entre los voluntarios y los investigadores.

8.7.3 Los voluntarios deben ser informados de los riesgos de participar en el estudio y firmar el consentimiento informado; las voluntarias mujeres deben firmar además una carta compromiso de no embarazo.

8.7.4 Todos los documentos en los que los voluntarios autoricen la realización de las pruebas deben estar previamente aprobados por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación.

8.7.5 Los voluntarios deben ser remunerados en función del riesgo y tiempo empleado en el estudio.

8.7.6 La selección de un solo género de voluntarios para participar en un estudio debe estar justificada en el protocolo (diferencias farmacocinéticas, aspectos éticos, etc.).

8.7.7 Los criterios de inclusión, exclusión y eliminación deben establecerse en el protocolo correspondiente de acuerdo al perfil del medicamento a estudiar.

8.7.8 Antes de participar en el estudio se debe contar con una descripción detallada de las características antropométricas y exploración física de los voluntarios, así como una historia clínica completa, de acuerdo antes de acuerdo a la normatividad jurídica aplicable.

8.7.9 El voluntario sólo podrá participar en un estudio cada 3 meses.

8.7.10 Los voluntarios deben ser personas clínicamente sanas y sin antecedentes de hipersensibilidad o alergias al fármaco bajo estudio.

8.7.11 Los voluntarios deben tener una edad entre 18 y 55 años, con un índice de masa corporal entre 18 a 27.0 kg/m^2. El estado de salud de los voluntarios se determina por medio de historia clínica, pruebas de laboratorio y gabinete.

8.7.12 Las pruebas clínicas de laboratorio deben ser como mínimo:

- examen general de orina;

- química sanguínea que evalúe la función hepática, la renal, lípidos y glucosa en ayunas;

- biometría hemática completa con cuenta diferencial, además de;

- los estudios para descartar la presencia de hepatitis B y C, VIH y VDRL.

8.7.12.1 La vigencia de estas pruebas será como máximo de 3 meses siempre que no existan datos clínicos que indiquen algún cambio en el estado de salud de los voluntarios.

8.7.13 Las pruebas de gabinete deben incluir: electrocardiograma y tele de tórax con vigencia de 3 meses y 1 año, respectivamente, a menos que haya patología reportada en ese periodo.

8.7.14 Las pruebas cualitativas de abuso de drogas y de embarazo se deben realizar durante el proceso de selección y previo al ingreso en cada periodo del estudio.

8.7.15 Estas pruebas deben realizarse en laboratorios clínicos y de gabinete que cumplan con las disposiciones jurídicas aplicables; previamente auditado por el Tercero Autorizado y que cuenten con su Licencia Sanitaria y permisos correspondientes.

8.7.16 Los voluntarios no deben tener antecedentes de abuso y dependencia de alcohol, sustancias psicoactivas o uso crónico de medicamentos.

8.7.16.1 No deben haber consumido café, tabaco o bebidas que contengan xantinas como cafeína, teobromina, teofilina, entre otros, que afecten la farmacocinética del fármaco en evaluación, al menos 10 horas antes del inicio del estudio.

8.7.16.2 Los protocolos deben prever y justificar las modificaciones de la temporalidad, de acuerdo a la naturaleza del medicamento.

8.7.17 En caso de requerir pruebas especiales debido a las características del fármaco o para demostrar el estado de salud de los voluntarios, antes, durante o después del estudio, éstas deben estar claramente justificadas en el protocolo.

8.7.18 Cuando la naturaleza del fármaco así lo determine y de acuerdo a las recomendaciones de la Secretaría, el estudio debe realizarse en pacientes voluntarios.

8.8 Administración del medicamento.

8.8.1 Los medicamentos que se administren por vía oral deben ingerirse con 250 mL.

8.8.1.1 En caso de requerirse un volumen diferente u otro líquido, debe justificarse científicamente en el protocolo.

8.8.2 Las condiciones de ayuno deben ser por lo menos 10 horas antes de la administración del medicamento y por dos horas como mínimo después de la administración.

8.8.2.1 Los tiempos de ingesta de agua antes y después de la administración deben establecerse en el protocolo.

8.8.3 El ayuno previo al estudio debe asegurarse mediante internamiento de los sujetos una noche previa al inicio del estudio.

8.9 Toma de muestras

8.9.1 El método de recolección de las muestras y las precauciones que deben tomarse durante el proceso deben establecerse en el protocolo.

8.9.2 Los tiempos para la toma de las muestras deben diseñarse de tal manera que se puedan caracterizar los parámetros farmacocinéticos, particularmente ABC y $C_{máx}$, definiendo el tiempo de tolerancia en el protocolo.

8.9.3 Cualquier desviación debe ser reportada a la unidad analítica y ser considerada en el análisis estadístico e incluirse en el reporte final.

8.9.4 Debe ser recolectado un número suficiente de muestras para describir el perfil de concentración plasmática respecto al tiempo.

8.9.5 El horario de muestreo debe incluir muestreos frecuentes alrededor del valor de $T_{máx}$ esperado para proporcionar un estimado confiable del $C_{máx}$ y debe ser planeado para evitar que el primer tiempo de muestreo corresponda al $C_{máx}$, de tal manera, que permita caracterizar el 80% del ABC (mínimo 4 $t_{1/2}$ de eliminación, con al menos cuatro muestras durante la fase log-terminal para obtener la constante de velocidad de eliminación) a excepción de estudios truncados.

8.10 Manejo de muestras.

8.10.1 Las muestras deben manejarse de acuerdo a los PNOs establecidos y aprobados en la unidad respectiva, que aseguren su correcta separación (pre-proceso), identificación, almacenamiento, trazabilidad, manejo, conservación e integridad, así como traslado y disposición final de las mismas.

8.11 Estudio clínico.

8.11.1 Los estudios deben ser realizados de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Normas Oficiales Mexicanas (véase capítulo de referencias), BPC, y demás disposiciones jurídicas aplicables.

8.11.2 En los estudios deben registrarse todos los eventos adversos que se presenten.

8.11.2.1 El registro debe hacerse en las formas de reporte de caso que emplee la unidad clínica y en apego con la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 (véase numeral 3.12 del capítulo de referencias).

8.11.3 Durante la realización del estudio debe haber vigilancia médica continua; debe existir un PNO en donde se establezcan con claridad las medidas a seguir en caso de una contingencia médica, de acuerdo con lo que se establezca en el protocolo y con las características del medicamento en estudio.

8.11.4 Todas las maniobras realizadas en caso de una contingencia médica deben ser registradas y reportadas de acuerdo a lo que establezca el o los PNOs para este efecto.

8.11.5 Se debe contar con un médico competente para atender cualquier eventualidad que ponga en peligro la seguridad o la integridad física de los voluntarios, debe contar así mismo con un equipo completo de resucitación y transporte a un centro hospitalario o a un servicio de urgencias con quien se tenga firmado un contrato de servicios.

8.11.6 El patrocinador del estudio es corresponsable con el Tercero Autorizado de asegurarse de que el estudio se realiza de acuerdo a las BPC, a esta norma y al protocolo autorizado.

8.11.7 El patrocinador debe realizar un monitoreo clínico del estudio, cuyo reporte debe ser parte anexa del informe final del estudio de intercambiabilidad.

8.11.8 Los Terceros Autorizados que realicen la parte clínica de los estudios de bioequivalencia deben contar con los PNOs, personal, instalaciones, equipo y la infraestructura necesaria para asegurar el bienestar y la seguridad de los voluntarios participantes.

8.11.9 Deben llevar a cabo el estudio de acuerdo al protocolo; contar con los mecanismos que aseguren la confidencialidad de los datos de los voluntarios, de los estudios y el adecuado resguardo y manejo de los medicamentos y las muestras.

8.11.10 Al concluir el estudio clínico, se debe emitir un informe clínico. El informe debe contener lo indicado en el Apéndice Normativo B; el cual se integrará como parte del informe final.

8.12 Estudio de excreción urinaria.

8.12.1 Para llevar a cabo estudios de excreción urinaria, el fármaco se debe eliminar por vía renal en proporción de al menos 20% en forma inalterada.

8.12.2 Se debe administrar una cantidad de agua tal que provoque diuresis y obtener un número suficiente de muestras de orina durante las primeras horas; se recomienda una administración de 400 mL de agua en ayuno una hora antes de iniciar el estudio y 250 mL de agua con el medicamento, seguido de 200 mL cada hora durante las siguientes cuatro horas.

8.12.3 El esquema de administración de líquidos adoptado debe ser siempre el mismo en las diferentes fases del estudio.

8.12.4 Hay que vaciar la vejiga antes de la administración del medicamento y guardar una muestra de orina que servirá como blanco para el análisis.

8.12.5 Para cada tiempo de muestreo, es necesario anotar el volumen de orina excretado.

8.12.6 Se deben colectar y analizar todas las muestras de orina. Si una muestra se pierde, se invalidan los datos provenientes del voluntario.

8.12.7 La orina debe colectarse por al menos 3 $t_{½}$ de eliminación o hasta un máximo de 72 h.

8.12.8 Si se requiere conocer la farmacocinética de los metabolitos eliminados por vía renal, se debe cumplir con todos los requisitos anteriores en relación a los metabolitos para obtener datos adecuados y confiables.

8.13 Parámetros farmacocinéticos a determinar.

8.13.1 Después de la administración de una sola dosis del medicamento, se deben calcular los siguientes parámetros farmacocinéticos: ABC_{0-t}, $ABC_{0-\infty}$, $C_{máx}$, $t_{máx}$ Ke y la $t_{½}$ estimada en la fase terminal.

8.13.2 En estudios con periodos de muestreo truncado se obviará el cálculo de $ABC_{0-\infty}$, Ke y $t_{½}$.

8.13.3 En caso de liberación modificada, también debe reportarse el TMR.

8.13.4 En los estudios de bioequivalencia realizados en estado estacionario, una vez alcanzado éste, deben calcularse los parámetros farmacocinéticos a partir de la curva de concentración caracterizada en el último intervalo de dosificación y reportarse los parámetros ABC_{0-tau}, $C_{máxee}$, $C_{mínee}$, $T_{máxee}$ y FTM.

8.13.5 En estudios con datos de excreción urinaria se deben determinar el Aet y $R_{máx}$.

8.13.6 En estudios farmacocinéticos se deben usar métodos no compartimentales para la determinación de los parámetros farmacocinéticos, el uso de métodos compartimentales no será aceptable.

8.14 Parámetros farmacodinámicos a determinar.

8.14.1 En los casos justificados en los que se emplee como parámetro de bioequivalencia la magnitud de los efectos farmacodinámicos, las mediciones deben tener una evolución temporal detallada y los valores basales deben ser similares. El método estadístico empleado para el cálculo de las constantes farmacodinámicas debe quedar asentado en el protocolo.

8.14.2 Sólo son aplicables los métodos farmacodinámicos, que demuestren especificidad, precisión y reproducibilidad mediante la validación de éstas determinaciones, en todos los casos deberán ser determinaciones paramétricas.

8.14.3 Los protocolos específicos para la conducción de este tipo de estudios serán establecidos por la COFEPRIS.

9 Criterios y requisitos para el análisis de muestras biológicas de un estudio de biodisponibilidad y/o bioequivalencia.

9.1 Validación de métodos analíticos (características de desempeño).

9.1.1 Los métodos de análisis para la cuantificación del fármaco de interés deben cumplir con las características de desempeño señaladas en esta norma.

9.1.2 Las características del desempeño del método estarán sujetas a actualización de acuerdo al tipo de técnica, avance tecnológico y homologación regulativa internacional.

9.1.3 Antes de iniciar la validación, debe elaborarse un protocolo de validación, que incluya:

- La descripción detallada del método analítico;

- Las características de desempeño a evaluar en la validación, y

- Los criterios de aceptación y rechazo.

9.1.4 Todos los métodos analíticos empleados para la cuantificación de muestras biológicas deben ser validados en el sitio de análisis y alcanzar el propósito para el que han sido desarrollados, independientemente si son metodologías desarrolladas por la unidad analítica o se adquieren comercialmente, como es el caso de los métodos basados en técnicas inmunológicas u otras.

9.1.5 Las curvas de calibración y las muestras de control de calidad se deben preparar en la misma matriz biológica que las muestras a analizar.

9.1.6 Las muestras control deben ser diferentes a las de la curva de calibración y deben estar incluidas en el intervalo de trabajo.

9.1.7 Al preparar las soluciones patrón del fármaco en la matriz biológica, el porcentaje del disolvente utilizado no debe ser mayor al 5% del volumen final preparado; cualquier desviación a este criterio debe sustentarse científicamente.

9.1.8 Se debe analizar el fármaco inalterado excepto en los casos mencionados en el numeral 8.4.1.

9.1.9 Una vez establecidas las condiciones analíticas; la validación del método debe incluir como mínimo:

9.1.9.1 Selectividad.

9.1.9.1.1 Demostrar la no interferencia de compuestos endógenos de la matriz biológica mediante la evaluación individual de al menos 6 unidades de ésta. Analizar la matriz biológica normal, la lipémica y la hemolizada. Considerar posibles interferencias de fármacos de uso común, metabolitos, anticoagulantes, u otras sustancias que puedan estar presentes en la matriz biológica.

9.1.9.1.2 La respuesta analítica de las interferencias próximas al tiempo de retención debe ser menor al 20% para el límite inferior de cuantificación del analito y del 5% para el estándar interno.

9.1.9.1.3 En el caso de métodos donde el fármaco de interés sea una entidad endógena, la evaluación de la selectividad se centra en que el método sea capaz de diferenciar la cuantificación del fármaco de interés adicionado intencionalmente del endógeno, presente en la matriz biológica que pueda interferir en la cuantificación.

9.1.9.2 Efecto de matriz para métodos por espectrometría de masas.

9.1.9.2.1 Analizar individualmente, al menos 6 unidades de matriz blanco, adicionalmente considerar al menos matriz biológica lipémica y hemolizada.

9.1.9.2.2 Extraer cada muestra blanco de matriz, posteriormente adicionar el analito y el estándar interno en solución para obtener la respuesta analítica correspondiente. Comparar las respuestas analíticas obtenidas respecto a las respuestas del analito y el estándar interno en solución. Para cada unidad se debe obtener un factor matriz normalizado por el estándar interno, conforme a la siguiente fórmula:

$$FMN = \frac{\text{[Respuesta del analito en la matriz/Respuesta del estándar interno en la matriz]}}{\text{[Respuesta del analito en solución/Respuesta del estándar interno en solución]}}$$

9.1.9.2.3 El coeficiente de variación del FMN calculado de las 6 unidades de la matriz no debe ser mayor que el 15%. Esta determinación debe ser realizada con la MCB y MCA.

9.1.9.3 Efecto de acarreo para métodos por espectrometría de masas.

9.1.9.3.1 Realizar un mínimo de 3 inyecciones de la misma muestra blanco siendo una antes y dos después de una inyección del límite superior de cuantificación. Los resultados deben ser comparados respecto a la respuesta del límite inferior de cuantificación.

9.1.9.3.2 La respuesta analítica de las interferencias próximas al tiempo de retención debe ser menor al 20% para el límite inferior de cuantificación del analito y del 5% para el estándar interno.

9.1.9.4 Límite inferior de cuantificación.

9.1.9.4.1 Se debe determinar con base en el 5% del $C_{máx}$ reportado para el analito de interés, a menos que los objetivos del estudio especifiquen otra cosa, por ejemplo un muestreo truncado, una distribución rápida o alta variabilidad farmacocinética.

9.1.9.5 Curva de calibración.

9.1.9.5.1 Establecer el intervalo de la curva de calibración en función a las concentraciones esperadas del analito(s) a cuantificar durante el análisis de las muestras.

9.1.9.5.2 Caracterizar por lo menos seis concentraciones distintas sin incluir las muestras blanco.

9.1.9.5.3 Definir un modelo matemático que describa adecuadamente la relación entre la concentración y la respuesta, la cual debe ser continua y reproducible en el intervalo de trabajo de la curva de calibración.

9.1.9.5.4 Cada curva de calibración debe incluir una muestra de blanco de matriz (muestra procesada sin la adición del analito y del estándar interno) y muestra cero (muestra procesada con la adición del estándar interno).

9.1.9.5.5 Deben ser evaluadas un mínimo de 3 curvas de calibración e incluir los resultados de la concentración recuperada y el porciento de desviación.

9.1.9.5.6 Los datos de concentración recuperada de la curva de calibración deben estar dentro del 15% de la concentración nominal en cada nivel de concentración, excepto para el límite inferior de cuantificación, ya que puede ser menor o igual que el 20%. Al menos el 75% de las concentraciones de la curva de calibración con un mínimo de 6 puntos deben cumplir con este criterio.

9.1.9.5.7 Cuando un punto de la curva de calibración no cumpla con el criterio de aceptación, debe ser rechazado y la curva de calibración debe ser recalculada sin modificar el modelo matemático.

9.1.9.5.8 Del total de las curvas evaluadas, al menos el 50% de cada nivel de concentración debe cumplir con el criterio del 15% de la concentración nominal y 20% para el límite inferior de cuantificación.

9.1.9.5.9 Para métodos inmunológicos la curva de calibración se considera válida si el valor absoluto del porciento de la desviación relativa son menores o iguales que el 20%, en cada nivel de concentración, excepto para el nivel más bajo, ya que para este punto el valor puede ser menor o igual que el 25%.

9.1.9.6 Precisión.

9.1.9.6.1 Repetibilidad.

9.1.9.6.1.1 Analizar en un mismo día al menos por quintuplicado las siguientes muestras control LIC, MCB, MCM, MCA y MCD. Calcular la concentración obtenida para cada nivel interpolando su respuesta analítica en la curva de calibración.

9.1.9.6.1.2 La muestra control MCD debe ser realizada para cada factor de dilución que será aplicado a las muestras durante el estudio. La dilución debe ser realizada con la matriz biológica exenta del fármaco.

9.1.9.6.1.3 El coeficiente de variación del valor promedio no debe ser mayor que el 15%, excepto para el límite inferior de cuantificación, el cual debe ser menor o igual que 20% para métodos cromatográficos y para métodos inmunológicos, no debe ser mayor que el 20%, excepto para el límite inferior de cuantificación, el cual debe ser menor o igual que 25%.

9.1.9.6.2 Reproducibilidad.

9.1.9.6.2.1 Analizar al menos por quintuplicado en tres corridas analíticas diferentes y en al menos 2 días, las muestras control LIC, MCB, MCM y MCA.

9.1.9.6.2.2 Para cada muestra control calcular la concentración recuperada interpolando la respuesta analítica en la curva de calibración. La adición de otro analista o el uso de otro equipo debe cumplir con los criterios de reproducibilidad.

9.1.9.6.2.3 El coeficiente de variación del valor promedio no debe ser mayor que el 15%, excepto para el límite inferior de cuantificación, el cual debe ser menor o igual que 20% para métodos cromatográficos y para métodos inmunológicos, no debe ser mayor que el 20%, excepto para el límite inferior de cuantificación, el cual debe ser menor o igual que 25%.

9.1.9.7 Exactitud.

9.1.9.7.1 De los datos de repetibilidad y reproducibilidad calcular la desviación de la concentración obtenida respecto al valor nominal (% de desviación) empleando la siguiente ecuación.

$$\% \text{ desviación} = 100 \times \frac{\text{Concentración adicionada} - \text{Concentración obtenida}}{\text{Concentración adicionada}}$$

9.1.9.7.2 El valor promedio del porciento de desviación no debe ser mayor que el 15%, excepto para el límite inferior de cuantificación, el cual debe ser menor o igual que 20%. Para métodos inmunológicos, no debe ser mayor que el 20%, excepto para el límite inferior de cuantificación, el cual debe ser menor o igual que 25%.

9.1.9.8 Estabilidad de la muestra.

9.1.9.8.1 Determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el fármaco permanezca estable en la matriz biológica, durante su manejo, toma de muestra, almacenamiento y procesamiento analítico.

9.1.9.8.2 Evaluar por triplicado la respuesta del analito a las concentraciones de las MCB y MCA, las cuales son analizadas inmediatamente después de su preparación y después de ser sometidas a las condiciones del ensayo evaluadas.

9.1.9.8.3 Las muestras control son interpoladas en una curva de calibración recién preparada y las concentraciones obtenidas son comparadas contra la concentración nominal. La concentración promedio de cada nivel debe estar dentro del 15% de la concentración nominal.

9.1.9.9 Estabilidad a corto plazo.

9.1.9.9.1 Evaluar la estabilidad del analito(s) en la matriz biológica a la temperatura y tiempo de procesamiento de la muestra.

9.1.9.10 Estabilidad a largo plazo.

9.1.9.10.1 Evaluar la estabilidad del analito(s) en la matriz biológica, bajo las condiciones de almacenamiento en las que se mantendrán las muestras, por un periodo de tiempo por lo menos equivalente al que transcurre desde la obtención de la muestra hasta su análisis.

9.1.9.11 Estabilidad de la muestra procesada.

9.1.9.11.1 Evaluar la estabilidad del analito(s) en la muestra procesada a temperatura ambiente o bajo las condiciones de almacenamiento a ser usadas durante el estudio.

9.1.9.12 Estabilidad en el automuestreador.

9.1.9.12.1 Evaluar la estabilidad del analito(s) en la muestra procesada a la temperatura del inyector o automuestreador.

9.1.9.13 Estabilidad ciclos de congelación-descongelación.

9.1.9.13.1 Evaluar la estabilidad del analito(s) en la matriz biológica, almacenadas a la temperatura de congelación en que estarán las muestras reales por al menos 12 horas, descongelarlas completamente a temperatura ambiente y volver a congelar por al menos 12 horas bajo las mismas condiciones. El número de ciclos de congelación/descongelación debe ser al menos de 3 ciclos.

9.1.9.14 Estabilidad en solución.

9.1.9.14.1 En caso de no utilizar una solución de referencia de manera inmediata, demostrar la estabilidad del analito(s) y estándar interno (si aplica), en al menos una muestra inyectada por triplicado de una solución de referencia principal (de mayor concentración) y de una solución de trabajo (de menor concentración) por triplicado por un tiempo igual o mayor al periodo de uso o almacenamiento que será utilizado durante el análisis de las muestras.

9.1.9.14.2 Las estabilidades de la solución de referencia principal y de trabajo deben ser evaluadas con una dilución apropiada, teniendo en consideración la linealidad y detector de medición utilizado.

9.1.9.14.3 El valor promedio de la respuesta analítica del o las soluciones en estudio deben ser comparadas con respecto al valor promedio obtenido por el análisis por triplicado de una solución recién preparada.

9.1.9.14.4 En el caso de que sea empleado un isotopo estable como estándar interno en espectrometría de masas, no es necesario realizar un estudio de estabilidad en solución, siempre y cuando se compruebe la ausencia de reacciones de intercambio de isotopos a las mismas condiciones de estabilidad que fueron demostradas para el analito de interés.

9.1.9.14.5 Las soluciones serán consideradas estables si la desviación de la respuesta analítica promedio con respecto a la obtenida con muestras recién preparadas, no es mayor que 10%.

9.1.9.14.6 Todas las respuestas analíticas obtenidas deben ser incluidas en el cálculo del valor promedio y sólo se pueden eliminar aquellas que presentaron problemas por alguna causa asignable, exclusivamente al sistema analítico.

9.1.10 Las especificaciones establecidas anteriormente estarán sujetas a actualización de acuerdo al tipo de técnica, avance tecnológico y homologación regulativa internacional.

9.1.11 Informe de la validación del método analítico.

9.1.11.1 Elaborar un informe de la validación del método analítico. El informe debe presentar los parámetros señalados en esta norma, evaluados en su totalidad y contener los indicados en el Apéndice Normativo B. Dicho Apéndice se encuentra disponible y se actualizará en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

9.2 Validación parcial.

9.2.1 En situaciones en donde se realizan cambios menores a un método analítico validado, se debe realizar una validación parcial y las características de desempeño a evaluar dependerán de la magnitud de los cambios realizados, como:

9.2.1.1 Cambio en el intervalo de concentración.

9.2.1.2 Procesamiento de muestras.

9.2.1.3 Cambio de equipo.

9.2.1.4 Volumen limitado de muestra.

9.2.1.5 Presencia de interferencias por medicación concomitante o metabolitos (cuando aplique).

9.2.2 Informe de la validación parcial del método analítico.

9.2.2.1 Elaborar un informe de la validación parcial del método analítico. El informe debe presentar los parámetros señalados en esta norma, evaluados en su totalidad y contener lo indicado en el Apéndice Normativo B. Dicho Apéndice se encuentra disponible y se actualizará en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

9.3 Análisis de las muestras biológicas.

9.3.1 Antes de iniciar el análisis de las muestras se debe contar con la validación completa del método en cada uno de los parámetros señalados en esta norma.

9.3.2 El análisis de las muestras debe cumplir con los requerimientos señalados, mismos que estarán sujetos a actualización de acuerdo al tipo de técnica, avance tecnológico y homologación regulativa internacional.

9.3.3 Las muestras biológicas recibidas de la unidad clínica, deben estar identificadas con un código que evite al analista relacionarlas con la identidad de los medicamentos en estudio.

9.3.4 Realizar antes del análisis de muestras biológicas un plan de trabajo donde se indique:

- El responsable del análisis;

- Las actividades asignadas a cada persona;

- El orden de análisis de las muestras; y,

- Los criterios de aceptación, rechazo de la corrida analítica y reanálisis.

9.3.5 Realizar el análisis de las muestras biológicas, muestras control y curva de calibración en las mismas condiciones analíticas establecidas en la validación del método analítico.

9.3.6 Las muestras control sirven como criterio de aceptación o rechazo de una corrida analítica.

9.3.7 Cada corrida analítica consiste de una muestra blanco, muestra cero, curva de calibración (mínimo 6 niveles de concentración) y al menos 3 niveles de concentración de muestras control (MCB, MCM y MCA) por duplicado (o al menos el 5% del número de las muestras del estudio, lo que resulte más alto) y las muestras a analizar.

9.3.8 Las muestras control deben ser distribuidas de manera homogénea a lo largo de la corrida analítica de tal manera que la precisión y exactitud sea asegurada.

9.3.9 En el caso de corridas analíticas de reanálisis con muestras diluidas, se debe incluir las MCD.

9.3.10 Todas las muestras de un voluntario y muestras control (MCB, MCM y MCA) deben ser procesadas de forma subsecuente, bajo condiciones homogéneas y analizadas bajo la misma curva de calibración, en la misma corrida analítica, en el mismo equipo y con los analistas que hayan demostrado su reproducibilidad. A excepción de limitaciones por la estabilidad a corto plazo, en cuyo caso se debe justificar por grupos pequeños de muestras, cada grupo de muestras de voluntarios debe incluir MCB, MCM y MCA.

9.3.11 Se debe contar con criterios de aceptación o rechazo de una corrida analítica completa, y en el caso de contar con corridas analíticas con varios grupos de muestras, considerar criterios para corrida completa y grupos individuales.

9.3.12 La respuesta de interferencia de muestras blanco y muestra cero no debe ser mayor al 20% del límite inferior de cuantificación para el analito y 5% para el estándar interno cuando éste sea empleado.

9.3.13 La concentración obtenida de cada punto de la curva de calibración debe cumplir con el criterio de ±15% para métodos cromatográficos (±20% para métodos inmunológicos) de la concentración nominal, excepto el límite inferior de cuantificación que debe estar dentro del ±20% (±25% para métodos inmunológicos). Al menos el 75% de los estándares de la curva de calibración con un mínimo de 6 puntos debe cumplir con este criterio.

9.3.14 La curva de calibración debe cubrir las MCB, MCM y MCA.

9.3.15 Las MC para métodos cromatográficos deben cumplir con la exactitud del ±15% (para métodos inmunológicos ±20%) respecto a la concentración nominal. Al menos el 67% de las MC y el 50% de cada nivel de concentración deben cumplir con este criterio.

9.3.16 Durante el análisis de las muestras, al menos dos MC se deben encontrar dentro del intervalo de concentraciones de las muestras del estudio.

9.3.17 Las especificaciones establecidas anteriormente estarán sujetas a actualización de acuerdo al tipo de técnica, avance tecnológico y homologación regulativa internacional, de acuerdo a las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

9.4 Reanálisis de muestras biológicas.

9.4.1 Establecer en un procedimiento los casos y el criterio a aplicar en los que se podrá considerar el reanálisis de muestras biológicas.

9.4.2 Se puede considerar el reanálisis en los siguientes casos:

9.4.2.1 Cuando la concentración cuantificada sea mayor al límite superior de la curva de calibración.

9.4.2.2 Cuando se rechace una corrida analítica por no cumplir con los criterios establecidos para la misma.

9.4.2.3 Cuando el reanálisis de un cierto número de muestras, se considere como parte del control del método analítico.

9.4.2.4 Muestras predosis con respuesta por arriba del límite inferior de cuantificación.

9.4.2.5 Si la respuesta del estándar interno, cuando éste sea utilizado, difiere significativamente de la respuesta de los estándares de la curva de calibración y las muestras control.

9.4.2.6 Falla del equipo, inyección inadecuada de la muestra o pobre señal cromatográfica.

9.4.2.7 La concentración obtenida está por arriba del límite inferior de cuantificación o límite superior de cuantificación en corridas analíticas donde fue necesario eliminar los estándares originales de la curva de calibración.

9.4.2.8 La reinyección de las muestras en caso de falla del equipo es válida si la reproducibilidad de la reinyección o la estabilidad en el automuestrador ha sido demostrada.

9.4.3 En estudios de biodisponibilidad comparativa o de bioequivalencia, no se deben realizar reanálisis de muestras por motivos farmacocinéticos.

9.4.4 En cualquier caso, los criterios de reanálisis deben justificarse ampliamente y la documentación de las muestras reanalizadas debe incluir:

9.4.4.1 Resultado inicial y reanálisis;

9.4.4.2 Identificación de la corrida analítica, y

9.4.4.3 Autorización del responsable de aseguramiento de calidad para llevar a cabo el reanálisis.

9.5 Informe analítico del análisis de las muestras.

9.5.1 Elaborar un informe que incluya los resultados del seguimiento del método durante el análisis y reanálisis de muestras biológicas, curvas de calibración de cada día de análisis, así como los resultados de los muestras control. El informe de análisis de muestras debe contener lo indicado en el Apéndice Normativo B. Dicho Apéndice se encuentra disponible y se actualizará en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

9.6 Análisis de datos y estadística de Bioequivalencia.

9.6.1 Los parámetros a evaluar para establecer la conclusión acerca de la posible bioequivalencia de los productos, serán $C_{máx}$ ($C_{máxee}$ en el caso de estudios al estado estacionario) como indicativo de velocidad de absorción y ABC (ABC_{0-t}, ABC_{0-tau}, ABC_{0-72}) como indicativo de la cantidad absorbida, según corresponda al diseño.

9.6.2 En los casos en que los datos urinarios sean empleados, utilizar A_{et} como parámetro para establecer la conclusión del estudio.

9.6.3 Para estudios que no son de bioequivalencia, en el protocolo deben estar previa y científicamente justificados los errores tipo I y tipo II esperados en el estudio.

9.6.4 El criterio para dictaminar bioequivalencia en estudios farmacocinéticos entre los medicamentos de prueba y de referencia, son los intervalos de confianza al 90% de las medias geométricas de los cocientes (prueba/referencia) de los parámetros $C_{máx}$ y ABC de acuerdo al diseño, los cuales se deben encontrar entre 80.00 y 125.00%.

9.6.5 Para fármacos con alta variabilidad intrasujeto demostrada y que no presenten un rango terapéutico estrecho, el rango de aceptación para el intervalo de confianza al 90% de las medias geométricas del cociente prueba/referencia para $C_{máx}$ podrá ampliarse previa justificación científica de la variabilidad intrasujeto en el protocolo.

9.6.5.1 En el caso de los fármacos de alta variabilidad demostrada o estrecho margen de seguridad, los criterios de aceptación pueden cambiar de acuerdo a las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

9.6.6 Para los medicamentos con estrecho margen terapéutico los intervalos de confianza para las ABC se deben encontrar entre 90.00 y 111.11%.

9.6.6.1 En los fármacos donde es de particular importancia la seguridad, la eficacia o el nivel de monitorización de los mismos, también se debe considerar la reducción del intervalo de aceptación para $C_{máx}$.

9.6.6.2 Los fármacos y criterios de aceptación dentro de esta modalidad serán establecidos por la Secretaría y la COFEPRIS.

9.6.7 Se debe reportar la potencia, la cual será sólo de carácter informativo cuando la conclusión sea de bioequivalencia de los medicamentos evaluados.

9.6.8 Sólo en los casos en los cuales la conclusión no sea a favor de la bioequivalencia y la potencia sea menor al 80%, debe analizarse la posibilidad de considerar un estudio de dos etapas (add on), la justificación debe estar científicamente sustentada mediante herramientas de predicción estadística.

9.6.8.1 El estudio add on quedará sujeto a la aprobación de la COFEPRIS.

9.6.8.2 La muestra adicional incluirá el número de sujetos faltantes para obtener una potencia de al menos el 80%, y debe ser calculada a partir del coeficiente de variación intrasujeto demostrado, según los criterios expuestos en el apartado de tamaño de muestra.

9.7 Informe final.

9.7.1 Las conclusiones del análisis estadístico se registrarán en un informe final o global, acompañados del informe clínico y del informe analítico, el cual debe contener los puntos que se indican en el Apéndice Normativo C y cumplir con las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

10 Criterios y requisitos para los Terceros Autorizados que realicen los estudios de intercambiabilidad.

10.1 Disposiciones generales.

10.1.1 Los Terceros Autorizados para realizar las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos, deben cumplir los requisitos que se establezcan en la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en esta norma, en la Convocatoria dirigida a Terceros Autorizados, Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx) y demás disposiciones jurídicas aplicables.

10.1.2 Contar con las instalaciones, personal con competencia técnica, equipo, instrumentos, materiales, servicios auxiliares necesarios para que se realicen correctamente los estudios.

10.1.3 En caso de emplear instalaciones externas de otras Instituciones (Hospitalarias, Institutos, Universidades, etc.) previa autorización de COFEPRIS, para la realización de estudios con pacientes, los Terceros Autorizados, deben establecer los convenios correspondientes y asegurar que el Sistema de Gestión de Calidad cubre las actividades realizadas fuera de las instalaciones autorizadas.

10.1.4 Facilitar la supervisión de las autoridades sanitarias, así como del personal del establecimiento solicitante del estudio.

10.1.5 Informar conforme lo solicite la Secretaría sobre los estudios realizados y sus resultados.

10.1.6 Informar en tiempo y forma a la autoridad de los cambios que modifiquen las condiciones bajo las cuales se le otorgo la autorización.

10.1.7 Cuando los estudios se realicen en conjunto por varios Terceros Autorizados deben asegurar la coordinación de sus actividades, entre ellos incluido el aseguramiento de la calidad, así como la confiabilidad y trazabilidad de todos los registros generados del trabajo global.

10.1.8 Los documentos y registros derivados del estudio deben resguardarse por el Tercero Autorizado durante 5 años a partir de la conclusión del informe final del estudio, evitando su alteración o deterioro.

10.2 Figuras del proceso clínico.

10.2.1 Comité de Ética en Investigación.

10.2.1.1 Debe estar dado de alta ante COFEPRIS y estar conformado de acuerdo a lo señalado por la Comisión Nacional de Bioética, conforme a las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx) y demás disposiciones jurídicas aplicables.

10.2.1.2 Debe ser capaz de demostrar la capacitación y experiencia que le permita asumir su responsabilidad dentro de las actividades a desarrollar.

10.2.1.3 Es el responsable de evaluar y emitir una resolución para el protocolo del estudio, consentimiento informado, y demás documentos relacionados al estudio, además de generar la evidencia documental de dicha evaluación y sus participantes.

10.2.2 Comité de Investigación.

10.2.2.1 Debe estar dado de alta ante COFEPRIS y estar conformado de acuerdo a lo señalado por la Comisión Nacional de Bioética, conforme a las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx) y demás disposiciones jurídicas aplicables.

10.2.2.2 Debe ser capaz de demostrar la capacitación y experiencia que le permita asumir su responsabilidad dentro de las actividades a desarrollar.

10.2.2.3 Es responsable de evaluar y emitir una resolución para el protocolo del estudio, consentimiento informado, y demás documentos relacionados al estudio, además de generar la evidencia documental de dicha evaluación y sus participantes.

10.2.3 Investigador Principal.

10.2.3.1 Debe ser un médico titulado con la capacitación y experiencia demostrable que le permita asumir la responsabilidad de la realización del estudio y realizar por lo menos las siguientes funciones:

10.2.3.2 Elaborar o, en su caso, revisar el protocolo del estudio clínico y asegurar la factibilidad del mismo tomando en cuenta las instalaciones y el personal disponible.

10.2.3.3 Dirigir el desarrollo del estudio bajo los lineamientos de las BPC que incluya al menos las siguientes actividades:

10.2.3.3.1 Someter el protocolo para su autorización ante COFEPRIS.

10.2.3.3.2 Someter el protocolo, formato de reporte de caso, consentimiento informado y demás documentos relacionados al estudio para su evaluación por el Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación.

10.2.3.3.3 Informar el alcance, naturaleza y riesgos del estudio en cuestión al voluntario así, como obtener su consentimiento informado.

10.2.3.3.4 Informar al voluntario que no puede participar en más de 4 estudios al año, llevar registro de éste en el programa de voluntarios de la COFEPRIS y no permitir la participación de un voluntario rechazado.

10.2.3.3.5 Establecer al personal que participe en el estudio sus responsabilidades en la realización del protocolo y su apego a las BPC.

10.2.3.3.6 Verificar que los voluntarios cumplan con los criterios de inclusión y que no estén comprometidos en algún criterio de exclusión.

10.2.3.3.7 Verificar el registro oportuno y la fidelidad de la transcripción de los datos en el formato de reporte de caso y demás documentos relacionados al estudio.

10.2.3.3.8 Contar con los recursos humanos e infraestructura necesaria para hacer frente a una contingencia médica durante el desarrollo de un estudio.

10.2.3.3.9 Registrar y reportar los eventos adversos de acuerdo con lo que establece la Ley, sus reglamentos y demás disposiciones jurídicas aplicables.

10.2.3.3.10 Informar de inmediato al CNFV, al Comité de Ética en Investigación, Comité de Investigación, responsable sanitario y al patrocinador sobre cualquier evento adverso no esperado o suceso que ponga en riesgo la salud y bienestar de los voluntarios.

10.2.3.3.11 Revisar en forma completa y oportuna las actividades y mediciones durante la realización del estudio.

10.2.3.3.12 Vigilar el estado físico de los voluntarios durante y después del estudio y realizar un seguimiento posterior en caso necesario.

10.2.3.3.13 Revisar que el expediente clínico del voluntario presente su historia clínica, resultados de laboratorio y gabinete y cumplir con lo señalado en la NOM-004-SSA3-2012 (véase numeral 3.1 del capítulo de referencias).

10.2.3.3.14 Verificar la administración del medicamento.

10.2.3.3.15 Vigilar que la obtención de muestras se realice en el tiempo establecido en el protocolo.

10.2.3.3.16 Participar en la elaboración del informe clínico del estudio.

10.2.3.4 Otras que señalen disposiciones aplicables.

10.3 Figuras del proceso analítico.

10.3.1 Responsable del estudio analítico.

10.3.1.1 Debe ser un profesional titulado del área químico biológica o químico farmacéutica con capacitación y experiencia en el desarrollo y validación de métodos analíticos y bioanalíticos que le permita asumir la responsabilidad de la realización del estudio biodisponibilidad, bioequivalencia o perfiles de disolución y realizar las siguientes funciones:

10.3.1.2 Es el responsable de elaborar o, en su caso, revisar el protocolo del estudio, el protocolo de validación, así como informe de la validación e informe analítico del estudio.

10.3.1.3 Debe asegurar la factibilidad del estudio tomando en cuenta las instalaciones y el personal disponible.

10.3.1.4 Debe coordinar las actividades y el desarrollo del estudio bajo los lineamientos de las BPL que incluyan de acuerdo a su rubro al menos las siguientes:

10.3.1.4.1 Mantener control sobre el manejo de las muestras biológicas.

10.3.1.4.2 Revisar el plan de trabajo de análisis de parámetros para la validación del método, su cumplimiento en tiempo y forma, así como de los resultados.

10.3.1.4.3 Revisar el plan de trabajo de análisis de las muestras biológicas, adecuabilidad del sistema, blancos, secuencia de inyección, corrida analítica, así como los resultados de los puntos control, curvas de calibración y reanálisis.

10.3.1.4.4 Verificar los registros técnicos y cálculos que se generen durante la realización del estudio de biodisponibilidad, bioequivalencia o perfiles de disolución.

10.3.1.4.5 Elaborar el informe de la validación del método analítico.

10.3.1.4.6 Elaborar un informe que incluya los resultados del seguimiento del método durante el análisis y reanálisis.

10.3.1.4.7 Elaborar el informe final del estudio analítico.

10.3.1.4.8 Supervisar el trabajo operativo.

10.3.1.4.9 Constatar la ejecución del perfil de disolución, condiciones y análisis con blancos, curva de calibración, así como la comparación de perfiles usando el factor de similitud f_2.

10.3.1.4.10 Corroborar que los analistas siguen las actividades en apego a los protocolos y PNOs.

10.3.1.4.11 Otras que señalen las disposiciones aplicables.

10.3.2 Responsable del análisis estadístico.

10.3.2.1 Debe ser un profesional titulado con capacitación y experiencia demostrada en el uso y conocimiento de diferentes pruebas estadísticas, bioestadísticas, estadística de bioequivalencia, farmacocinética.

10.3.2.2 Debe manejar software estadístico que le permita realizar un análisis confiable de la información.

10.3.2.3 Debe asumir la responsabilidad de la realización del análisis de los datos del estudio, así como realizar las siguientes funciones:

10.3.2.3.1 Colaborar en la revisión del diseño del estudio, tamaño de muestra y apartado de estadística del protocolo clínico.

10.3.2.3.2 Asegurar que el análisis estadístico es congruente con el diseño del estudio establecido en el protocolo.

10.3.2.3.3 Realizar el análisis farmacocinético y estadístico de los datos.

10.3.2.3.4 Elaborar un plan de análisis estadístico de acuerdo con el diseño experimental y controlar las bases de datos farmacocinéticas.

10.3.2.3.5 Respaldar electrónicamente el reporte estadístico.

10.3.2.3.6 Asegurar la correcta transferencia, captura de datos y manejo de la información a fin de evitar pérdida o confusión.

10.3.2.3.7 Realizar el cálculo de los parámetros farmacocinéticos, empleando los tiempos reales de toma de muestra que la unidad clínica entregue.

10.3.2.3.8 Identificar y analizar valores extremos.

10.3.2.3.9 Elaborar el informe del análisis farmacocinético y estadístico.

10.3.2.3.10 Otras que señalen las disposiciones aplicables.

10.4 Figuras de la gestión de la calidad para Terceros Autorizados, Unidades Clínicas, Analíticas y de Perfiles de Disolución.

10.4.1 Los responsables de la gestión de la calidad deben ser independientes de los procesos de la operación clínica y analítica.

10.4.2 Deben estar conformados por aseguramiento de calidad y control de calidad, los cuales deben ser profesionales titulados del área químico biológicas o de la salud, con la capacitación y experiencia para realizar por lo menos las siguientes funciones:

10.4.2.1 Aseguramiento de la calidad debe:

10.4.2.1.1 Realizar el seguimiento y verificación de los estudios para asegurar la calidad de los procesos clínicos, analíticos, estadísticos y de perfiles de disolución, de acuerdo a sus PNOs.

10.4.2.1.2 Elaborar PNOs, programas y planes del sistema de calidad.

10.4.2.1.3 Revisar y aprobar los documentos inherentes al estudio como protocolos e informes finales.

10.4.2.1.4 Verificar las etapas (antes, durante y después del estudio), así como los puntos críticos de los procesos, además de registros y documentos, los cuales deben de cumplir con los requisitos de calidad establecidos, y esta norma.

10.4.2.1.5 Realizar la identificación de productos o servicios no conformes, su análisis de causa raíz, así como el seguimiento de la implementación de las acciones correctivas y preventivas para subsanar las desviaciones detectadas y evitar su reincidencias.

10.4.2.1.6 Elaborar en tiempo y forma un informe de aseguramiento de calidad del estudio de intercambiabilidad, el cual debe incluir las actividades verificadas, las desviaciones detectadas, así como las acciones recomendadas y ejecutadas para resolverlas (véase Apéndice Normativo F).

10.4.2.1.7 Entregar el informe de Aseguramiento de Calidad a la dirección del Tercero Autorizado para que en conjunto se establezcan las acciones que favorezcan la mejora continua.

10.4.2.1.8 Asegurar el resguardo de la documentación del sistema, así como del expediente o archivo maestro de los estudios.

10.4.2.1.9 Informar oportunamente de cualquier desviación que comprometa la confiabilidad y veracidad de los resultados obtenidos.

10.4.2.1.10 Evaluar al comité de ética en investigación y comité de investigación para constatar que cumplen con los estándares de calidad como proveedores de un servicio.

10.4.2.1.11 Supervisar las actividades de control de calidad.

10.4.2.1.12 Otras que señalen las disposiciones aplicables.

10.4.2.2 Control de la calidad para el estudio clínico debe verificar que:

10.4.2.2.1 Se cumple con las BPC.

10.4.2.2.2 Se cuenta con la evidencia de la comunicación, envío y aprobación del protocolo, consentimiento informado, demás documentos del estudio clínico, así como sus enmiendas por el Comité de ética en Investigación y el Comité de Investigación.

10.4.2.2.3 El protocolo haya sido debidamente autorizado por las instancias competentes.

10.4.2.2.4 La selección de los voluntarios se realizó de acuerdo a los criterios de inclusión del protocolo.

10.4.2.2.5 Se obtuvo el consentimiento informado de los sujetos que participen en el estudio.

10.4.2.2.6 Se registró a los voluntarios en el programa de voluntarios de la COFEPRIS antes de iniciar el primer periodo del estudio.

10.4.2.2.7 El investigador principal del estudio, realice sus actividades de acuerdo con el protocolo.

10.4.2.2.8 Los equipos e instrumentos a utilizarse, tengan vigentes su calibración y verificación.

10.4.2.2.9 La recepción, almacenamiento y balance de medicamentos de prueba y de referencia se realiza con apego a los criterios establecidos y PNOs.

10.4.2.2.10 Los medicamentos de prueba y de referencia se almacenan bajo las condiciones indicadas y se llevan los registros de contabilidad correspondientes.

10.4.2.2.11 La administración de los medicamentos de prueba y referencia, toma de muestra y evaluación de los voluntarios, se lleva acabo de acuerdo a la tabla de aleatorización, en los tiempos establecidos en el protocolo, y en caso de existir desviaciones, éstas se documentan.

10.4.2.2.12 Los datos se registren oportunamente en los formatos de reporte de caso y demás registros, los cuales deben corresponder al documento fuente.

10.4.2.2.13 El procesamiento de muestras se realiza de acuerdo a lo indicado en el PNO y en las condiciones señaladas.

10.4.2.2.14 La toma de muestra se efectuó dentro de la tolerancia establecida y, en su caso, se documentaron las desviaciones.

10.4.2.2.15 La toma de signos vitales se realiza de acuerdo al protocolo.

10.4.2.2.16 La dieta de los voluntarios es homogénea en ambos periodos.

10.4.2.2.17 Las muestras biológicas se encuentran completas, codificadas y almacenadas bajo condiciones controladas.

10.4.2.2.18 El envío, entrega, manejo, transporte y almacenamiento de las muestras biológicas se realiza de acuerdo con los PNOs establecidos.

10.4.2.2.19 Los eventos adversos se documenten en los formatos de reporte de caso y que se informen oportunamente.

10.4.2.2.20 Los voluntarios en el estudio sean vigilados adecuadamente para asegurar su bienestar durante el transcurso del mismo.

10.4.2.2.21 Se documente el retiro de los voluntarios y se anexe la justificación.

10.4.2.2.22 Los datos técnicos se registren en forma oportuna, precisa, verás, completa, y trazable, manteniendo su confidencialidad a través de la integración en archivos y resguardos del expediente maestro de cada uno de los estudios.

10.4.2.2.23 Los documentos y registros que se generen durante el estudio cumplan con las Buenas Prácticas de Documentación.

10.4.2.2.24 Se documentan y resuelven las desviaciones en el proceso.

10.4.2.2.25 Se dispone de las instalaciones, equipo, personal, materiales, procedimientos y documentación requerida para el estudio.

10.4.2.2.26 El estudio se realiza en apego a esta norma, protocolos y los PNOs.

10.4.2.2.27 Otras que señalen las disposiciones aplicables.

10.4.2.3 Control de la calidad para el estudio analítico, debe verificar que:

10.4.2.3.1 Se cumple con las BPL.

10.4.2.3.2 La recepción de las muestras biológicas cumplen con los criterios de aceptación, que conservan su integridad, seguridad y rastreabilidad.

10.4.2.3.3 El manejo y almacenamiento de muestras se realiza de acuerdo con los PNOs establecidos.

10.4.2.3.4 Se cuenta con los protocolos para las actividades analíticas.

10.4.2.3.5 Se emplean métodos validados de acuerdo a esta norma.

10.4.2.3.6 La validación, revalidación de la corrida analítica, las muestras control y curvas de calibración cumplen con los criterios de aceptación establecidos.

10.4.2.3.7 El análisis de muestras se realizó bajo las mismas condiciones establecidas en la validación del método.

10.4.2.3.8 El reanálisis de muestras se realiza en forma justificada y bajo autorización del responsable analítico y aseguramiento de calidad conforme a los PNOs.

10.4.2.3.9 Se emplean formas de cálculo validadas.

10.4.2.3.10 Los datos técnicos se registren oportunamente en el medio correspondiente, y son rastreables a los documentos fuente.

10.4.2.3.11 Los equipos e instrumentos a utilizar tengan vigente su calificación, calibración y verificación.

10.4.2.3.12 Se lleve registro, control y balance de las sustancias de referencia las cuales deben estar vigentes, contar con un certificado y almacenadas bajo condiciones controladas e indicadas de acuerdo a sus especificaciones.

10.4.2.3.13 Se cuenta con registro, control e inventario de los reactivos, y se mantienen las condiciones de seguridad para su manejo y almacenamiento.

10.4.2.3.14 Los documentos y registros que se generen durante el estudio cumplen con las Buenas Prácticas de Documentación.

10.4.2.3.15 Se documenten y se dé seguimiento a las desviaciones en el proceso.

10.4.2.3.16 Se dispone de las instalaciones, equipo, personal, materiales, procedimientos y documentación requerida para el estudio.

10.4.2.3.17 El estudio se realiza en apego a esta norma, protocolos y los PNOs.

10.4.2.3.18 Otras que señalen las disposiciones aplicables.

10.4.2.4 Control de la calidad para la parte estadística, debe verificar que:

10.4.2.4.1 El responsable del análisis estadístico lleve a cabo el registro y la captura oportuna, correcta y veraz de la información para el análisis.

10.4.2.4.2 El software para el análisis estadístico, farmacocinético o farmacodinámico, esté validado y verificado, garantizando la confiabilidad de los resultados y el dictamen emitido.

10.4.2.4.3 La transferencia de datos de concentración del analito en la muestra biológica al software, es completa correcta, trazable y que no se omitieron o alteraron datos versus los documentos fuente.

10.4.2.4.4 Se realizó el análisis de valores extremos identificando valores aberrantes y de influencia.

10.4.2.4.5 Se realizó el cálculo de los parámetros farmacocinéticos utilizando los tiempos reales de toma de muestra.

10.4.2.4.6 Otras que señalen las disposiciones aplicables.

10.4.2.5 Control de la calidad para perfiles de disolución, debe verificar que:

10.4.2.5.1 Se cumple con las BPL.

10.4.2.5.2 Se cuenta con la documentación que avala que el medicamento de prueba y de referencia cumplen con los requisitos establecidos en esta norma.

10.4.2.5.3 El registro de la recepción, almacenamiento y balance de medicamentos de prueba y de referencia se realiza de acuerdo a los criterios y procedimientos establecidos.

10.4.2.5.4 Los medicamentos de prueba y de referencia se almacenan bajo las condiciones indicadas y que se llevan los registros de contabilidad correspondientes.

10.4.2.5.5 Se cuenta con los protocolos para las actividades analíticas.

10.4.2.5.6 Se emplean métodos validados de acuerdo a esta norma.

10.4.2.5.7 El análisis de muestras se realizó bajo las mismas condiciones establecidas en la validación del método.

10.4.2.5.8 Se verifican los controles de calidad para las condiciones del método.

10.4.2.5.9 Se emplean formas de cálculo validadas.

10.4.2.5.10 Se verifican los cálculos de porciento disuelto y f_2.

10.4.2.5.11 Los datos técnicos se registren oportunamente en el medio correspondiente, y son rastreables a los documentos fuente y están revisados por el responsable analítico.

10.4.2.5.12 Los equipos e instrumentos a utilizarse tengan vigente su calificación, calibración, y verificación.

10.4.2.5.13 Se emplea material volumétrico calibrado.

10.4.2.5.14 Se lleva registro, control y balance de las sustancias de referencia las cuales deben estar vigentes y que se almacenan bajo las condiciones indicadas.

10.4.2.5.15 Se cuenta con registro, control e inventario de los reactivos y que se mantienen las condiciones de seguridad para su manejo y almacenamiento.

10.4.2.5.16 Los documentos y registros que se generen durante el estudio cumplan con las Buenas Prácticas de Documentación.

10.4.2.5.17 Se documentan y resuelven las desviaciones en el proceso.

10.4.2.5.18 Se dispone de las instalaciones, equipo, personal, materiales, procedimientos y documentación requerida para el estudio.

10.4.2.5.19 El estudio se realiza con apego a esta norma, protocolos y los PNOs.

10.4.2.5.20 Otras que señalen las disposiciones aplicables.

10.4.2.6 Los Terceros Autorizados, Unidades Clínicas, Analíticas y Perfiles de disolución, deben contar con un Responsable Sanitario, el cual debe ser profesional titulado del área químico biológicas o de la salud, con la capacitación y experiencia para cubrir los requisitos y cumplir con las obligaciones que señalan la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y verificar que se cumplan las BPC, BPL y demás disposiciones aplicables.

11. Criterios y requisitos para los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen los estudios de biocomparabilidad.

11.1 Disposiciones generales.

11.1.1 Los estudios y las pruebas de biocomparabilidad preclínicas, clínicas y analíticas deben realizarse por los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias en territorio nacional y excepcionalmente en el extranjero, cuando así lo determine la Secretaría con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.

11.1.2 En caso de emplear instalaciones externas, se deben establecer los convenios correspondientes y asegurar que el Sistema de Gestión de Calidad cubre las actividades realizadas fuera de las instalaciones autorizadas.

11.2 Selección de medicamentos biotecnológicos para las pruebas de biocomparabilidad.

11.2.1 Las pruebas de biocomparabilidad se deben realizar con lotes del medicamento biotecnológico de prueba que se elaboren de acuerdo con las consideraciones aplicables de la NOM-059-SSA1-2006 (véase el numeral 3.4 del capítulo de referencias), que cuenten con un certificado de análisis conforme a la FEUM vigente en cuanto a calidad, pureza, identidad y potencia; cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países o utilizar métodos analíticos validados.

11.2.2 El medicamento biotecnológico de referencia, elegido por el patrocinador, puede ser entregado por el patrocinador o adquirido por los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias y deben presentarse en su envase original y con copia de la factura de compra.

11.2.3 Los medicamentos biotecnológicos de prueba y de referencia deben estar vigentes al momento de realizar el estudio, además de presentar evidencia documental que demuestre su integridad desde su traslado hasta el momento de su recepción por los Terceros Autorizados, Centro de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen el estudio.

11.2.4 No se pueden utilizar medicamentos biotecnológicos de prueba con más de 24 meses de fabricado.

11.2.5 Los medicamentos biotecnológicos de prueba y de referencia deben almacenarse en cantidad suficiente para desarrollar todas las fases del estudio y contar con muestras de retención en cantidad que permita un análisis completo, cuando resulte procedente.

11.2.6 Antes de iniciar los estudios, los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias deben asegurarse que los medicamentos de referencia y de prueba cuentan con todas las pruebas de calidad, pureza, identidad y potencia.

11.2.7 La caracterización fisicoquímica del medicamento biotecnológico de prueba y de referencia, deben demostrar la identidad, heterogeneidad y pureza de éstos, empleando equipo y metodología para este fin.

11.3 Realización de las pruebas.

11.3.1 Toda la información generada durante la realización del estudio incluyendo los eventos no esperados deben ser registrados, almacenados y reportados a la COFEPRIS.

11.3.2 Los registros deben resguardarse para evitar su alteración o deterioro durante 5 años a partir de la conclusión del informe final del estudio.

11.3.3 El medicamento biotecnológico de prueba debe presentar la misma forma farmacéutica, dosis, potencia, mismo mecanismo de acción e indicaciones terapéuticas que el medicamento biotecnológico de referencia.

11.3.4 Las conclusiones de las pruebas de biocomparabilidad sólo son válidas para los lotes subsecuentes del medicamento biotecnológico de prueba que se elabore de acuerdo con las consideraciones aplicables de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006 (véase numeral 3.4 del capítulo de referencias), que incluyan la validación del proceso de producción y no presenten cambios en las propiedades físicas, químicas y biológicas.

11.3.5 En caso de que existan cualquier cambio o modificación en el proceso de producción o en las propiedades físicas, químicas y biológicas del medicamento biotecnológico de prueba se deben realizar las pruebas de biocomparabilidad que determine la Secretaría**.**

11.4 Personal del proceso preclínico.

11.4.1 Las Unidades Preclínicas Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias, deben contar con:

11.4.1.1 Investigador titular, profesional en ciencias químico biológicas o ciencias de la salud con la experiencia comprobable de acuerdo al campo de aplicación, debe ser experto en la línea de investigación científica, es responsable de:

11.4.1.1.1 Elaborar y revisar el protocolo de pruebas preclínicas y de asegurar su correcta ejecución.

11.4.1.1.2 Coordinar la realización de las pruebas y de revisar sus resultados.

11.4.1.1.3 Someter el protocolo al Comité interno para el cuidado y uso de los animales de laboratorio en caso de que éstos sean empleados.

11.4.1.1.4 Elaborar el informe final de estudios preclínicos efectuados y debe asegurar:

11.4.1.1.4.1 Que se trabaje con protocolos aprobados.

11.4.1.1.4.2 Que el personal técnico involucrado en las pruebas cuenta con la capacitación y experiencia en la ejecución de las mismas.

11.4.1.1.4.3 Que el personal técnico requerido conoce y se apega al protocolo de pruebas preclínicas.

11.4.1.1.4.4 Que todos los datos experimentales sean registrados adecuadamente y estén verificados.

11.4.1.1.4.5 Que se apliquen las BPL.

11.4.1.1.4.6 Que todos los datos crudos, documentación, protocolos y reportes finales estén identificados y sean archivados al concluir el estudio.

11.4.1.1.4.7 Que se empleen instrumentos y equipos calibrados y calificados.

11.4.1.2 Deben contar con un Comité interno para el cuidado y uso de los animales de laboratorio, el personal que lo constituye debe:

11.4.1.2.1 Tener la capacitación y experiencia que le permita asumir su responsabilidad dentro de las actividades a desarrollar.

11.4.1.2.2 Evaluar y aprobar el protocolo del estudio, el uso de animales, así como contar con la evidencia de dicha evaluación y darle seguimiento.

11.4.1.2.3 Cumplir con lo establecido en esta norma y demás disposiciones jurídicas aplicables.

11.5 Personal del proceso clínico.

11.5.1 Investigador principal, el cual debe ser un médico titulado con la capacitación y experiencia comprobable en el desarrollo de protocolos de investigación clínica, que le permita asumir la responsabilidad de la realización del estudio, con formación y capacitación en metodología de la investigación, farmacología clínica, bioestadística, y regulación sanitaria o especialista en el área clínica; es el responsable de:

11.5.1.1 Elaborar y revisar el protocolo del estudio clínico y asegurar la factibilidad del mismo tomando en cuenta la capacidad instalada y el personal disponible, en conjunto con el Coordinador Clínico.

11.5.1.2 Realizar el envío del protocolo Clínico a la COFEPRIS para su Autorización.

11.5.1.3 Ser el enlace con el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación, con el Subinvestigador Clínico y Coordinador del estudio clínico.

11.5.1.4 Definir los lineamientos para el desarrollo del estudio bajo las BPC y demás disposiciones jurídicas aplicables.

11.5.1.5 Que el protocolo, formato de reporte de caso, enmiendas a los protocolos, el consentimiento informado y demás documentos inherentes al estudio, estén autorizados por el Comité de Ética en Investigación, el Comité de Investigación y la COFEPRIS.

11.5.1.6 Aprobar el reporte clínico del estudio, así como de reportar sus desviaciones.

11.5.1.7 Reportar los eventos adversos de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial NOM-220-SSA1-2012 (véase numeral 3.12 del capítulo de referencias).

11.5.1.8 Informar de inmediato al Responsable Sanitario, Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación, al CNFV y al patrocinador del estudio, acerca de cualquier evento adverso serio no esperado o cualquier suceso que ponga en riesgo la salud y bienestar de los voluntarios.

11.5.1.9 Programar, citar y asegurar la presencia del Subinvestigador clínico especialista para la correcta ejecución del protocolo a desarrollar.

11.5.2 Coordinador del estudio clínico, debe ser un profesional del área de la salud titulado, que cuente con la capacitación y experiencia que le permita asumir la responsabilidad de la realización de los protocolos clínicos; es responsable de:

11.5.2.1 Coordinar o realizar el programa de actividades para el desarrollo del estudio bajo los lineamientos de las BPC que incluya al menos las siguientes acciones:

11.5.2.1.1 Informar el alcance, naturaleza y riesgos del estudio en cuestión y verificar la obtención del consentimiento informado de los voluntarios.

11.5.2.1.2 Informar a los voluntarios del estudio que no pueden participar en más de 4 estudios farmacocinéticos por año en el caso de voluntarios sanos, considerando que entre estudio y estudio el periodo mínimo sea de al menos de 3 meses; en el caso de pacientes voluntarios su participación dependerá de los beneficios clínicos y en apego a las BPC.

11.5.2.1.3 Que el personal que forme parte del estudio conozcan con anterioridad sus responsabilidades y actividades concretas en la realización del estudio y se apeguen a lo establecido en el protocolo.

11.5.2.1.4 Que el personal que forme parte del estudio (médicos, enfermeras, químicos etc. que manejen muestras de laboratorio), deben realizarse estudios de bioseguridad (Ags VHB, VHC VDRL y VIH).

11.5.2.1.5 Que los voluntarios de estudio cumplan con los criterios de inclusión y que no estén comprometidos en algún criterio de exclusión.

11.5.2.1.6 Se tenga registro oportuno en el documento fuente y la fidelidad de la trascripción de los datos en los reportes de caso y demás documentos inherentes al estudio.

11.5.2.1.7 Que se cuente con los recursos humanos y la infraestructura necesaria para hacer frente a una contingencia médica durante el desarrollo de un estudio.

11.5.2.1.8 Registrar y reportar al Investigador principal los eventos adversos de acuerdo con lo que establece la Ley General de Salud, sus reglamentos y demás disposiciones jurídicas aplicables.

11.5.2.1.9 Garantizar que se registre por el personal a su cargo en forma completa y oportuna las actividades y mediciones que se realicen durante la ejecución del estudio.

11.5.2.1.10 Que se vigile el estado físico de los voluntarios durante y después del estudio y realizar un seguimiento posterior en caso necesario.

11.5.2.1.11 Que el expediente clínico del sujeto de estudio presente su historia clínica, resultados de laboratorio y gabinete y cumplir con lo señalado en la NOM-004-SSA3-2012 (véase numeral 3.1 del capítulo de referencias).

11.5.2.1.12 Que la obtención de muestras se realice en el tiempo establecido en el protocolo.

11.5.2.2 Colaborar en la elaboración del reporte clínico del estudio.

11.5.3 Personal médico, paramédico y enfermería, que cuente con la capacitación y experiencia que le permita asumir sus responsabilidades y funciones respectivas de acuerdo al protocolo clínico; dentro de sus funciones se encuentran:

11.5.3.1 Cuidar que los derechos y el bienestar de los voluntarios del estudio estén protegidos.

11.5.3.2 Realizar sus actividades de acuerdo al protocolo.

11.5.4 Monitor Clínico de Calidad, es el responsable de vigilar el cumplimiento de los procedimientos operativos relacionados al estudio clínico durante de la ejecución de los mismos.

11.5.4.1 Debe informar al Responsable de Aseguramiento de Calidad de las desviaciones detectadas en el desarrollo del estudio.

11.5.5 Subinvestigador Clínico, debe ser un médico titulado, con especialidad en el área del protocolo a desarrollar. Es el encargado de ejecutar el protocolo en conjunto con el Coordinador del estudio Clínico.

11.5.6 Comité de Ética en Investigación:

11.5.6.1 Debe estar dado de alta ante COFEPRIS y estar conformado de acuerdo a lo señalado por la Comisión Nacional de Bioética y demás disposiciones aplicables.

11.5.6.2 Debe ser capaz de demostrar la capacitación y experiencia que le permita asumir su responsabilidad dentro de las actividades a desarrollar.

11.5.6.3 Es el responsable de evaluar y aprobar (si es el caso) el protocolo del estudio, consentimiento informado, y de generar la evidencia documental de dicha evaluación, así como de la participación de los miembros del Comité.

11.5.7 Comité de Investigación:

11.5.7.1 Debe estar dado de alta ante COFEPRIS y estar conformado de acuerdo a lo señalado en las disposiciones jurídicas aplicables y demás disposiciones aplicables.

11.5.7.2 Debe ser capaz de demostrar la capacitación y experiencia que le permita asumir su responsabilidad dentro de las actividades a desarrollar.

11.5.7.3 Es el responsable de evaluar y aprobar el protocolo y de generar la evidencia documental de dicha evaluación.

11.6 Personal proceso analítico

11.6.1 Coordinador de estudio, debe ser un profesional titulado del área químico-biológica con la capacitación y experiencia que le permita asumir la responsabilidad de la realización de las pruebas; tiene las siguientes funciones:

11.6.1.1 Dirigir técnicamente las pruebas, así como el procesamiento de datos y muestras, la interpretación, documentación e informe de resultados.

11.6.1.2 Aprobar el protocolo de validación y verificar su apego y cumplimiento.

11.6.1.3 Elaborar el plan de trabajo.

11.6.1.4 Elaborar el informe final de las pruebas realizadas.

11.7 Personal de Gestión de Calidad.

11.7.1 Responsable de Aseguramiento de Calidad, el cual debe ser un profesional titulado, del área química biológica o de la salud, con el entrenamiento y experiencia que aseguren el desempeño apropiado de sus actividades en sistemas de gestión de calidad, regulación sanitaria y realización de pruebas preclínicas, clínicas y analíticas (según aplique) e independiente de la operación del estudio, sus funciones son las siguientes:

11.7.1.1 Autorizar los protocolos e informes finales.

11.7.1.2 Elaborar en tiempo y forma un informe de aseguramiento de calidad del estudio (el cual debe presentar las desviaciones al mismo, así como las acciones recomendadas y ejecutadas para resolver el problema), el cual se entrega a la dirección del Tercero Autorizado para que en conjunto se establezcan las acciones que favorezcan la mejora continua.

11.7.1.3 Verificar que se cumple en tiempo y forma con el programa de mantenimiento verificación y calibración de equipos e instrumentos, según corresponda.

11.7.1.4 Asegurar el resguardo de la documentación del sistema, así como del expediente o archivo maestro de los estudios.

11.7.1.5 Supervisar de manera sistemática la operación del estudio.

11.7.1.6 Verificar los procesos, registros, documentos, y actividades los cuales deben de cumplir con los requisitos de calidad establecidos, y esta normativa.

11.7.1.7 Verificar que se cumple con las BPC y de BPL.

11.7.2 Responsable de Gestión de Calidad, el cual debe tener definida la responsabilidad y la autoridad para asegurarse de que el sistema de gestión relativo a la calidad será implementado y respetado en todo momento, debe tener acceso directo al nivel directivo en el cual se toman decisiones sobre la política y los recursos de la organización.

11.7.3 Responsable Sanitario el cual debe cumplir las obligaciones que señalan la Ley General de Salud, sus reglamentos y demás disposiciones jurídicas aplicables.

11.8 Unidades Preclínicas, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias.

11.8.1 Consideraciones Generales.

11.8.1.1 Las Unidades Preclínicas Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen los estudios preclínicos, deben de contar con instalaciones, equipo y metodología analítica, farmacológica y toxicológica que permita llevar acabo las pruebas biológicas y de seguridad en modelos animales y modelos de laboratorio capaces de mostrar la identidad biológica de los medicamentos en estudio.

11.8.1.2 El Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos podrá solicitar la extensión de pruebas de caracterización fisicoquímica y biológica cuando así lo considere pertinente.

11.8.2 Instalaciones de Unidad Preclínica.

11.8.2.1 Las instalaciones en donde se realicen las pruebas deben presentar espacio suficiente, distribuido e identificado de acuerdo a los requisitos específicos, deben ser funcionales y permitir que el trabajo se realice sin dificultad.

11.8.2.2 El área de laboratorio debe de estar equipada en su totalidad (equipos, insumos, reactivos) y acondicionada para realizar el tipo de prueba que se especifique, así como cumplir con los requisitos de bioseguridad inherentes.

11.8.2.3 Se requiere contar con un área de almacenamiento para insumos y reactivos.

11.8.2.4 Se requiere un área para almacenamiento controlado de medicamentos biotecnológicos que evite su degradación, contaminación o mezclas.

11.8.2.5 Para los ensayos en animales deben contar con las instalaciones respectivas de acuerdo a las disposiciones correspondientes.

11.8.3 Criterios y requisitos para el diseño y desarrollo de pruebas preclínicas.

11.8.3.1 El Comité de Moléculas Nuevas previa consulta al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos evalúa los protocolos preclínicos (caso por caso) y podrá solicitar la extensión de pruebas preclínicas cuando así lo considere pertinente para productos nacionales.

11.8.3.2 En el caso de productos biotecnológicos innovadores o biocomparables de procedencia extranjera el Comité de Moléculas Nuevas previa consulta al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos evaluará si la información preclínica es suficiente y podrá solicitar la extensión de pruebas preclínicas cuando así lo considere pertinente.

11.8.3.3 Mientras más caracterizado esté el biofármaco y mejor se demuestre su comparabilidad fisicoquímica, menor evidencia preclínica se requerirá.

11.8.3.3.1 El medicamento biotecnológico a usar en los estudios de farmacología y toxicología debe ser comparable analíticamente al medicamento biotecnológico innovador.

11.8.3.4 Los métodos y técnicas analíticas empleadas deben validarse con los parámetros de validación que demuestren que cumplen con el propósito para el cual fue diseñado.

11.8.3.5 Los estudios fisicoquímicos y biológicos deben permitir distinguir atributos con respecto de la composición, estructura primaria y estructura de orden superior de los biofármacos.

11.8.3.6 El análisis de la estructura de orden superior debe realizarse empleando métodos analíticos que permitan conocer la estructura tridimensional e integridad química, a saber: plegamiento, estabilidad termodinámica, tamaño, modificaciones postraduccionales, isoformas y variantes de carga (oxidaciones, de amidaciones, isomerizaciones entre otras), masa absoluta, y todas aquellas que aporten información sobre la identidad, heterogeneidad y pureza del biofármaco.

11.8.3.7 Cada protocolo de estudio preclínico debe ser elaborado y revisado por el Investigador Titular, aprobado por el Responsable de Aseguramiento de Calidad, Responsable Sanitario, Patrocinador y en el caso de que el estudio implique el uso de animales, por el Comité Interno para el cuidado y uso de los animales de laboratorio.

11.8.3.8 El protocolo debe ser acorde al tipo de producto a evaluar, de acuerdo a lo señalado en el Apéndice Normativo I.

11.8.3.9 Las pruebas requeridas deben cumplir con lo establecido en el Reglamento de Insumos para la Salud y con las BPL.

11.8.3.10 El diseño y la aplicación de los modelos de prueba, dependerá de la naturaleza del medicamento biotecnológico de referencia.

11.8.3.11 En los ensayos donde se requiera el uso de animales de laboratorio éstos deben contar con certificado de salud, genético y microbiológico.

11.8.3.12 Las pruebas preclínicas se pueden clasificar como pruebas de seguridad y pruebas de actividad biológica.

11.8.3.12.1 Pruebas de seguridad. Se realizarán para definir los efectos toxicológicos y farmacológicos previos a los estudios en humanos a través del desarrollo del estudio clínico. Tanto estudios *in vitro* como *in vivo*, pueden contribuir a la caracterización del medicamento biocomparable. El medicamento biotecnológico que sea estructural y farmacológicamente comparable al innovador y del cual existe amplia experiencia en la práctica clínica necesitará estudios toxicológicos menos extensos. Los estudios de seguridad preclínica deben considerar:

11.8.3.12.1.1 La elección de especies relevantes; aquélla en la cual el material de prueba es farmacológicamente activo, ya sea por la expresión de un receptor, de un epítope (en el caso de anticuerpos monoclonales) o un efecto biológico determinado. Una variedad de técnicas (pruebas inmunoquímicas o de funcionalidad) pueden ser usadas para identificar la especie relevante. El conocimiento de la distribución del receptor/epítope puede proveer mayor entendimiento del potencial tóxico *in vivo*.

11.8.3.12.1.2 El uso de dos especies relevantes; sin embargo, en ciertos casos justificados, el uso de una especie puede ser suficiente (cuando sólo pueda ser identificada una especie relevante o cuando la actividad biológica del biotecnológico esté bien entendida).

11.8.3.12.1.3 Animales transgénicos que expresen el receptor humano o el uso de proteínas homólogas podrán ser empleados cuando no existan especies relevantes y se justifique su uso.

11.8.3.12.1.4 Cuando no sea posible el uso de modelos animales transgénicos o de proteínas homólogas, se deben evaluar algunos aspectos de la toxicidad potencial en una evaluación de toxicidad limitada a una sola especie.

11.8.3.12.1.5 Sólo en casos específicos, los estudios efectuados en modelos animales de enfermedad pueden ser usados como una alternativa a los estudios de toxicidad en animales normales, no obstante debe proveerse una justificación científica del uso de estos modelos animales de enfermedad como soporte de estudios de seguridad.

11.8.3.12.1.6 El número de animales usado por dosis, debe tener una relación directa para determinar toxicidad.

11.8.3.12.1.7 La ruta y frecuencia de dosis y administración debe ser lo más cercana posible a la propuesta para uso clínico; deben hacerse consideraciones de los efectos del volumen, concentración, formulaciones y sitio de administración; el uso de vías de administración diferentes a las usadas clínicamente pueden ser aceptadas si la vía de administración presenta limitaciones de biodisponibilidad, debidas a la vía o al tamaño y fisiología de la especie animal.

11.8.3.12.1.8 El intervalo de dosis debe seleccionarse para proveer información sobre la relación dosis-respuesta, incluyendo dosis tóxica y de dosis tolerada (sin eventos adversos observables).

11.8.3.12.1.9 Para productos con baja toxicidad puede ser difícil definir una dosis máxima específica; en estos casos, el protocolo empleado debe justificar científicamente el razonamiento para la selección de dosis que incluya consideraciones de los efectos fisiológicos y farmacológicos esperados y del uso pretendido en el ensayo.

11.8.3.12.1.10 Los estudios de seguridad deben de estar diseñados considerando al menos: la edad, el estado fisiológico y el sexo de las especies relevantes.

11.8.3.12.1.11 Todos los estudios de toxicidad deben ser efectuados en cumplimiento de las BPL.

11.8.3.12.2 Pruebas para evaluar actividad biológica y farmacodinámica: La actividad biológica debe ser evaluada mediante ensayos in vitro, *ex vivo* o *in vivo* que puedan demostrar efectos del producto relacionados con la actividad biológica descrita, éstos deben considerar:

11.8.3.12.2.1 La selección de biomarcadores de acuerdo a su relevancia a fin de demostrar la eficacia terapéutica del producto tanto en el diseño como en el desarrollo del estudio preclínico.

11.8.3.12.2.2 El empleo de líneas celulares, derivadas de mamíferos, para predecir aspectos específicos de la actividad *in vivo* de los biotecnológicos y para obtener cuantitativamente la sensibilidad relativa de varias especies (incluyendo el humano); tales estudios deben ser diseñados para determinar entre otros, la ocupación del receptor, la afinidad por el receptor y los efectos farmacológicos, así como para ayudar en la selección de una especie animal apropiada para más estudios farmacológicos y toxicológicos *in vivo*.

11.8.3.12.2.3 El empleo de líneas celulares o cultivos primarios para examinar los efectos directos sobre el fenotipo celular, la proliferación, activación celular y la unión a moléculas blanco. En el caso de emplearse líneas celulares deben obtenerse a partir de especies relevantes para las pruebas de actividad biológica.

11.8.3.12.2.4 En el caso de anticuerpos monoclonales, el diseño y desarrollo del estudio preclínico debe evaluar las propiedades inmunológicas de la unión específica a la molécula blanco, antigenicidad específica, enlace complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpo y cualquier otra reactividad o citotoxicidad hacia tejidos humanos diferentes del blanco de intención.

11.8.3.12.2.5 La inmunogenicidad en animales se realizará sólo en estudios de toxicidad a dosis repetidas con la finalidad de ayudar a la interpretación de estos estudios y sólo cuando se demuestre la relevancia de la especie.

11.8.3.12.2.6 En el caso de emplear modelos animales transgénicos para la evaluación de la actividad biológica, los anticuerpos de respuesta deben ser caracterizados y su aparición debe ser correlacionada con cualquier cambio toxicológico o farmacológico.

11.8.3.12.2.7 Todos los estudios de actividad biológica o farmacodinámica deben ser efectuados en cumplimiento de las BPL.

11.8.3.12.2.8 Los modelos empleados para evaluar la actividad del biocomparable deben establecer y justificar una potencia estadística e intervalos de confianza adecuados a fin de demostrar biocomparabilidad entre los productos de estudio; dichos parámetros deben establecerse desde el diseño del protocolo.

11.8.3.13 Los estudios de dosis única pueden generar datos útiles para describir la relación de dosis para toxicidad sistémica y local.

11.8.3.14 Cuando sea posible, los estudios de dosis única deben incluir toxicocinética. Para biotecnológicos que inducen efectos farmacológicos y toxicológicos prolongados, un grupo de animales debe ser monitoreado hasta que se demuestre la reversibilidad.

11.8.3.15 La duración de los estudios de dosis repetida debe basarse en la duración de la exposición clínica pretendida y la indicación para la enfermedad.

11.8.3.16 La duración reportada de los estudios debe estar técnicamente justificada para permitir la detección de diferencias relevantes en la toxicidad y respuestas inmunes entre el medicamento biotecnológico biocomparable y el medicamento biotecnológico de referencia.

11.8.3.17 Si los resultados de los estudios mencionados no son suficientes, se deben incluir observaciones relevantes en el mismo estudio toxicológico de dosis repetida, incluyendo, tolerabilidad local.

11.8.3.18 Sólo se requerirán reportes de otros estudios toxicológicos como seguridad farmacológica, toxicología reproductiva, mutagénesis y carcinogénesis para la evaluación de medicamentos biotecnológicos biocomparables, si los resultados de los estudios de dosis repetida así lo requieren.

11.8.3.19 Si los estudios preclínicos emplean OGM deben efectuarse en concordancia con la normatividad aplicable.

11.9 Unidades Clínicas, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias.

11.9.1 Consideraciones generales.

11.9.1.1 Los estudios clínicos se deben de realizar en apego a la Ley General de Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Reglamento de Insumos para la Salud, Normas Oficiales Mexicanas (véase capítulo de referencias), BPC y demás disposiciones jurídicas aplicables.

11.9.1.2 Las Unidades Clínicas Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias, deben tener lo necesario para realizar alguno de los siguientes estudios para establecer la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos biocomparables: estudios de farmacocinética, farmacodinamia, eficacia clínica, y seguridad (inmunogenicidad), cuando aplique, según el tipo de producto biotecnológico biocomparable del que se trate.

11.9.1.3 La farmacovigilancia, debe cubrir los requisitos establecidos en Ley General de Salud, Reglamento de Insumos para la Salud y la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 (véase numeral 3.12 del capítulo de referencias).

11.9.1.4 Considerar que la información sobre la seguridad del medicamento biocomparable, debe ser científicamente sólida, de forma tal que permita obtener conclusiones válidas sobre la intensidad, frecuencia y causalidad de las reacciones adversas observadas.

11.9.2 Criterios y requisitos para realizar estudios de biocomparabilidad en humanos.

11.9.2.1 Para la correcta ejecución de los estudios, los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias deben solicitar al patrocinador toda la información con respecto a la caracterización fisicoquímica, estudios preclínicos de los productos bajo estudio y demás documentos, así como la información necesaria para la elaboración del protocolo clínico.

11.9.2.2 Cada protocolo de un estudio clínico, debe cumplir con lo señalado en la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y debe ser acorde al tipo de producto a evaluar y pruebas requeridas de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Insumos para la Salud cumpliendo con las BPC, las BPL, y demás disposiciones jurídicas aplicables.

11.9.2.3 El protocolo debe tener al menos los elementos señalados en el Apéndice Normativo H de esta norma.

11.9.2.4 El diseño y la aplicación de los estudios, dependen de la naturaleza del medicamento biotecnológico de referencia.

11.9.2.4.1 Mientras más caracterizado esté el biofármaco y mejor se demuestre su comparabilidad fisicoquímica, menor evidencia clínica se requerirá.

11.9.2.4.2 El medicamento biotecnológico a usar en los estudios de farmacología y toxicología debe ser comparable analíticamente al medicamento biotecnológico innovador.

11.9.2.5 El Protocolo debe ser aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación autorizado por la Secretaría.

11.9.2.6 El Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación debe estar registrado ante COFEPRIS.

11.9.2.7 El Comité de Moléculas Nuevas previa consulta al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, evalúa los protocolos clínicos de biocomparabilidad (caso por caso) y podrá solicitar la extensión de pruebas clínicas cuando así lo considere pertinente.

11.9.2.8 Los estudios clínicos deben tener además de lo que indique la Secretaría, si aplica estudios de eficacia, inmunogenicidad, reportes de eventos adversos, reporte comparativo de farmacocinética, toxicología y tolerabilidad.

11.9.2.9 Para la elaboración del protocolo se debe incluir la participación del estadístico (cálculo de tamaño de muestra, pruebas estadísticas de biocomparabilidad, etc.)

11.9.2.10 La selección de los voluntarios sanos o pacientes debe realizarse de acuerdo a los objetivos establecidos en el protocolo, los criterios de inclusión y exclusión.

11.9.2.11 El Diseño Experimental, dependerá de la naturaleza del biotecnológico (véase Apéndice Normativo H), según aplique. En caso de requerirse un diseño diferente a éstos, debe justificarlo científicamente.

11.9.2.12 La administración de los medicamentos y la toma de muestras debe de ajustarse al protocolo.

11.9.2.13 Durante la realización del estudio debe haber vigilancia médica, de acuerdo con lo que se establezca en el protocolo y las características del biotecnológico en estudio, así como un Plan de Manejo de Contingencias de acuerdo a la Norma correspondiente.

11.9.2.14 Las muestras biológicas deben ser entregadas bajo un procedimiento de transporte y entrega que garantice la integridad de éstas. Los responsables de Aseguramiento de Calidad de ambas unidades deben verificar dicha actividad.

11.10 Unidades Analíticas, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias.

11.10.1 Consideraciones generales.

11.10.1.1 Validación de métodos para demostrar biocomparabilidad.

11.10.1.1.1 Antes de iniciar la validación, debe elaborarse un protocolo de validación, que incluya: la descripción detallada del método analítico, los parámetros a evaluar y los criterios de aceptación o rechazo.

11.10.1.1.2 Los métodos analíticos para la cuantificación de muestras biológicas de interés deben cumplir con las características de desempeño indicadas por la Secretaria de Salud o cuando por avances tecnológicos no esté contemplado dentro del marco normativo, se podrá recurrir a lo descrito por organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

11.10.1.1.3 Los métodos analíticos empleados para la cuantificación de muestras biológicas deben ser validados en el sitio de análisis para el propósito para el cual fue diseñado, independientemente si son metodologías desarrolladas o se adquieren comercialmente, como es el caso de los métodos basados en técnicas inmunológicas u otras de acuerdo a las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

11.10.1.1.4 Validar la metodología analítica de acuerdo al medicamento biotecnológico en estudio.

11.10.1.1.5 Criterios y requisitos de la validación.

11.10.1.1.5.1 Los criterios de aceptación de los parámetros de validación deben justificarse científicamente de acuerdo al caso particular del producto biotecnológico en estudio.

11.10.1.1.5.2 Las metodologías empleadas deben demostrar caso por caso que son adecuadas para el propósito intencionado deben evaluar los parámetros mencionados en la siguiente tabla y cuando alguno de estos no aplique se debe justificar los parámetros utilizados.

Tabla de Parámetros de Validación

Parámetro	Cuantitativo	Pruebas Límite	Identidad
Linealidad	+	-	-
Exactitud	+	-	-
Precisión/Repetibilidad	+	-	-
Precisión/Reproducibilidad	+	-	-
Especificidad	+	+	+
Límite de cuantificación	+	-	-
Estabilidad	+	-	-

11.10.1.1.5.3 La validación de los métodos podrá ser de tres tipos: validación completa, validación parcial y validación cruzada.

11.10.1.1.5.4 La validación completa se llevará acabo contemplando los parámetros mencionados anteriormente, y que sean aplicables para la tecnología empleada.

11.10.1.1.5.5 La validación parcial se lleva acabo cuando existen cambios menores en métodos analíticos que ya hayan sido previamente validados; las características de desempeño a evaluar, dependerán de la magnitud de los cambios que se hagan al método analítico y deberán estar justificados.

11.10.1.1.5.6 La validación cruzada se emplea cuando se pretende comparar dos o más técnicas analíticas o bien, cuando se pretende usar un mismo método en diferentes sitios

11.10.1.1.6 Informe de la validación del método analítico.

11.10.1.1.6.1 Elaborar un informe de la validación del método analítico que incluya los parámetros evaluados el cual debe estar aprobado por el Responsable de Aseguramiento de Calidad.

11.10.2 Análisis de muestras biológicas

11.10.2.1 Las muestras biológicas recibidas, deben estar identificadas con un código que evite al analista relacionarlas con la identidad de los productos en estudio, de acuerdo a su procedimiento.

11.10.2.2 Realizar antes del análisis de muestras biológicas un plan de trabajo donde se indique: el responsable del análisis, las actividades asignadas a cada persona, el orden de análisis de las muestras, los criterios de aceptación, rechazo y reanálisis.

11.10.2.3 Realizar el análisis de las muestras en las mismas condiciones analíticas establecidas en la validación del método analítico.

11.10.2.4 Se debe asegurar que no existan interferencias en la matriz biológica usada como blanco de referencia.

11.10.2.5 Se debe asegurar que no exista interferencia con la cuantificación del compuesto por analizar en las muestras predosis, para cada periodo del estudio, y en el caso de que se trate de un compuesto endógeno, determinar los valores iniciales.

11.10.2.6 Cada día se procesarán por lo menos por duplicado las MC, las cuales se distribuirán a lo largo de la corrida analítica.

11.10.2.7 Analizar las MC bajo el mismo procedimiento y al mismo tiempo que las muestras problema, las MC deben cumplir con los criterios de especificidad y/o precisión y exactitud establecidos durante la validación del método.

11.10.2.8 Las MC sirven como criterio de aceptación o rechazo de una corrida analítica.

11.10.2.9 Para cada día de análisis se debe procesar una curva de calibración de manera idéntica a lo establecido en la validación y debe cumplir con los criterios establecidos durante la validación, previa evaluación de la adecuabilidad del sistema.

11.10.2.10 Si la estabilidad del analito lo permite, las muestras biológicas provenientes de un voluntario o paciente en sus diferentes periodos (cuando se trate de estudios cruzados), se analizarán bajo la misma curva de calibración, en la misma corrida analítica y en el mismo instrumento; cuando esto no sea posible, se sustentará científicamente.

11.10.2.11 Cuando se obtengan concentraciones por encima del punto máximo de la curva de calibración; en el reanálisis, la muestra debe diluirse con el mismo tipo de matriz biológica (si esto es posible) y documentarlo.

11.10.2.12 Registrar las condiciones instrumentales empleadas durante el análisis de las muestras biológicas, los resultados deben ser trazables.

11.10.2.13 Reanálisis de muestras biológicas. Establecer en un procedimiento los casos en los que se podrá considerar el reanálisis de muestras biológicas del estudio de biocomparabilidad.

11.10.3 Informe analítico del análisis de las muestras.

11.10.3.1 Elaborar un informe que incluya los resultados del seguimiento del método de cada día de análisis así como los resultados de los puntos control.

11.11 Estudios Farmacocinéticos.

11.11.1 Se podrán realizar estudios de una sola dosis, o de dosis múltiple.

11.11.2 Los intervalos de aceptación para cualquier parámetro farmacocinético se deben basar en el criterio clínico, tomando en cuenta toda la información disponible de eficacia y seguridad en los productos de referencia y de prueba.

11.11.3 La realización de estudios de Farmacocinética poblacional representa una opción adecuada para los medicamentos biotecnológicos, el diseño del estudio debe estar completamente justificado.

11.12 Estudios Farmacodinámicos.

11.12.1 Los biomarcadores farmacodinámicos deben seleccionarse con base en la relevancia que tengan para demostrar la eficacia terapéutica del producto.

11.12.2 La duración y el diseño de los estudios deben de ser justificados, los estudios combinados de farmacocinética/farmacodinamia pueden dar información útil sobre la relación entre la exposición y el efecto.

11.12.3 La realización de estudios de farmacodinamia poblacional o de farmacocinética y farmacodinamia poblacional representan una opción adecuada para los medicamentos biotecnológicos, el diseño del estudio debe estar completamente justificado.

12. Sistema de Gestión de Calidad, Estudios de Intercambiabilidad y Biocomparabilidad.

12.1 Los Terceros Autorizados para realizar las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos y Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias para realizar las pruebas de biocomparabilidad deben contar con un sistema de gestión de la calidad.

12.2 El sistema de gestión de la calidad se debe establecer, documentar, implementar, mantener, evaluar y mejorar, en caso de modificaciones que afecten el diseño del sistema se debe demostrar que no se afecta su integridad.

12.3 Se debe contar con un manual de calidad que establezca las políticas y los objetivos de calidad, éstos deben ser establecidos, revisados y aprobados por la dirección.

12.4 El manual de calidad debe contener o hacer referencia a los procesos procedimientos, así como describir la estructura de la documentación utilizada en el sistema de gestión.

12.5 Debe existir un manual de organización con la descripción actualizada de los perfiles de puestos, así como las funciones y responsabilidades para cada uno de ellos.

12.6 El sistema de gestión de la calidad debe contener elementos de documentación relativos a las políticas o lineamientos, manuales, programas, planes, procedimientos, instructivos, registros y bitácoras.

12.7 La documentación del sistema se debe comunicar al personal, ser comprendida por él, estar a su disposición y aplicarse correctamente.

12.8 El sistema de gestión de la calidad debe:

12.8.1 Asegurar la correcta transferencia de datos, a fin de evitar su pérdida, modificación, alteración, omisión y falsificación.

12.8.2 Contar con políticas y procedimientos para proteger la información confidencial y para proteger los datos en los archivos (papel y electrónico).

12.8.3 Contener todos los procedimientos necesarios para asegurar el desarrollo correcto del estudio. Cualquier desviación de la ejecución de las actividades establecidas en los protocolos y procedimientos debe documentarse y justificarse.

12.9 Todos los productos finales de los procesos deben ser liberados por aseguramiento de calidad.

12.10 Control de documentos

12.10.1 El sistema de gestión de calidad debe asegurar la correcta emisión, revisión, aprobación, difusión, distribución, control y actualización de los PNOs.

12.10.1.1 Los PNOs e instructivos deben asegurar, de manera clara, completa, precisa y descriptiva la correcta ejecución de sus actividades conforme a la normativa correspondiente.

12.10.1.2 Los documentos del sistema deben tener rastreabilidad.

12.10.2 Deben establecer una lista maestra para el control de la documentación, identificando el estado de revisión vigente, clave de identificación así como su distribución, la cual debe ser fácilmente accesible con el fin de evitar el uso de documentos no válidos u obsoletos.

12.10.3 Los documentos obsoletos, retenidos por motivos legales o de preservación deben ser identificados.

12.10.4 Deben de contar con un control de cambios que permita identificar el texto modificado o nuevo en el documento.

12.11 Control de registros.

12.11.1 El sistema de gestión de la calidad debe asegurar la generación de registros identificables, legibles, completos, correctos y trazables al documento fuente.

12.11.2 Deben establecer y mantener procedimientos para la identificación, la recopilación, la codificación, el acceso, el archivo, el almacenamiento, el mantenimiento y la disposición de los registros.

12.11.3 Todos los registros deben ser legibles y se deben almacenar y conservar de modo que sean fácilmente recuperables en un sitio seguro y en confidencialidad.

12.11.4 Deben tener procedimientos para proteger y salvaguardar los registros almacenados electrónicamente, prevenir el acceso no autorizado, la modificación de dichos registros y evitar pérdida o cambio de los datos originales.

12.11.5 Deben conservar por un periodo de 5 años los registros de las observaciones originales, de los datos derivados y de la información generada durante el estudio.

12.11.6 Deben tener procedimientos para aplicar las Buenas Prácticas de Documentación.

12.12 Revisión de las solicitudes y contratos.

12.12.1 Deben establecer y mantener procedimientos para la elaboración y revisión de las solicitudes y contratos.

12.12.1.1 El contrato para la realización de un estudio debe ser por escrito, con las firmas de los interesados y las fechas.

12.12.2 Cualquier diferencia entre la solicitud y el contrato, debe ser resuelta antes de iniciar cualquier trabajo, cada contrato debe ser aceptado por ambas partes.

12.12.3 Si un contrato necesita ser modificado después de haber comenzado el trabajo, se debe repetir el mismo proceso de revisión de contrato y se deben comunicar los cambios a todo el personal afectado.

12.13 Compras, servicios y suministros.

12.13.1 Deben solicitar los servicios y suministros de proveedores que cumplan con los requisitos de calidad establecidos en su sistema de calidad y deben mantener registros de las evaluaciones realizadas a éstos.

12.13.2 Deben tener una política y procedimientos para la selección, compra y verificación de los servicios y suministros que utiliza y que afectan a la calidad de los estudios.

12.13.3 Deben existir procedimientos para la compra, la recepción y el almacenamiento de los reactivos y materiales consumibles que se necesiten para los estudios.

12.14 Quejas.

12.14.1 Deben tener una política y un procedimiento para la retroalimentación y resolución de las quejas recibidas de los patrocinadores o del personal involucrado en el estudio.

12.14.2 Se deben mantener los registros de todas las quejas, así como de las investigaciones y de las acciones correctivas llevadas a cabo para mejorar el sistema de gestión y las actividades inherentes al proceso.

12.14.3 Control de trabajos no conformes.

12.14.4 Deben tener una política y procedimientos implementados; para la identificación, evaluación y seguimiento del trabajo no conforme.

12.14.5 Deben definir la responsabilidad para autorizar la reanudación del estudio.

12.15 Auditorías internas.

12.15.1 Deben efectuarse auditorías internas de acuerdo a un procedimiento y programa en el cual se consideren todos los elementos del sistema de gestión de calidad, incluidas las actividades operativas para la realización de los estudios, tales auditorias deben ser efectuadas por personal competente, quien será independiente de la actividad a ser auditada.

12.15.2 La auditoría de seguimiento debe verificar y registrar la implementación y eficacia de las acciones correctivas tomadas.

12.16 Acciones correctivas.

12.16.1 Deben establecer una política y un procedimiento para la implementación de acciones correctivas cuando se haya identificado un trabajo no conforme o desvíos de las políticas y procedimientos del sistema de gestión de calidad o de las operaciones técnicas, y deben designar personas autorizadas para implementarlas.

12.16.2 El procedimiento de acciones correctivas debe comenzar con una investigación para determinar la o las causas raíz del problema.

12.16.3 Deben realizar el seguimiento de los resultados para asegurarse de la eficacia de las acciones correctivas implementadas.

12.17 Acciones preventivas.

12.17.1 Se deben identificar las mejoras necesarias y las potenciales fuentes de no conformidades, ya sean técnicas o relativas al sistema de gestión de calidad.

12.17.2 Cuando se identifiquen oportunidades de mejora o si se requiere una acción preventiva, se deben desarrollar, implementar y realizar el seguimiento de planes de acción, a fin de reducir la probabilidad de ocurrencia de dichas no conformidades y aprovechar las oportunidades de mejora.

12.17.3 Los procedimientos para las acciones preventivas deben incluir el seguimiento de los resultados para asegurarse de la eficacia de las acciones preventivas implementadas.

12.18 Mejora.

12.18.1 Deben mejorar continuamente la eficacia de su sistema de gestión mediante el uso de la política de la calidad, los objetivos de la calidad, los resultados de las auditorias, el análisis de los datos, las acciones correctivas y preventivas y la revisión por la dirección.

12.19 Organización.

12.19.1 Tener personalidad jurídica propia, en caso de que se encuentren establecidos dentro de algún hospital u otro establecimiento, además de comprobar dicha personalidad, deben acreditar que han sido designados para funcionar como Tercero Autorizado dentro de las instalaciones del hospital o establecimiento de que se traten.

12.19.2 Contar con una estructura organizacional que establezca claramente las líneas de comunicación y los niveles jerárquicos permitiendo que cada persona esté enterada, del alcance del área y sus funciones.

12.19.3 La estructura organizacional debe asegurar la confiabilidad y seguridad de los datos e información generados durante el curso de los estudios.

12.19.4 Debe existir la descripción actualizada de puestos, así como la evidencia documentada de la preparación y capacitación, conocimientos técnicos y experiencia para desempeñar satisfactoriamente las funciones asignadas.

12.19.5 Para pruebas de intercambiabilidad, contar con las figuras de representante legal, responsable sanitario, investigador principal, responsable del estudio analítico, responsable del análisis estadístico, responsable de aseguramiento de calidad y control de calidad.

12.19.6 Para pruebas de biocomparabilidad, contar con las figuras de representante legal, responsable sanitario, investigador principal, coordinador clínico, subinvestigador, monitor clínico y aseguramiento de calidad.

12.19.7 Debe existir un registro del personal de la organización con respecto a su puesto y de conocimiento de firma o rúbrica.

12.20 Personal.

12.20.1 Debe existir una política y procedimientos para la capacitación y detección de necesidades de formación del personal.

12.20.2 El personal debe estar bajo contrato con la organización.

12.20.3 El personal debe estar calificado para su puesto sobre la base de una formación académica, experiencia y habilidades demostradas en el campo de las actividades que va a desarrollar.

12.20.4 El personal de nuevo ingreso debe cumplir con un periodo de inducción al puesto y ser capacitado para el desempeño de sus funciones y no debe ejecutar ninguna actividad para la que no fue previamente capacitado.

12.20.5 El personal debe estar capacitado para las funciones que desempeña mediante programas continuos de capacitación interna y externa; de los cuales se deben conservar las constancias respectivas y registros de evaluación.

12.20.5.1 El programa de capacitación debe ser pertinente a las actividades a desarrollar y necesidades detectadas.

12.20.6 Debe existir el número suficiente de personal para realizar apropiadamente cada prueba o análisis, así como personal competente que pueda sustituirlo en caso necesario.

12.20.7 El personal debe guardar confidencialidad sobre toda la información obtenida en el desempeño de sus tareas, sin perjuicio de las facultades de las autoridades competentes para solicitar información; para ello, se deben establecer las medidas de seguridad necesarias para proteger los derechos intelectuales y de marca, así como la confidencialidad de la información.

12.20.8 El personal debe estar libre de cualquier presión o influencia interna o externa, comercial, financiera o de otro tipo de conflicto de interés que pueda afectar el resultado de los estudios.

12.21 Instalaciones /Condiciones ambientales.

12.21.1 Se debe contar con un plano de la instalación de los espacios destinados a las pruebas.

12.21.2 Los espacios deben ser adecuados para las funciones que en ellos se desempeñen y se deben encontrar en buen estado de conservación.

12.21.3 El acceso de personas a las áreas operativas deben estar controladas.

12.21.4 Las instalaciones y condiciones ambientales deben de asegurar el bienestar, la protección y la seguridad de los voluntarios.

12.21.5 Las instalaciones y condiciones ambientales deben asegurar lo establecido en los protocolos de prueba con animales en los estudios preclínicos.

12.21.6 Las dimensiones de las áreas deben ser funcionales, y permitir la realización de los procesos sin dificultad y estar identificadas.

12.21.7 Las áreas deben estar ordenadas y limpias, con iluminación adecuada, ventilación de acuerdo al tipo de trabajo que se realiza y con las instalaciones eléctricas y servicios necesarios con las condiciones de seguridad establecidas, en buen estado e identificadas con código de color de acuerdo a la norma correspondiente.

12.21.8 Deben contar con una fuente de energía eléctrica de emergencia, en operación y con registros de su mantenimiento.

12.21.9 Deben asegurar que sus condiciones ambientales no invaliden los resultados de los estudios o afecten la calidad requerida de éstos.

12.21.10 Deben asegurar mediante un programa el mantenimiento y la limpieza de sus instalaciones.

12.21.11 Deben contar con un área de tránsito confinada y restringida, para residuos químicos y biológicos infecciosos de acuerdo a las disposiciones jurídicas aplicables.

12.21.12 Deben contar con un área de archivo para la documentación, con acceso exclusivo al personal autorizado.

12.21.13 Deben tener un área séptica para el control de materiales de limpieza.

12.21.14 Deben contar con servicios de apoyo necesarios propios o contratados (ambulancia, alimentos para los voluntarios, camilla de traslado, laboratorio clínico, y para estudios de gabinete) y equipos auxiliares para cumplir con los propósitos de los estudios.

12.21.15 Deben contar con un área para el almacenamiento de los medicamentos de prueba y de referencia cuyo acceso es exclusivo al personal autorizado y que cuente con condiciones controladas de temperatura, humedad y luz.

12.21.16 Deben contar con ultracongelador el cual cuente con servicio de calificación para almacenar las muestras biológicas cuyo manejo sea exclusivo al personal autorizado y que garanticen la estabilidad de la muestra así como el control y registro continuo de temperatura y sistemas de soporte y contingencia.

12.21.17 No se pueden emplear instalaciones de otras unidades o instituciones no autorizadas. En el caso de estudios compartidos la unidad que realice la validación del método deberá llevar acabo también el análisis de las muestras en sus mismas instalaciones.

12.21.18 En caso de emplear instalaciones externas de otras instituciones (hospitalarias, institutos, universidades, etc.) para la ejecución de protocolos clínicos con pacientes se debe solicitar previa autorización de COFEPRIS, así como establecer los contratos correspondientes y asegurar que el sistema de gestión de calidad cubre las actividades realizadas fuera de las instalaciones autorizadas.

12.21.19 Instalaciones Unidad Clínica Intercambiabilidad o en su caso de Biocomparabilidad.

12.21.19.1 Dormitorio con el número de camas necesario de acuerdo a los voluntarios participantes en el estudio.

12.21.19.2 En caso de realizarse dentro de una instalación hospitalaria, las camas deben estar en un área separada del resto de la institución, sobre todo en el caso de los voluntarios sanos, para evitar contagios en términos de lo dispuesto por las disposiciones jurídicas aplicables.

12.21.19.3 Los dormitorios deben contar con suficiente espacio, iluminación y ventilación así como con las comodidades y factibilidad de control y vigilancia inmediata.

12.21.19.4 Baños (regaderas y sanitarios) en cantidad suficiente para el número de camas con las que se cuenta y que sean exclusivos para el uso de los voluntarios participantes en el estudio.

12.21.19.5 Área de comedor con disponibilidad de espacio con los servicios requeridos.

12.21.19.6 Área de recreo con disponibilidad de espacio para descanso y servicios de recreo para los voluntarios.

12.21.19.7 Área para mantener bajo resguardo las pertenencias de los voluntarios.

12.21.19.8 Área para el almacén de insumos para los voluntarios como ropa de cama, cobijas, sabanas, así como de materiales auxiliares.

12.21.19.9 Área de toma de muestras exclusiva con condiciones de ventilación e iluminación y funcionalidad, que permita el libre tránsito de los voluntarios y del personal involucrado (médicos y enfermeras) en el desarrollo del estudio clínico, ésta debe contar con relojes sincronizados.

12.21.19.10 Área de preparación de muestras exclusiva y separada para preparar las muestras, con espacio para la manipulación de las muestras y su disposición, con centrífuga y demás insumos necesarios.

12.21.19.11 Consultorios equipados con: mesa de exploración, estuche diagnóstico, esfigmomanómetro, estetoscopio y báscula clínica así como lavabo.

12.21.19.12 Área de enfermería con botiquín de primeros auxilios y disponibilidad de espacio para la ejecución de sus actividades y para el resguardo de los instrumentos.

12.21.19.13 Área de emergencia médica con disponibilidad de varias camas para emergencia, que deberá contar con los recursos suficientes para la reanimación cardio-pulmonar de un voluntario, paciente con soporte de oxígeno, carro rojo, electrocardiógrafo y desfibrilador, la presencia de un médico especialista en urgencias médicas independientemente de contar con el apoyo de un servicio de urgencias debidamente acreditado, ya sea en las inmediaciones de la unidad o dentro de la misma Tercero Autorizado, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias, así como un contrato con ambulancia para transporte.

12.21.19.14 Área de archivo para el almacenamiento de expedientes clínicos y estudios que cuente con las medidas de seguridad necesarias para garantizar la integridad y confidencialidad de los mismos.

12.21.19.15 Área de almacenamiento de medicamentos con acceso restringido, condiciones controladas de luz, temperatura y humedad.

12.21.19.16 Área de almacenamiento de muestras biológica con disponibilidad de espacio para el ultracongelador.

12.21.19.17 Área de médico de guardia que permita monitorear a los voluntarios durante su internamiento.

12.21.20 Instalaciones Unidad analítica Intercambiabilidad o en su caso de Biocomparabilidad.

12.21.20.1 Área que permitan realizar las pruebas y análisis bajo condiciones ambientales controladas de acuerdo a las características del fármaco (termolábil/fotosensible) cuando así se requiera.

12.21.20.2 Área para el almacenamiento de medicamentos si aplica.

12.21.20.3 Área para el almacenamiento de reactivos y disolventes la cual debe estar equipada con un sistema de extracción, alarma de detección de humo y estantes con bandas de protección.

12.21.20.4 Área para la recepción de muestras biológicas.

12.21.20.5 Área de lavado de material equipada con tarjas, escurridores, horno para el secado de material y equipo para la obtención de agua de alta pureza.

12.21.20.6 Área de pesado que cuente con balanzas analíticas colocadas sobre superficies diseñadas para evitar vibraciones, delimitada y sin corrientes de aire.

12.21.20.7 Áreas de instrumentación y equipo.

12.21.20.8 Área de archivo.

12.22 Seguridad.

12.22.1 Contar con una Comisión de Higiene y Seguridad así como con los PNO o Manuales respectivos.

12.22.2 Contar con rutas de evacuación señalizadas y salidas de emergencia claramente identificada y zona de seguridad.

12.22.3 Dar mantenimiento a los equipos de seguridad de acuerdo aún programa.

12.22.4 Contar con un programa de adiestramiento en primeros auxilios, manejo y uso de extinguidores.

12.22.5 El personal debe disponer de los materiales y el equipo de seguridad necesario para realizar su trabajo (bata, zapatos cerrados con suela de goma, lentes, mascarilla, mandiles y guantes).

12.22.6 El personal debe disponer de los procedimientos, materiales y el equipo de seguridad apropiados para prevenir la contaminación durante el manejo, transporte y desecho de muestras biológicas.

12.22.7 Disponer de los dispositivos inherentes a los riesgos de incendio, explosión, derrames de reactivos y otros que puedan originarse (extintores identificados y con carga vigente, regaderas de emergencia, campanas de extracción, lavaojos, botiquín de primeros auxilios, etc.)

12.22.8 Contar con el equipo, materiales y procedimientos apropiados para prevenir accidentes del personal durante el manejo, transporte y desecho de residuos químicos y biológicos.

12.22.9 Contar con los dispositivos inherentes a contingencias médicas.

12.22.10 Se debe contar con un programa de seguridad que incluya simulacros de evacuación en general y simulacros de evacuación en emergencia con voluntarios los cuales deben ser impartidos por personal competente.

12.22.11 En caso de manejar fuentes radioactivas durante el estudio y análisis, se debe implantar y vigilar las medidas de seguridad radiológica y física establecidas en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y demás disposiciones jurídicas aplicables.

12.22.12 El manejo de residuos químicos se debe realizar conforme a las Normas Oficiales Mexicanas correspondientes.

12.22.13 Se debe contar con los servicios de empresas autorizadas para el desecho final de los residuos químicos.

12.23 Medicamentos, y medicamentos biotecnológicos de prueba y de referencia.

12.23.1 Los medicamentos de prueba y de referencia deben almacenarse bajo condiciones controladas por el Tercero Autorizado donde se realice el estudio, de acuerdo con las indicaciones de la etiqueta, desde su recepción hasta un año posterior a la conclusión del estudio o al vencimiento de la fecha de caducidad.

12.23.2 Después de esta fecha los medicamentos deberán ser puestos a disposición final para su destrucción por una empresa autorizada para este servicio.

12.23.3 Muestras biológicas.

12.23.3.1 Todas las muestras de fluidos biológicos deben considerarse potencialmente peligrosas o infecciosas y manejarse de conformidad con la normatividad correspondiente y apegados al PNO.

12.23.3.2 Todos los procesos de manejo de las muestras biológicas deberán estar especificados en los procedimientos normalizados de operación respectivos.

12.23.3.3 Todo el personal involucrado en el manejo de muestras debe conocer las propiedades de los materiales bajo estudio para que se manejen, almacenen, transporten y desechen apropiadamente, se debe contar con PNO establecidos para ello.

12.23.3.4 Se deberá llevar un registro de manejo de las muestras biológicas, desde el momento en que son obtenidas hasta su análisis.

12.24 Transporte de muestras biológicas.

12.24.1 El traslado de las muestras biológicas realizado por la unidad clínica debe llevarse acabo de acuerdo con un PNO que considere tipo de contenedor, registros continuo de las condiciones de transporte (temperatura y tiempo), correcta identificación, estado de la muestra y acciones en caso de contingencia; se debe especificar la responsabilidad de cada entidad participante, en la cadena de custodia.

12.25 Recepción de muestras biológicas en la unidad analítica:

12.25.1 La recepción de muestras biológicas debe hacerse de acuerdo con un PNO, donde se indiquen los aspectos que se deben revisar como:

12.25.1.1 Número de muestras;

12.25.1.2 Integridad de contenedores;

12.25.1.3 Identificación;

12.25.1.4 Condiciones de temperatura; y,

12.25.1.5 Estado físico de la muestra por ejemplo: congelada, descongelada, hemolizada, lipémica.

12.25.2 Se debe verificar que las muestras cumplan con las condiciones acordadas conjuntamente con la unidad clínica.

12.26 Almacenamiento de muestras biológicas.

12.26.1 Se debe contar con ultracongelador que sea apropiado para la cantidad de muestras y condiciones de almacenamiento.

12.26.2 Se debe contar con mecanismos para el registro permanente y continuo del control de la temperatura durante el periodo de almacenamiento de las muestras.

12.26.3 Las muestras se deben almacenar en condiciones que aseguren su identidad e integridad, durante su periodo de estabilidad.

12.26.4 En caso de mantenimiento o contingencias (por ejemplo: fallas eléctricas, servicios de limpieza), debe existir un PNO que considere las acciones a seguir para el manejo y almacenamiento de las muestras biológicas.

12.27 Manejo y desecho de muestras biológicas.

12.27.1 Las muestras biológicas deben manejarse de acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en lo referente a la bioseguridad de las investigaciones y de acuerdo a las disposiciones jurídicas aplicables.

12.27.2 Se debe contar con los servicios de empresas autorizadas para el desecho final de los residuos biológicos.

12.28 Equipo e Instrumentos.

12.28.1 Contar con los equipos, instrumentos, y consumibles suficientes para que se realicen correctamente los estudios.

12.28.2 Los instrumentos y equipos de medición deben estar calibrados por organismos acreditados.

12.28.3 El servicio de calibración debe asegurar la trazabilidad de la medición.

12.28.4 La calibración o calificación de los equipos mayores como disolutor, HPLC y LC-MS-MS u otros equipos empleados para cuantificación del fármaco, podrán realizarse con proveedores especializados que demuestren su competencia.

12.28.5 Los equipos e instrumentos que se utilicen deben estar localizados de manera que se facilite su operación, inspección, limpieza y mantenimiento.

12.28.6 Deben estar instalados de acuerdo a las especificaciones del fabricante y con documentación de su calificación de operación y desempeño. En caso de sistemas híbridos se deberá contar con un protocolo de calificación que evalúe el acople de cada uno de los equipos que forman parte del sistema así como del Software que los integra.

12.28.7 Se debe contar con un sistema de control de equipos e instrumentos que asegure su identificación, y servicios de limpieza, verificación, calibración y calificación; así como un mantenimiento preventivo y correctivo de acuerdo con un programa establecido.

12.28.8 Tener instructivos o procedimientos, manuales de operación y servicio del equipo e instrumentos, accesibles al personal.

12.28.9 Mantener un inventario actualizado de los equipos e instrumentos.

12.28.10 Conservar en forma de historial los registros de: mantenimiento preventivo y correctivo, inspecciones, limpieza, verificación, calibración y calificación.

12.28.11 Contar con procedimientos para el manejo de contingencias por fallas en el equipo.

12.28.12 Es responsabilidad de la unidad analítica y de la unidad clínica emplear los equipos e instrumentos de su propia unidad autorizada.

12.29 Materiales, Reactivos y Consumibles.

12.29.1 El material volumétrico debe estar calibrado.

12.29.2 Los materiales, reactivos y consumibles deben ser solicitados a proveedores que cumplan con los requisitos de calidad establecidos.

12.29.3 Los reactivos y disolventes deben estar almacenados de acuerdo a sus características físicas y químicas.

12.29.4 Se debe llevar un control de inventario de materiales, reactivos y consumibles.

12.29.5 Las soluciones de reactivos y estándares preparados deben indicar en su etiqueta:

12.29.5.1 Nombre del reactivo o estándar;

12.29.5.2 Fecha de preparación;

12.29.5.3 Persona que lo preparó;

12.29.5.4 Fecha de vencimiento; y,

12.29.5.5 Condiciones de conservación y concentración.

12.30 Sustancias de referencia.

12.30.1 Los materiales de referencia empleados deben contar con un certificado de calibración y trazabilidad.

12.30.2 Deben emplearse sustancias de referencia primarias o sustancias de referencia secundarias con trazabilidad a una primaria.

12.30.3 Las sustancias de referencia empleadas deben contar con un certificado de análisis, trazabilidad, balance, estar vigentes y almacenadas bajo condiciones indicadas y controladas.

12.30.4 En el caso de no existir una fuente oficial o comercial para proveer una determinada sustancia de referencia, como en los metabolitos, podrá emplearse una sustancia de referencia con pureza conocida, preparada y estandarizada por un laboratorio analítico o por el proveedor del fármaco.

12.30.5 En todos los casos deberá presentarse el número de lote, vigencia y certificado de análisis de la sustancia de referencia.

12.30.6 Para aquellas sustancias de referencia cuyo proveedor oficial farmacopeico no proporciona un certificado de análisis, el Tercero Autorizado deberá consultar los listados emitidos por éste y registrar la actualización respectiva a la vigencia del lote de dicha sustancia.

13. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.

Esta norma es parcialmente equivalente a los siguientes documentos:

13.1 NMX-EC-17025-IMNC-2006, Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de calibración y pruebas (ensayos).

14. Bibliografía.

14.1 Ley General de Salud.

14.2 Reglamento de Insumos para la Salud.

14.3 Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

14.4 Reglamento Interno de COFEPRIS.

14.5 Declaración de Helsinki 2000, con sus enmiendas en 2002, 2004 y 2008

14.6 ISO GUIA 30, 3.8.

14.7 ISO 9001.

14.8 Shrikant, D. Pharmaceutical Research, 1992; 9(4).

14.9 Karnes, H. T., Shiu, G. y Shah, V. P. Pharmaceutical Research, 1991:9:421-426.

14.10 ICH report. Drug Information Journal, 1991; 25: 471-482.

14.11 Shah, V. P. Analytical methods in bioavailability studies: a regulatory viewpoint. Clin. Res. Practices & Affairs.

14.12 Yacobi, T.L., Viswanathan, C.T., Cook, C.E., McDowall, R.D., Pittman, K.A. y Spector, S. Pharmaceutical research, 1992; 9:588-592.

14.13 USP 23/NF 18, 1995; pp.1982-1985.

14.14 Brescolle, F., Bromet-Petrit, M. y Audran, M. Journal of Chromatography B., 1996; 686: 3-10.

14.15 Braggio, S., Grossi, R.J. y Cugola, M. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 1996; 14: 375-388.

14.16 Causon, R. Journal of Chromatography B., 1997; 689: 175-180.

14.17 Interchangeable multi-source pharmaceutical products. WHO draft guideline on marketing authorization requirements. December 1993.

14.18 Hauck, W.W., Anderson, S. A new statistical procedures for testing equivalence in two-group comparative bioavailability trials. J. Pharmacokin. Biopharm, 1984; 12:83-91.

14.19 Sokal, R. R., Rohlf, F.J. Biometry: The principles and practice of statistics in biological research. 2nd ed. New York: W.H. Freeman and Co., 1981; 400.

14.20 FDA, Guidance. Statistical procedures for bioequivalence studies using a standard two-treatment crossover design. Jul 1992.

14.21 Schuirman, D. J. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. J. Pharmacokin. Biopharm, 1987; 715:657-680.Pj.

14.22 Westlake, W. J. Response to Kikwood, TBL.: bioequivalence testing-a need to rethink. Biometrics 1981;37:589-594.

14.23 Schuirmann, D.J. Treatment of bioequivalence data: log transformation. In: Proceedings of Bio-International '89 – issues in the evaluation of bioavailability data, Toronto, Canada, October 1-4, 1989; 159-161.

14.24 Westlake, W. J. The design and analysis of comparative blood-level trial. In: Swarbick J. Ed.Current concepts in the pharmaceutical sciences, dosage form design and bioavailability, Philadelphia: Lea and Febiger, 1973; 149-179.

14.25 Westlake, W. J. Bioavailability and bioequivalence of pharmaceutical formulations. In. Peace KE. Ed. Biopharmaceutical statistics for drug development. New York: Marcel Dekker, Inc., 1988; 329-352.

14.26 Locke, C. S. An exact, confidence interval from untransformed data for the ratio of two formulation means. J. Pharmacokin. Biopharm, 1984; 12:649-655.

14.27 Lund, R. E. Tables for an approximate test for outliers in linear models. Technometrics. 1975, 17: 473-476.

14.28 Chow, S. C. & Liu, J. P. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. Marcel Dekker, Inc, 1992.

14.29 ICH E6(R1) Good Clinical Practice: Consolidated Guidance.

14.30 Norma técnica No. 313. Para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las Instituciones de Salud.

14.31 Norma técnica No. 314. Para el registro y seguimiento en materia de investigación para la Salud.

14.32 Norma técnica No. 315. Para el funcionamiento de Comisiones de investigación en las Instituciones de atención a la Salud.

14.33 Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México A.C. Guía de validación de métodos analíticos. 2002.

14.34 European Medicines Agency. Science Medicines Health. Guideline on the investigation of bioequivalence. 20 Jan 2010.

14.35 Health Canada. Guidance Document. Conduct and Analysis of Comparative Bioavailability Studies. 08 Feb 2012.

14.36 Annex 7: Multisource (generic) pharmaceuticals products: guidelines on registration requeriments to establish interchangeability. In: WHO Expert Committe on Specifications for Pharmaceutical Prepations: Fortieth Report Geneva. World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006. p. 347-390.

14.37 European Medicines Agency. Science Medicines Health. Guideline on bioanalytical method validation. 21 Jul 2011.

14.38 Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Resolucao DRC No. 27 Dispoe sobre os requisitos mínimos para a validacao de métodos bioanalíticos empregnados em estudos com fns de registro e pós-registro de medicamentos. 27 Maio 2012.

15. Observancia de la Norma.

La vigilancia del cumplimiento de la Norma corresponde a la Secretaría, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y a los gobiernos de las Entidades Federativas en el ámbito de sus respectivas competencias.

16. Procedimiento de Evaluación de la Conformidad.

La evaluación de la conformidad de la presente norma corresponde a la Secretaría de Salud a través de la COFEPRIS, con la finalidad de ejercer la vigilancia sanitaria al comprobar el cumplimiento de los requisitos que deben observarse en la realización de las pruebas para demostrar intercambiabilidad de los medicamentos genéricos así como los requisitos a que deberán sujetarse los Terceros Autorizados que lleven a cabo dichas pruebas.

16.1 Autorización de protocolos, del registro sanitario, las modificaciones a las condiciones del registro sanitario y la prórroga de los medicamentos alopáticos genéricos en el campo de pruebas de intercambiabilidad.

16.2 Para la revisión de los estudios de intercambiabilidad el Tercero Autorizado deberá cumplir totalmente con los requisitos señalados en los numerales 6, 7, 8, 9, 10 y 12, así como los Apéndices Normativos A, B, C, D, F y G de esta norma para la elaboración del protocolo e informe final.

16.3 La COFEPRIS hará constar mediante oficio la resolución derivada de la evaluación respectiva al protocolo e informe final.

16.4 Para operar como Tercero Autorizado será necesario cumplir con lo establecido en la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud, esta norma, la Convocatoria dirigida a los interesados en operar como Terceros Autorizados para realizar pruebas de intercambiabilidad de medicamentos y emitir los dictámenes correspondientes, y demás disposiciones aplicables en la materia así como con un Sistema de Gestión de Calidad.

16.5 La Secretaría a través de la COFEPRIS publicará en el Diario Oficial de la Federación las convocatorias para la autorización de Terceros en el campo de pruebas de Intercambiabilidad, de conformidad con lo establecido en la Ley General de Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud.

16.6 Presentada la solicitud para la autorización del Tercero, la Secretaría a través de la COFEPRIS resolverá la Autorización como Tercero de conformidad con lo señalado 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 COFEPRIS inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria y se procederá a realizar las evaluaciones correspondientes.

16.7 A fin de determinar el grado de cumplimiento de esta norma, en dicha visita se aplicaran las Guías para evaluar la competencia técnica del Tercero de acuerdo al rubro de operación solicitado.

16.8 Las Guías para la evaluación de los Terceros serán publicadas en la página oficial de COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

16.8.1 Su cumplimiento se califica bajo el criterio de identificarse desviaciones o no conformidades, las cuales deben ser corregidas en el plazo establecido por la autoridad de acuerdo al reglamento correspondiente.

16.8.2 Habiendo subsanado las no conformidades antes señaladas, el caso del Tercero será sometido al Comité Técnico de Terceros Autorizados, quien dictaminará si se cumplen los requisitos para la autorización.

16.8.3 Una vez emitida la autorización por COFEPRIS, el Tercero Autorizado deberá mantener las condiciones bajo las cuales se otorga la misma.

16.9 Verificación.

16.9.1 Las evaluaciones periódicas o aleatorias se llevarán a cabo por la COFEPRIS a través de visitas de verificación y de supervisión.

16.9.2 A fin de determinar el grado de cumplimiento de esta norma, en dicha visita se aplicaran las Actas para evaluar la competencia técnica del Tercero Autorizado de acuerdo al rubro de operación solicitado.

16.9.3 En el acta que se levante con motivo de la verificación, se harán constar las circunstancias y el grado de cumplimiento, el cual estará ponderado con la calificación: 0 (cero) cuando el requisito no se cumple, 1 (uno) cuando el requisito se cumple parcialmente y 2 (dos) cuando el requisito se cumple satisfactoriamente.

16.9.3.1 En el acta también se podrán indicar, las medidas de seguridad que se requieran conforme a las disposiciones aplicables.

16.9.4 Habiendo subsanado los requisitos con cumplimiento parcial o no cumplimiento, señalados en el acta, y de acuerdo a los tiempos establecidos en el Reglamento de Insumos para la Salud y disposiciones jurídicas aplicables, la COFEPRIS emitirá al Tercero un oficio de dictamen en el que se indica la conclusión del procedimiento de verificación.

17. Vigencia.

La presente disposición entrará en vigor a los 60 días naturales posteriores a su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

TRANSITORIO

ÚNICO. Con la entrada en vigor de esta Norma, dejarán de surtir efectos los numerales 1.1.4, 8 a 8.5.3.1.1.2, 8.5.3.1.1.5, 8.5.3.1.1.6, 8.5.3.1.1.8 a 8.7.19.3, Apéndice Normativo A y Apéndice Normativo B de la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012 Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas Prácticas de Fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos, para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y farmacovigilancia.

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 10 de abril de 2013.- El Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Mikel Andoni Arriola Peñalosa**.- Rúbrica.

APÉNDICE NORMATIVO A

PROTOCOLO CLÍNICOS PARA ESTUDIOS DE INTERCAMBIABILIDAD

A.1 Información general.

A.1.1 Portada con:

A.1.1.1 Título y número de identificación del protocolo.

A.1.1.2 Denominación genérica del fármaco en estudio.

A.1.1.3 Fecha de elaboración y Versión.

A.1.1.4 Nombre y firma del:

A.1.1.4.1 Investigador principal;

A.1.1.4.2 Responsable Sanitario de la unidad clínica,

A.1.1.4.3 Responsable de aseguramiento de calidad de la unidad clínica;

A.1.1.4.4 Responsable Sanitario de la unidad analítica;

A.1.1.4.5 Responsable del estudio unidad analítica;

A.1.1.4.6 Responsable de aseguramiento de calidad de la unidad analítica, responsable de estadística, y

A.1.1.4.7 Patrocinador o su representante.

A.1.2 Nombre, domicilio y teléfono donde se realizará el estudio unidad clínica y analítica, u otras Instituciones donde se realizará el estudio cuando aplique.

A.1.3 Nombre, domicilio y teléfono de los laboratorios clínicos u otras instituciones que participen en el estudio.

A.1.4 Nombre del Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación.

A.1.5 Fecha de ejecución de cada periodo del estudio.

A.2 Índice.

A.3 Introducción.

Declaración de que el estudio será conducido en cumplimiento al protocolo, las BPC y cualquier otro requisito jurídico aplicable emitido por la Secretaría.

A.4 Antecedentes.

Debe incluir una descripción del fármaco y medicamento, información farmacodinámica y farmacocinética, entre otra información que sea relevante para el estudio.

A.5 Justificación del estudio.

A.6 Objetivo(s).

Se debe señalar el (los) objetivo(s) del estudio. Generales y específicos, de acuerdo al tipo de estudio.

A.7 Hipótesis estadística.

A.8 Diseño experimental.

En caso de que el diseño experimental sea diferente al clásico 2x2, debe documentarse y justificarse la racionalidad del diseño propuesto.

A.8.1 Descripción del diseño del estudio a conducirse y un diagrama esquemático de los procedimientos y etapas del estudio, de acuerdo a aspectos farmacocinéticos, de variabilidad intrasujeto y aspectos de seguridad de los voluntarios.

A.9 Cálculo del tamaño de muestra.

Presentar la justificación y cálculo del tamaño de muestra, basado en consideraciones estadísticas y con capacidad de proveer un indicador confiable de los parámetros farmacocinéticos relevantes ($C_{máx}$, ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$) y su variabilidad coeficiente de variación intrasujeto, que satisfaga los requerimientos respecto del error de tipo I (α) de 0.05, error tipo II (β) de 0.20 y una diferencia mínima a detectar, con relación a la biodisponibilidad promedio entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia (δ), incluyendo la consideración de la potencia (p) del estudio incluir referencias y fórmula.

Descripción de las medidas a tomar para minimizar o evitar el sesgo, incluyendo:

A.10 Aleatorización y Cegamiento.

A.11 Población.

Caracterización clínica y demográfica (voluntarios sanos o pacientes) género y edad.

A.12 Duración del tratamiento.

Incluir el tiempo de duración de la participación de los voluntarios en el estudio y descripción de la secuencia y duración de todos los periodos del estudio, así como lavado en cada dosificación.

A.13 Medicamento de prueba y de referencia.

Descripción de los medicamentos del estudio:

A.13.1 Fabricante;

A.13.2 Forma farmacéutica;

A.13.3 Denominación genérica;

A.13.4 Denominación distintiva;

A.13.5 Lote;

A.13.6 Fecha de caducidad (para el medicamento de referencia incluir su número de registro), y

A.13.7 La dosis y el régimen de dosificación en el estudio, especificar dosis única o dosis múltiple con la justificación respectiva.

A.14 Administración del medicamento.

Debe realizarse una descripción de la manera en que los medicamentos se administran a los voluntarios (tipo de líquido, volumen) y condiciones de ayuno o alimentos (dieta estandarizada).

A.15 Manejo del medicamento, debe indicarse:

A.15.1 Su forma de manejo bajo códigos;

A.15.2 Etiquetado;

A.15.3 Su recepción (criterios de aceptación y rechazo);

A.15.4 Balance;

A.15.5 Almacenamiento;

A.15.6 Retención;

A.15.7 Resguardo, y

A.15.8 Disposición final para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

A.16 Estudios de laboratorio y gabinete.

Descripción de las pruebas a realizar, en caso de requerir pruebas especiales para demostrar el estado de salud, antes, durante o después del estudio deberán describirlo y justificarlo.

A.17 Tipo de fluido biológico a obtener, se debe especificar:

A.17.1 La matriz biológica que se obtendrá,

A.17.2 Los procedimientos de recolección;

A.17.3 Número y tiempos de muestreo (frecuencia de muestreo);

A.17.4 Tolerancia;

A.17.5 Anticoagulante;

A.17.6 Volumen de las muestras, y

A.17.7 Volumen total del muestreo.

A.18 Muestras biológicas.

Debe realizarse la descripción del manejo de las muestras:

A.18.1 Procesamiento;

A.18.2 Identificación;

A.18.3 Manejo;

A.18.4 Almacenamiento y resguardo por la unidad clínica, y

A.18.5 Transporte y entrega a la unidad analítica.

A.19 Recepción de las muestras por la unidad analítica.

Describir la forma de recepción (criterios de aceptación y rechazo) de las muestras biológicas, su manejo, almacenamiento y desecho.

A.20 Frecuencia de toma de signos vitales y alimentos.

Especificar mediante tabla o cronograma.

A.21 Desarrollo del estudio.

Establecer el programa de todos los procedimientos a realizarse, así como los posibles riesgos que implican.

A.22 Selección de los voluntarios.

Se debe describir un listado completo de los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, así como de los procedimientos de selección de los voluntarios sanos, o pacientes si aplica, revisión física y estudios de laboratorio y gabinete completos.

A.23 Variables de seguridad.

A.23.1 Describir los procedimientos de seguridad para los voluntarios;

A.23.2 Monitoreo de su estado;

A.23.3 Vigilancia en su internamiento;

A.23.4 Indicaciones y restricciones;

A.23.5 Procedimientos especiales y seguimiento al concluir el estudio (si lo hubiera), y

A.23.6 Contrato con ambulancia y servicio de hospital en caso de emergencia.

A.24 Eventos adversos.

Debe describirse los procedimientos para detectar, evaluar y manejar los eventos adversos de cualquier tipo y severidad de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 (véase numeral 3.12 del capítulo de referencias).

A.25 Retiro de voluntarios.

Debe incluirse una descripción de las condiciones en las cuales los voluntarios pueden retirarse o ser retirados del estudio y, en su caso, deben incluirse también los procedimientos.

A.26 Suspensión del estudio.

Debe incluirse una descripción de las condiciones en las cuales puede suspenderse un estudio, suspensión parcial o completa, así como la descripción de las acciones que pueden seguir a esta situación.

A.27 Análisis Estadístico.

Debe especificar:

A.27.1 El tipo de datos por analizar;

A.27.2 Los parámetros que se obtendrán y los métodos estadísticos y pruebas que se emplearán para el análisis y establecimiento de bioequivalencia;

A.27.3 Criterios de aceptación de bioequivalencia específicos y claros dentro del rango 80 a 125%;

A.27.4 El uso de otro rango de aceptación para el intervalo de confianza deberá ser fundamentado con una revisión científica exhaustiva y la resolución final será evaluada conforme a las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx);

A.27.5 Criterios para evaluar el efecto de periodo y secuencia, y

A.27.6 Análisis de varianza.

A.27.2 Plan de análisis estadístico.

Establecer claramente cuáles voluntarios serán incluidos en el análisis estadístico y los criterios de eliminación de voluntarios en el análisis estadístico del estudio.

A.27.2.1 Cuando aplique un análisis distinto debido a la elección del diseño, debe justificarse su empleo científicamente y establecer los criterios de aceptación.

A.27.2.2 Procedimientos para reportar cualquier desviación del plan estadístico.

A.28 Metodología Analítica.

Definir el fármaco(s) o metabolito(s) con el cual se va a establecer la bioequivalencia.

A.28.1 Describir la metodología para su cuantificación.

A.28.2 Condiciones de análisis, reanálisis, aceptación y rechazo.

A.29 Aseguramiento de calidad del proceso clínico.

Resumen de las actividades a realizar para asegurar la calidad de la ejecución del estudio clínico y el cumplimiento de las BPC, así como sus responsables.

A.29.1 Procedimientos para reportar cualquier desviación del protocolo autorizado, incluyendo el plan estadístico (cualquier desviación del protocolo y del plan estadístico, debe ser descrita y justificada en el informe final).

A.30 Manejo de la confidencialidad de la información del estudio.

Consideraciones de cumplimiento éticas y regulatorias y, en su caso, las enmiendas correspondientes.

A.31 Documentación anexa al protocolo.

A.31.1 Formato de reporte de casos e instrucciones para su llenado.

A.31.2 Consentimiento informado, de acuerdo con lo dispuesto en la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Lineamientos para las BPC y demás disposiciones jurídicas aplicables; conteniendo al menos:

A.31.2.1 Los datos de identificación del estudio;

A.31.2.2 El propósito;

A.31.2.3 La posibilidad de retirarse en cualquier momento;

A.31.2.4 Información sobre el medicamento;

A.31.2.5 Indicaciones;

A.31.2.6 Restricciones;

A.31.2.7 Responsabilidades;

A.31.2.8 Todos los procedimientos que se llevarán a cabo;

A.31.2.9 Riesgos esperados y asociados al estudio; al medicamento; duración y periodos de internamiento;

A.31.2.10 La seguridad de recibir información actual y oportuna sobre el estudio;

A.31.2.11 Confidencialidad de la información;

A.31.2.12 Consideraciones sobre el embarazo;

A.31.2.13 Compensación por daños, retiro o cancelación del estudio;

A.31.2.14 Gratificación;

A.31.2.15 Datos del investigador principal, del Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación;

A.31.2.16 Responsables;

A.31.2.17 Direcciones;

A.31.2.18 Medios de contactos, y

A.31.2.19 Testigos.

A.31.3 Cartas de aprobación de los Comités correspondientes, indicando fechas y versiones de todos los documentos aprobados.

A.31.4 Flujograma, descripción gráfica de los procedimientos y tiempos para la realización del estudio.

A.31.5 Monografía del producto que contenga al menos:

A.31.5.1 Información previamente obtenida del medicamento de estudio que justifique su uso;

A.31.5.2 Dosis;

A.31.5.3 Forma farmacéutica;

A.31.5.4 Vía de administración;

A.31.5.5 Velocidad de administración;

A.31.5.6 Indicación terapéutica;

A.31.5.7 Población de estudio;

A.31.5.8 Reacciones adversas;

A.31.5.9 Interacciones;

A.31.5.10 Genotoxicidad;

A.31.5.11 Carcinogenicidad;

A.31.5.12 Teratogénesis;

A.31.5.13 Precauciones generales;

A.31.5.14 Manejo de sobredosis, y

A.31.5.15 Demás información relevante para el estudio.

A.32 Referencias y bibliografía.

Completa, congruente y actualizada, así como otras fuentes de información.

APÉNDICE NORMATIVO B

INFORME FINAL DE UN ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA

COMO PRUEBA DE INTERCAMBIABILIDAD

B.1 Información general:

B.1.1 Portada.

B.1.1.1Título del estudio.

B.1.1.2 Nombre de la unidad clínica y analítica.

B.1.1.3 Nombre y firma del investigador principal, responsable analítico y estadístico.

B.1.1.4 Nombre y firma del responsable de aseguramiento de calidad del estudio clínico y analítico.

B.1.1.5 Nombre y firma del patrocinador.

B.1.1.6 Fecha de emisión.

B.2 Índice.

B.3 Objetivo.

B.4 Alcance.

B.5 Resumen.

B.6 Medicamentos evaluados.

B.6.1 Medicamento de referencia.

B.6.1.1 Descripción:

B.6.1.1.1DCI;

B.6.1.1.2 Denominación genérica;

B.6.1.1.3 Denominación distintiva;

B.6.1.1.4 Forma farmacéutica;

B.6.1.1.5 Dosis;

B.6.1.1.6 Número de lote;

B.6.1.1.7 Fabricante;

B.6.1.1.8 Número de registro sanitario, y

B.6.1.1.9 Fecha de caducidad.

B.6.2 Medicamento de prueba.

B.6.2.1 Descripción:

B.6.2.1.1 DCI;

B.6.2.1.2 Denominación genérica;

B.6.2.1.3 Denominación distintiva (si aplica);

B.6.2.1.4 Forma farmacéutica;

B.6.2.1.5 Dosis;

B.6.2.1.6 Número de lote;

B.6.2.1.7 Fabricante, y

B.6.2.1.8 Fecha de caducidad.

B.6.3 Resultados de valoración y uniformidad de dosis expresada como uniformidad de contenido del medicamento de prueba y referencia; sí como la diferencia de valoración entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia.

B.6.4 Anexos: 1, 2, 3 y 4. (Véase numerales B.10.1, B.10.2, B.10.3 y B.10.4 de este apéndice normativo).

B.7 Informe Clínico.

B.7.1 Portada.

B.7.1.1 Título.

B.7.1.2 Código, número de protocolo y número del oficio de autorización.

B.7.1.3 Nombre y firma del:

B.7.1.3.1 Investigador principal;

B.7.1.3.2 Responsable de aseguramiento de calidad, y

B.7.1.3.3 Responsable sanitario.

B.7.1.4 Unidad clínica donde se realizó el estudio.

B.7.1.5 Fecha de emisión.

B.7.1.6 Fecha de ejecución de cada periodo.

B.7.2 Introducción.

B.7.3 Objetivo.

B.7.4 Hipótesis estadística.

B.7.5 Diseño experimental.

B.7.6 Tamaño de muestra.

B.7.7 Población.

B.7.8 Resultados de laboratorio.

B.7.8.1 Estudios de laboratorio y gabinete, y

B.7.8.2 Listado y valores de referencia.

B.7.9 Administración de medicamentos (tabla de aleatorización).

B.7.10 Muestras recolectadas (número por voluntario en cada periodo por tiempo de muestreo y desviaciones en los tiempos de tolerancia).

B.7.11 Toma de signos vitales (frecuencia).

B.7.12 Dieta (consumo y desviaciones).

B.7.13 Balance de medicamentos.

B.7.14 Eventos adversos presentados, manejo y reporte.

B.7.15 Retiro de voluntarios de acuerdo a los criterios establecidos en el protocolo.

B.7.16 Medicamentos concomitantes.

B.7.17 Variables demográficas de la población.

B.7.18 Conclusiones.

B.7.19 Informe de aseguramiento de calidad.

B.7.21 Referencias y bibliografía.

B.7.22 Anexos: 5, 6, 7 y 8 (véase numerales B.10.5, B.10.6, B.10.7 y B.10.8 de este apéndice normativo).

B.8 Informe Analítico.

B.8.1 Portada.

B.8.1.1 Título.

B.8.1.2 Código.

B.8.1.3 Nombre y firma del:

B.8.1.3.1 Responsable del estudio;

B.8.1.3.2 Responsable de aseguramiento de calidad, y

B.8.1.3.3 Responsable estadístico.

B.8.1.4 Unidad analítica donde se realizó el estudio.

B.8.1.5 Fecha de emisión.

B.8.1.6 Fechas de ejecución de cada etapa analítica:

B.8.1.6.1 Validación;

B.8.1.6.2 Análisis de muestras, y

B.8.1.6.3 Análisis estadístico.

B.8.2 Introducción.

B.8.3 Descripción de la muestra biológica.

B.8.4 Descripción del método analítico.

B.8.5 Resumen de la validación del método, incluir criterios de aceptación.

B.8.6 Informe de análisis de las muestras, seguimiento:

B.8.6.1 Curvas de calibración de cada día de análisis;

B.8.6.2 Parámetros de las curvas de calibración;

B.8.6.3 Puntos control de cada día de análisis;

B.8.6.4 Criterios de aceptación de la corrida analítica, y

B.8.6.5 Resultados.

B.8.7 Informe de reanálisis de muestras.

B.8.8 Resultados individuales de las concentraciones plasmáticas del analito(s) del producto de referencia y de prueba.

B.8.9 Conclusiones.

B.8.10 Referencias y bibliografía**.**

B.8.11 Informe de aseguramiento de calidad.

B.8.13 Anexos 9, 10, 11, 12 y 13 (véanse numerales B.10.9, B.10.10, B.10.11, B.10.12 y B.10.13 de este Apéndice Normativo)

B.9 Informe Farmacocinético-Estadístico.

B.9.1 Portada.

B.9.1.1 Título.

B.9.1.2 Código.

B.9.1.3 Nombre y firma del responsable estadístico.

B.9.1.4 Nombre Unidad analítica.

B.9.1.5 Fecha de emisión.

B.9.2 Introducción.

B.9.3 Descripción de los tratamientos.

B.9.4 Estadística descriptiva de los datos de las variables demográficas.

B.9.5 Datos individuales y promedio de concentración en el fluido biológico en función del tiempo de muestreo y formulación (escala aritmética).

B.9.6 Gráficos de concentración en el fluido biológico individual y promedio con respecto al tiempo (escala aritmética y logarítmica).

B.9.7 Estadística descriptiva de los datos de concentración en el fluido biológico con respecto al tiempo (media aritmética, mediana, mínimo, máximo, desviación estándar y coeficiente de variación).

B.9.8 Parámetros farmacocinéticos establecidos en el apartado correspondiente y de acuerdo al diseño de estudio, para cada voluntario, periodo, secuencia y tratamiento.

B.9.9 Para los parámetros farmacocinéticos:

B.9.9.1 Media geométrica;

B.9.9.2 Media aritmética;

B.9.9.3 Mediana;

B.9.9.4 Mínimo;

B.9.9.5 Máximo desviación estándar, y

B.9.9.6 Coeficiente de variación muestral.

B.9.10 Cociente (prueba/referencia) y logaritmo del cociente para los parámetros farmacocinéticos con los cuales se define la bioequivalencia.

B.9.11 ANADEVA y los intervalos de confianza al 90%, los cuales deben calcularse previa transformación logarítmica de los parámetros farmacocinéticos.

B.9.12 Variabilidad intersujeto, intrasujeto o total o ambas, de acuerdo al diseño experimental.

B.9.13 Identificación y análisis de valores extremos para los parámetros farmacocinéticos utilizados de acuerdo al diseño, calculados en el modelo estadístico establecido en el protocolo.

B.9.14 Método para determinar la bioequivalencia de acuerdo a esta norma y a lo establecido en el protocolo, cualquier otro análisis estadístico debe ser justificado.

B.9.15 Informe de desviaciones al plan estadístico.

B.9.16 Conclusión estadística.

B.9.17 Referencias y bibliografía**.**

B.9.18 Informe de aseguramiento de calidad.

B.10 Documentos Anexos.

B.10.1 Anexo 1. Copia del listado u oficio emitido por la Secretaría donde se indique el medicamento de referencia.

B.10.2 Anexo 2. Carta bajo protesta de decir verdad avalada por el Responsable Sanitario del patrocinador donde avale que el lote de prueba sometido a la prueba de intercambiabilidad corresponde a la fórmula cuali-cuantitativa de la que se solicitará registro, cuando aplique.

B.10.3 Anexo 3. Copia de la carta emitida por el patrocinador en donde se especifica que el medicamento de prueba cumple con la Norma NOM-059-SSA1-2006 (véase numeral 3.4 del capítulo de referencias), avalada por el Responsable Sanitario.

B.10.4 Anexo 4. Copia de los certificados de análisis que contengan las pruebas de control de calidad entre las que se incluyan valoración y uniformidad de contenido y si aplica, disolución; avalados por el responsable sanitario del patrocinador.

B.10.5 Anexo 5. Copia de autorización del protocolo y enmiendas cuando apliquen, emitidas por la COFEPRIS.

B.10.6 Anexo 6 Copia de aprobación del protocolo por el Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación.

B.10.7 Anexo 7 Informe del monitoreo clínico del patrocinador.

B.10.8 Anexo 8 Registro del formato de reporte de eventos adversos.

B.10.9 Anexo 9 Cromatogramas representativos de los parámetros de validación del método.

B.10.10 Anexo 10 Cromatogramas representativos de una corrida de al menos dos voluntarios en ambos periodos (adecuabilidad del sistema, curvas de calibración, muestras control y muestras de voluntario).

B.10.11 Anexo 11 Cromatogramas representativos de una corrida de reanálisis, si aplica (adecuabilidad del sistema, curvas de calibración, muestras control y muestras de voluntario).

B.10.12 Anexo 12 Informe de validación del método para cuantificar muestras biológicas.

B.10.12.1 Matriz biológica con la que se validó el método analítico.

B.10.12.2 Criterios para aceptar o rechazar los parámetros de validación (características de desempeño).

B.10.12.3 Resultados de los parámetros de validación de acuerdo a esta norma.

B.10.12.4 Conclusiones de la validación del método.

B.10.13 Anexo 13 Informe del análisis de muestras.

B.10.13.1 Descripción de la muestra biológica.

B.10.13.2 Tiempo y condiciones de almacenamiento de las muestras biológicas.

B.10.13.3 Descripción del análisis de muestras que incluya:

B.10.13.3.1 Voluntarios analizados por corrida analítica;

B.10.13.3.2 Orden de inyección, y Reanálisis, y

B.10.13.3.3 Criterios de aceptación o rechazo de la corrida.

B.10.13.4 Resumen de resultados de adecuabilidad del sistema de todos los análisis de muestras.

B.10.13.5 Resultados de las curvas de calibración obtenidas durante el análisis de las muestras.

B.10.13.6 Resultados de los puntos control durante el análisis de las muestras.

B.10.13.7 Resultados de concentraciones en las muestras biológicas de todos los voluntarios.

B.10.13.8 Conclusiones.

B.10.14 Anexo 14 Exención para otras concentraciones.

B.10.14.1 Perfil de disolución comparativo entre la concentración que demostró bioequivalencia y la concentración que se solicite exentar, realizado por un Tercero Autorizado.

B.10.14.2 Proporcionalidad de las fórmulas cuali-cuantitativas solicitadas.

B.10.14.3 Demostrar farmacocinética lineal en el intervalo de las concentraciones solicitadas, anexando bibliografía científica internacionalmente reconocida que lo respalde.

B.10.14.4 Proceso de fabricación validado.

B.10.14.5 Carátula de la orden de fabricación en que se demuestre que corresponde al lote de prueba a exentar, avalada por el Responsable Sanitario del patrocinador.

APÉNDICE NORMATIVO C

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

C.1 Objetivo.

El presente apéndice tiene como propósito describir los lineamientos generales para llevar a cabo el análisis estadístico de este tipo de estudios, que se describen en esta norma.

C.2 Introducción.

C.2.1 Uno de los planteamientos de esta norma para declarar que un medicamento es intercambiable respecto al producto de referencia, consiste en evaluar la bioequivalencia comparando entre ambos medicamentos (prueba y referencia) la velocidad y la cantidad de fármaco absorbido. En este estudio los voluntarios se asignan de manera aleatoria, a cada uno de dos grupos o secuencias de administración; en un primer periodo de administración, a los voluntarios de un grupo se les administra el producto de prueba y simultáneamente a los voluntarios del otro grupo se les administra el producto de referencia; después de un periodo de lavado, en un segundo periodo de administración, al primer grupo se le administra el producto de referencia, mientras que al segundo grupo se le administra de manera simultánea el producto de prueba, lo cual significa que a los voluntarios de cada grupo se les administran los dos productos, con una secuencia diferente, en dos periodos de administración. Desde el punto de vista del diseño se dice que los voluntarios están cruzados con los productos.

C.2.2 En cada periodo de administración, ya sea de dosis simple o múltiple, se obtienen muestras de un fluido biológico (sangre, plasma u orina) de cada voluntario a diferentes tiempos, las cuales se analizan utilizando un método analítico validado, para determinar la concentración del fármaco(s) o metabolito(s) y así obtener, para cada voluntario y producto, los parámetros farmacocinéticos (ABC, $C_{máx}$ o los parámetros representativos) resultantes de los perfiles concentración-tiempo. Estos parámetros farmacocinéticos deben analizarse mediante procedimientos estadísticos para determinar si el producto de prueba y el producto de referencia generan resultados estadísticamente equivalentes.

C.2.3 La metodología estadística ortodoxa basada en el esquema tradicional de prueba de hipótesis (hipótesis nula e hipótesis alterna) no es apropiada para asegurar la bioequivalencia. Se ha adoptado un esquema diferente para determinar, a partir de los parámetros farmacocinéticos medidos después de la administración de los productos de prueba y de referencia, si las medias poblacionales son similares. Este procedimiento implica el cálculo del intervalo de confianza para el cociente (o diferencia) de los promedios de las variables farmacocinéticas entre los productos de prueba y de referencia. Los límites del intervalo de confianza para las medias poblaciones, así como el nivel de confianza, se establecen para determinar la bioequivalencia.

C.2.4 La información específica para la aplicación de procedimientos para el análisis estadístico de los datos de algunos diseños, se describe brevemente a continuación:

C.3 Transformación de datos farmacocinéticos.

El ANADEVA debe llevarse a cabo con la transformación logarítmica de las variables farmacocinéticas ABC y $C_{máx}$ o variables equivalentes, debido a los siguientes fundamentos:

C.3.1 Fundamento clínico.

La comparación de interés primaria en estudios de equivalencia es el cociente, en lugar de la diferencia, entre los parámetros promedio del producto de referencia y del producto de prueba. Utilizando la transformación logarítmica, el modelo estadístico lineal general, en el análisis de datos de equivalencia, es posible realizar una inferencia entre las diferencias de dos medias en escala logarítmica, la cual, cuando es retransformada, se aplica al cociente de los promedios (media o mediana) de la escala original. La transformación logarítmica permite comparar de manera general el cociente en lugar de las diferencias.

C.3.2 Fundamento farmacocinético.

Westlake plantea que el modelo multiplicativo postulado para los parámetros farmacocinéticos en estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia, por ejemplo ABC, $C_{máx}$ (pero no $t_{máx}$), no es el apropiado. Suponiendo que la eliminación del fármaco es de primer orden y que solamente ocurre a partir de un compartimento central, se tiene la siguiente ecuación, después de una ruta de administración extravascular:

$$ABC_{0-\infty} = F * D / Cl = F * D / Vd * ke$$

Donde:

F = Fracción absorbida.

D = Dosis administrada.

*F*D* = Cantidad de fármaco absorbida.

Cl = Depuración total para un voluntario dado, la cual es el producto del volumen aparente de distribución (Vd) y la constante de velocidad de eliminación (ke).

C.3.2.1 El uso de ABC como una medida de la cantidad de fármaco absorbida incluye el término multiplicativo (*Cl*), el cual es una característica de cada voluntario. Por esta razón, Westlake establece que el efecto del voluntario es no aditivo si los datos se manejan en la escala aritmética de medición.

C.3.2.2 La transformación logarítmica de los datos de ABC permitirá que el *Cl* (Vd * *ke*) como término de la ecuación dé lugar a un efecto aditivo: Después de la transformación logarítmica, la ecuación queda de la siguiente manera:

$$\ln ABC_{0-\infty} = \ln F + \ln D - \ln Vd - \ln ke$$

C.3.2.3 Un argumento similar se presenta para el caso de $C_{máx}$. La siguiente ecuación se aplica a un fármaco que se ajusta a un modelo de un compartimento:

$$C_{máx} = (F * D/ke * Vd) * e^{(-ke * tmáx)}$$

C.3.2.4 Donde una vez más *F, D* y *V* están presentes en el modelo de forma multiplicativa; sin embargo, después de la transformación logarítmica la ecuación da por resultado:

$$\ln C_{máx} = \ln F + \ln D - \ln Vd - ke * t_{máx}$$

C.3.2.5 La transformación logarítmica de $C_{máx}$ da también como resultado el término aditivo del tratamiento asociado al término *Vd*.

C.3.3 Fundamento estadístico.

La transformación logarítmica de los datos obtenidos de estudios en bioequivalencia debe utilizarse para evitar el uso de estimadores del promedio del producto de referencia, con el fin de calcular el intervalo de confianza para el cociente de los promedios de los productos. Esta es una ventaja para los casos donde los estimadores por mínimos cuadrados para el promedio del producto de referencia no están definidos. También los datos biológicos corresponden de una manera más apropiada a la distribución log normal más que a la distribución normal. La distribución de los datos plasmáticos, incluyendo las variables obtenidas (ABC y $C_{máx}$), tienden a ser asimétricas y sus varianzas tienden a incrementarse con el valor de la media. La transformación logarítmica permite corregir ambas situaciones y da lugar a que las varianzas sean independientes de la media, y a que la asimetría desaparezca. Es indistinto el uso de logaritmo natural (base e) o logaritmo base 10, siempre y cuando sea homogéneo en todo el análisis.

C.3.3.1 A pesar de los argumentos que apoyan la transformación logarítmica como un mecanismo para cumplir el supuesto de normalidad, el tamaño de muestra limitado en un estudio de bioequivalencia no permite en muchas ocasiones ser concluyente respecto a la normalidad de la transformación logarítmica.

C.3.3.2 Basados en los argumentos anteriores los parámetros farmacocinéticos ABC y $C_{máx}$ deben ser transformados a su logaritmo, también es importante mencionar la robustez de los diseños balanceados a la normalidad de los datos.

C.4 Pruebas estadísticas y criterios de Bioequivalencia.

La prueba t doble unilateral (Schuirmann) debe llevarse a cabo con los datos obtenidos de la transformación logarítmica de ABC y $C_{máx}$, mediante la construcción de un intervalo de confianza al 90% para el cociente entre los promedios de los medicamentos de prueba y de referencia. **C.4.1** Utilizar en el análisis ABC y $C_{máx}$ como criterio de equivalencia, se usa un intervalo de 80 a 125% para el cociente de los promedios.

C.4.2 Para fármacos con alta variabilidad intrasujeto demostrada y que no presenten un rango terapéutico estrecho, el rango de aceptación para el intervalo de confianza al 90% de las medias geométricas del cociente prueba/referencia para $C_{máx}$ podrá ampliarse previa justificación científica de la variabilidad intrasujeto en el protocolo.

C.4.2.1 En el caso de los fármacos de alta variabilidad demostrada o estrecho margen de seguridad, los criterios de aceptación pueden cambiar de acuerdo a las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

C.4.3 Finalmente es importante destacar que el uso de pruebas no paramétricas, no es aceptable.

C.4.4 Análisis de varianza**.**

C.4.4.1 El ANADEVA puede ejecutarse con ayuda de una paquetería estadística comercial o mediante hojas de cálculo.

C.4.4.2 El ANADEVA debe aplicarse considerando la suma de cuadrados tipo III; en el caso de diseños desbalanceados se puede utilizar la suma de cuadrados tipo I.

C.4.4.3 Se debe reportar la tabla de ANADEVA que incluya las fuentes de variación, los grados de libertad, las sumas de cuadrados y las medias de cuadrados.

C.4.4.3.1 El efecto de secuencia debe evaluarse usando la media de cuadrados del sujeto, anidado en la secuencia como término de error.

C.4.4.3.2 Todos los demás efectos principales deben evaluarse contra el error residual (media de cuadrados del error) y reportar los valores de F, respectivamente, así como indicar si la fuente de variación es significativa o no, considerando un error de tipo I (α) de 0,05.

C.4.4.4 En el ANADEVA deben evaluarse todos los factores que pudieran afectar la conclusión del estudio.

C.4.4.4.1 En un diseño cruzado dos periodos, dos tratamientos y dos secuencias, las fuentes de variación que se deben incluir son:

- La secuencia;
- El sujeto anidado a la secuencia;
- El fármaco;
- El periodo, y
- El error experimental.

C.4.5 Consideraciones de valores extremos.

En los estudios de bioequivalencia, los valores extremos se definen como aquellos sujetos que presentan valores discordantes en uno o más parámetros farmacocinéticos cuando éstos se comparan con el resto.

C.4.5.1 Los valores extremos en los parámetros farmacocinéticos, más importantes, son los valores de influencia, donde uno o varios sujetos no sólo difieren del resto, sino que afectan la conclusión final del estudio. La existencia de valores extremos en un parámetro farmacocinético puede indicar problemas en la intercambiabilidad de los medicamentos. Por lo general, ocasionado por fallas del medicamento, por sujetos pertenecientes a subpoblaciones, violaciones a los criterios de exclusión de los voluntarios, fallas en el método analítico o fallas en el proceso de desarrollo de la fase clínica.

C.4.5.2 Se pueden aplicar pruebas estadísticas que estén científicamente sustentadas para la detección de valores extremos; la mayoría de ellas parten de calcular el valor absoluto de los residuales estudentizados.

C.4.5.3 Por lo general el criterio utilizado para considerar valores extremos debe ser ±2 residuales estudentizados, los residuales estudentizados ya sean internos o externos de preferencia deben ser calculados, a partir del modelo estadístico utilizado en el ANADEVA.

C.4.5.4 El responsable del estudio, junto con aseguramiento de calidad son los responsables de investigar sobre las posibles causas de la aparición de uno o más valores extremos, además de la evidencia estadística se debe considerar la evidencia científica.

C.5 Criterios de eliminación voluntarios del análisis estadístico.

No se podrán eliminar datos del análisis estadístico, salvo los siguientes casos:

a. Voluntarios con concentraciones predosis en plasma.

Si la concentración predosis es ≤ 5% del valor de la $C_{máx}$ en ese voluntario, se pueden incluir los datos del voluntario sin ningún ajuste en todas las mediciones y los cálculos farmacocinéticos. En los casos en que el valor de la predosis sea > 5% de la $C_{máx}$, se debe eliminar al voluntario de todas las evaluaciones del estudio de bioequivalencia.

b. Eliminación de datos debido a vómito o diarrea.

Los datos de los voluntarios que experimenten vómito o diarrea durante el transcurso de un estudio de bioequivalencia para productos de liberación inmediata podrán eliminarse del análisis estadístico si el vómito o la diarrea ocurren antes de 2 veces la mediana del $T_{máx}$ o 2 veces el valor de $T_{máx}$ obtenido en el voluntario en un periodo dado.

En el caso de productos de liberación modificada, se deben eliminar los datos de los voluntarios que experimenten vómito o diarrea, en cualquier momento durante el intervalo posológico marcado.

c. Un voluntario con falta de concentraciones medibles o con concentraciones plasmáticas muy bajas para el medicamento de referencia.

Un voluntario se considera que tiene concentraciones muy bajas si el ABC es menor al 5% de la media geométrica del ABC del medicamento de referencia (debe ser calculada sin inclusión de los datos del voluntario con valores atípicos). La exclusión de los datos debido a esta razón, sólo se aceptarán en casos excepcionales quedando a consideración por la COFEPRIS y puede cuestionar la validez del estudio.

C.5.1 Como ya se indicó en esta norma el ABC_{0-t} debe cubrir al menos el 80% del $ABC_{0-\infty}$. Los voluntarios no deben ser excluidos del análisis estadístico si el ABC_{0-t} cubre menos del 80% del $ABC_{0-\infty}$, pero si el porcentaje es inferior al 80% en más del 20% de los voluntarios, entonces, la validez del estudio puede ser discutida. Esto no aplica si el periodo de muestreo es de 72 h o más y el ABC_{0-72h} se utiliza en lugar de ABC_{0-t}.

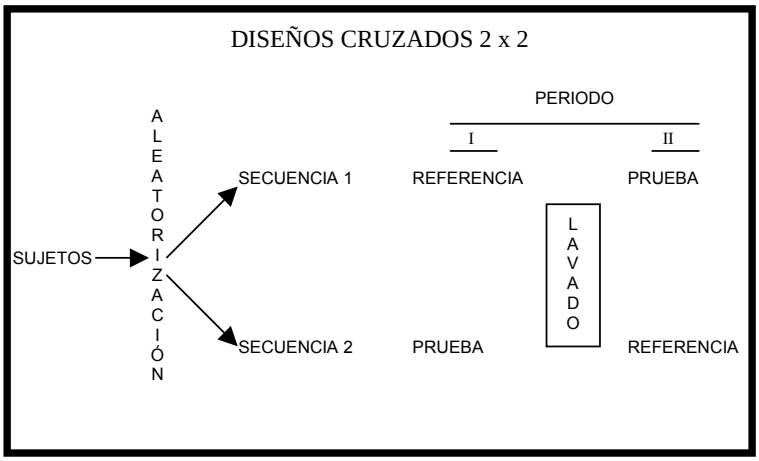
C.5.2 En caso de que proceda la eliminación de algún voluntario, de acuerdo a lo mencionado anteriormente las muestras procedentes de voluntarios excluidos deben ser analizadas y se deben presentar sus resultados. Asimismo el análisis estadístico debe realizarse y presentarse con y sin los voluntarios eliminados.

Las condiciones antes mencionadas deben estar establecidos previamente en el protocolo y quedar descritas en el formato de reporte de caso y en el documento fuente.

C.6 Diseños de estudios de bioequivalencia.

C.6.1 Diseño cruzado 2x2

En la figura se describe un ejemplo de la forma de asignar los voluntarios a la combinación grupo (secuencia de administración) -periodo-fármaco en un diseño cruzado 2 x 2.



Cuando el número de voluntarios asignados a cada secuencia es el mismo y el número de voluntarios en cada secuencia es también el mismo al término del estudio, se tiene el caso de un diseño balanceado.

El modelo estadístico lineal general que representa el diseño experimental para el análisis de los datos de las variables farmacocinéticas debe considerar principalmente las siguientes fuentes de variación:

a. Secuencia (a veces denominada grupo u orden) de administración.

b. Sujetos, anidados en la secuencia de administración denominada variabilidad intersujeto o residual intersujeto.

c. Periodo (o fase) de administración.

d. Tratamiento (algunas veces fármaco o formulación).

e. Error experimental, denominado variabilidad intrasujeto o residual intrasujeto.

Las varianzas asociadas con los dos tratamientos, así como la de las dos secuencias de administración deben ser iguales o al menos comparables.

Los factores de variación del modelo estadístico, secuencia, sujetos anidados en secuencia, periodo y tratamiento deben ser aditivos; por lo tanto, no deben existir interacciones entre estos factores, como por ejemplo la interacción periodo-tratamiento. Esta interacción se puede detectar cuando el producto de referencia presenta un grado de absorción mayor en el segundo periodo y el comportamiento del producto de prueba es un grado de absorción menor en el segundo periodo.

C.6.2 Diseño realizado en dos etapas (add on).

Se puede utilizar un diseño en dos etapas cuando se cumplan los requisitos establecidos en esta norma, el cual consiste en reclutar un grupo adicional de voluntarios y combinar los resultados de ambos grupos en un análisis final.

C.6.2.1 Se deben adoptar medidas apropiadas para preservar el error tipo I global de la prueba.

C.6.2.2 El análisis de los datos de la primera etapa debe ser entendido como un análisis intermedio y ambos análisis deben llevarse a cabo en los niveles de significancia ajustados (con intervalos de confianza de acuerdo con una probabilidad de cobertura ajustada que será mayor al 90%).

C.6.2.3 Al analizar los datos combinados de las dos etapas, el término “etapa” debe incluirse en el modelo estadístico del ANOVA.

C.6.3 Estudios en dosis múltiple.

Un estudio a dosis múltiple en pacientes se debe realizar cuando un estudio a dosis única en voluntarios sanos no puede llevarse a cabo debido a razones de tolerabilidad y a su vez un estudio a dosis única no es factible en pacientes.

C.6.3.1 Si fuera necesario llevar a cabo un diseño del estudio a dosis múltiple, se debe realizar la administración posológica y el muestreo apropiado para poder documentar ampliamente que se ha alcanzado el estado estacionario conforme a esta norma.

C.6.4 Diseño en paralelo**.**

En un diseño en paralelo completamente aleatorizado, cada voluntario recibe solamente uno de los productos, de tal forma que se asigna aleatoriamente el producto de referencia o el de prueba al mismo número de voluntarios.

C.6.4.1 Un diseño en paralelo debe ser considerado como una alternativa a un diseño cruzado cuando:

i. La variabilidad intersujeto es relativamente pequeña comparada con la variabilidad intrasujeto.

ii. La formulación es potencialmente tóxica o tiene una vida media de eliminación larga.

iii. Cuando el costo de incrementar al número de voluntarios es mucho menor al costo de incrementar el número de periodos.

Modelo estadístico

$$Y_{ij} = \mu + F_i + e_{ij}$$

Donde:

□ = Media general

Y_{ij} = Es el efecto de la formulación i en el j-ésimo sujeto

F_j = Es el efecto de la i-ésima formulación

e_{ij} = Es el error aleatorio del experimento

Los efectos a evaluar de manera informativa en el modelo de ANADEVA deben incluir:

a. Tratamiento, formulación o medicamento

b. Error intersujeto

C.6.5 Diseño cruzado replicado u optimizado de orden superior.

En estos diseños, el número de periodos o el número de secuencias es mayor que el número de tratamientos que están siendo comparados, ya que implica la administración del(os) medicamentos en más de una ocasión.

C.6.5.1 Los diseños para estudios replicados ofrecen varias ventajas científicas, en comparación con los diseños no replicados:

a. Permiten la comparación de las varianzas intrasujeto para los fármacos de prueba y referencia.

b. Indican si el fármaco de prueba muestra una variabilidad intrasujeto más alta o más baja en las medidas de biodisponibilidad cuando se compara con el fármaco de referencia;

c. Sugieren si puede haber una interacción sujeto - fármaco;

d. Proveen más información acerca de los factores que subyacen el desempeño de la formulación, y

e. Reducen el número de voluntarios necesarios para realizar el estudio de bioequivalencia.

Para el análisis estadístico se utiliza el siguiente modelo general:

$$Y_{ijk} = \mu + G_k + S_{jk} + P_j + F_{(j,k)} + C_{(j-1,k)} + e_{ijk}$$

Donde:

μ= Media general;

G_k = Efecto fijo de la secuencia k.

S_{jk}= Efecto aleatorio del i-ésimo sujeto en la k-ésima secuencia, donde i = 1,2,..., n_k y k = 1,2,...K;

P_j=Efecto fijo del j-ésimo periodo, donde j = 1,2,…, J y $\Sigma_j P_j$=0;

$F_{(j,k)}$ = Es el efecto fijo directo de la formulación en la k-ésima secuencia, la cual es administrada en el j-ésimo periodo y $\Sigma F_{(j,k)} = 0$;

$C_{(j-1,k)}$ = Es el efecto residual fijo o de acarreo de primer orden de la formulación de la k-ésima secuencia, la cual es ministrada en el (j-1)-ésimo periodo, donde $C_{(o,k)} = 0$, y $\Sigma C_{(j-1,k)} = 0$;

e_{ijk}= Es el error aleatorio (intrasujeto) en la observación Y_{ijk}.

Un ejemplo de este tipo de diseños es el siguiente con dos secuencias BAA y ABB, dos formulaciones y tres periodos:

DISEÑOS CRUZADOS 2 X 3

			I	II	III
		SECUENCIA 1 (BAA)	REFERENCIA	PRUEBA	PRUEBA
SUJETOS	**ALEATORIZACION**		**LAVADO**	**LAVADO**	**LAVADO**
		(ABB)			
		SECUENCIA 2	PRUEBA	REFERENCIA	REFERENCIA

Otro ejemplo cuando se comparan dos productos en un diseño cruzado 2 x 4, dos secuencias (ABBA y BAAB) y cuatro periodos.

DISEÑOS CRUZADOS 2 X 4

			I	II	III	IV
		SECUENCIA 1 (ABBA)	REFERENCIA	PRUEBA	PRUEBA	REFERENCIA
SUJETOS	**ALEATORIZACION**		**LAVADO**	**LAVADO**	**LAVADO**	
		SECUENCIA 2 (BAA)	PRUEBA	REFERENCIA	REFERENCIA	PRUEBA

C.7 Estudios farmacodinámicos.

No se recomiendan estudios farmacodinámicos para los medicamentos de administración oral, cuando el fármaco se absorbe en la circulación sanguínea general y se puede utilizar un enfoque farmacocinético para evaluar la exposición sistémica y establecer la bioequivalencia. Sin embargo, en aquellos casos donde no es posible un enfoque farmacocinético, se podrán utilizar métodos farmacodinámicos validados adecuadamente para demostrar la bioequivalencia, de acuerdo al tipo de prueba definido por el Consejo de Salubridad General.

C.8 Estudios clínicos comparativos.

Cuando no es posible evaluar la bioequivalencia mediante un enfoque farmacocinético o farmacodinámico, los ensayos clínicos bien controlados en seres humanos pueden ser útiles para proveer evidencia que apoye la bioequivalencia.

APÉNDICE NORMATIVO D
PROTOCOLO PARA PERFILES DE DISOLUCIÓN.

D.1 Portada:

D.1.1 Título del protocolo.

D.1.1 Clave del protocolo.

D.1.2 Nombre del laboratorio patrocinador.

D.1.3 Tercero Autorizado que realizó el estudio.

D.1.4 Nombre y firma del responsable o coordinador del estudio.

D.1.5 Nombre y firma del responsable de aseguramiento de calidad.

D.1.7 Fecha de emisión del protocolo.

D.2 Índice.

D.3 Objetivo.

D.4 Alcance.

D.5 Generalidades del fármaco.

D.5.1 Fórmula desarrollada, fórmula condensada, peso molecular.

D.5.2 Propiedades fisicoquímicas, apariencia, solubilidad, punto de fusión, pKa.

D.5.3 Precauciones y medidas de seguridad.

D.6 Generalidades de los medicamentos de prueba y de referencia.

D.6.1 Descripción DCI:

D.6.2 Denominación genérica;

D.6.3 Denominación distintiva;

D.6.4 Forma farmacéutica;

D.6.5 Dosis;

D.6.6 Número de lote;

D.6.7 Número de registro del medicamento de referencia;

D.6.8 Fabricante, y

D.6.9 Fecha de caducidad.

D.6.10 Recepción criterios, manejo y almacenamiento.

D.6.11 Pruebas de valoración, uniformidad de dosis y disolución.

D.7 Procedimiento Analítico.

D.7.1 Equipos e Instrumentos.

D.7.2 Reactivos.

D.7.3 Materiales.

D.7.4 Tipo de filtro.

D.7.5 Sustancia(s) de referencia.

D.7.6 Preparación de la curva de calibración.

D.8 Controles de calidad de la prueba.

D.9 Resumen de la validación del método analítico (previo a la prueba).

D.10 Desarrollo de la prueba del perfil de disolución.

D.10.1 Preparación del o los medios de disolución.

D.10.1.1 Método de desgasificación.

D.10.1.2 Prueba B de perfil de disolución; preparar el medio de disolución indicado de acuerdo a la monografía.

D.10.1.3 Prueba B2 de perfil de disolución; preparar los siguientes medios:

D.10.1.3.1 Medio de disolución 1. pH 1,2

D.10.1.3.2 Medio de disolución 2. pH 4.5

D.10.1.3.3 Medio de disolución 3. pH 6.8

D.10.2 Descripción del aparato de disolución.

D.10.3 Condiciones de la Prueba.

D.10.4 Volumen del medio de disolución con o sin reposición.

D.10.5 Volumen de alícuota.

D.10.6 Velocidad de agitación.

D.10.7 Temperatura.
D.10.8 Tiempos de muestreo.
D.10.9 Forma de muestreo.
D.10.10 Forma de colocar la unidad de dosis.
D.10.11 Unidades de dosis empleadas.
D.11 Ejecución de la prueba (comparación de los perfiles).
D.12 Método de análisis validado.
D.13 Fórmula de cálculo del porciento disuelto.
D.14 Criterios de aceptación de los perfiles.
D.15 Tablas a reportar y gráficos.
D.16 Análisis de datos y evaluación estadística para cada condición analizada.
D.16.1 Método de cálculo f2 o en su caso, el modelo y método estadístico de comparación y su justificación.
D.17 Referencias y bibliografía.

APÉNDICE NORMATIVO E

INFORME FINAL EN UN ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD POR PERFILES DE DISOLUCIÓN.

E.1 Portada.
E.1.1 Título del estudio.
E.1.2. Clave del estudio.
E.1.3 Nombre del patrocinador.
E.1.4 Tercero autorizado que realizó el estudio.
E.1.5 Nombre y firma del responsable o coordinador del estudio.
E.1.6 Nombre y firma del responsable del sistema de gestión de la calidad.
E.1.7 Periodo en el que se llevó a cabo el estudio.
E.1.8 Fecha de emisión del informe final.
E.2 Índice.
E.3 Resumen.
E.5 Objetivo.
E.6 Alcance.
E.7 Medicamentos evaluados.
E.7.1 Medicamento de referencia.
E.7.1.1 Descripción:
E.7.1.1.1 DCI;
E.7.1.1.2 Denominación genérica;
E.7.1.1.3 Denominación distintiva;
E.7.1.1.4 Forma farmacéutica;
E.7.1.1.5 Dosis;
E.7.1.1.6 Número de lote;
E.7.1.1.7 Fabricante;
E.7.1.1.8 Número de registro sanitario, y
E.7.1.1.9 Fecha de caducidad.
E.7.2 Medicamento de prueba.
E.7.2.1 Descripción:
E.7.2.1.1 DCI;
E.7.2.1.2 Denominación genérica;
E.7.2.1.3 Denominación distintiva (si aplica);
E.7.2.1.4 Forma farmacéutica;
E.7.2.1.5 Dosis;
E.7.2.1.6 Número de lote;
E.7.2.1.7 Fabricante, y
E.7.2.1.8 Fecha de caducidad.

E.7.3 Resultados de valoración y uniformidad de dosis expresada como uniformidad de contenido para el medicamento de prueba y referencia. Así como la diferencia de valoración entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia.

E.7.4 Balance del medicamento empleado, almacenamiento y disposición final.

E.8 Procedimiento analítico.

E.8.1 Equipos e instrumentos, reactivos, materiales y sustancia(s) de referencia empleadas.

E.8.2 Curva de calibración empleada para la interpolación de la concentración.

E.9 Controles de calidad de la prueba, seguimiento y resultados.

E.10 Comparación de los perfiles de disolución.

E.10.1 Descripción del método de evaluación del perfil de disolución que incluya:

E.10.1.1 El medio de disolución;

E.10.1.2 Volumen;

E.10.1.3 Reposición del medio;

E.10.1.4 Temperatura;

E.10.1.5 Aparato;

E.10.1.6 La velocidad de agitación;

E.10.1.7 El método de desgasificación;

E.10.1.8 Los tiempos de muestreo;

E.10.1.9 La forma de muestreo;

E.10.1.10 El volumen de alícuota;

E.10.1.11 La forma de colocar la unidad de dosis;

E.10.1.12 El tipo de filtro;

E.10.1.13 El método de análisis, y

E.10.1.14 La fórmula de cálculo del por ciento disuelto.

E.10.2 Tabla de resultados del perfil de disolución, del medicamento de referencia y del medicamento de prueba, que incluya los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo.

E.10.3 Grafica de los porcentajes disueltos promedio del medicamento de referencia y del medicamento de prueba.

E.11 Análisis estadístico.

E.11.1 Para cada condición analizada:

E.11.1.1 Método matemático (f_2) o en su caso, el modelo y método estadístico de comparación y su justificación.

E.11.1.2 Resultados del estudio.

E.12 Conclusiones.

E.12.1 Indicar si existe similitud entre los perfiles estudiados.

E.13 Anexos.

E.13.1 Anexo 1**.** Listado de la Secretaría que indica el medicamento de referencia.

E.13.2 Anexo 2**.** Carta bajo protesta de decir verdad avalada por el responsable sanitario del patrocinador donde avale que el lote de prueba sometido al perfil de disolución corresponde a la fórmula cuali-cuantitativa de la que se solicitará registro, cuando aplique.

E.13.3 Anexo 3**.** Copia de la carta emitida por el patrocinador en donde se especifica que el medicamento de prueba cumple a la NOM-059-SSA1-2006 (véase numeral 3.4) avalada por el responsable sanitario.

E.13.4 Anexo 4. Copia de los certificado de análisis que contenga las pruebas de control de calidad entre las que se incluyan valoración y uniformidad de contenido, y si aplica, disolución; avalados por el responsable sanitario del patrocinador.

E.13.5 Anexo 5. Informe de validación del método para cuantificar muestras provenientes de perfiles de disolución, conforme a esta norma.

E.**13.5.1** Criterios para aceptar o rechazar los parámetros de validación (características de desempeño).

E.**13.5.2** Resultados de los parámetros de validación de acuerdo a esta norma.

E.**13.5.3** Cromatogramas de la validación del método.

E.**13.5.4** Conclusiones de la validación del método.

E.13.6 Anexo 6. Cromatogramas representativos de una corrida analítica para análisis de las muestras del medicamento de prueba y de referencia.

APÉNDICE NORMATIVO F

CONTENIDO DEL INFORME FINAL DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD.

F.1 Portada.

F.1.1 Título del informe y código;

F.1.2 Nombre y código del proyecto;

F.1.3 Descripción de los medicamentos;

F.1.4 Nombre de la unidad;

F.1.5 Nombre y firma del responsable de aseguramiento de calidad, y

F.1.6 Fecha de elaboración.

F.2 Introducción.

Breve mención de los estándares o lineamientos de calidad aplicados al estudio.

F.3 Método de verificación.

Indicar el mecanismo de verificación y seguimiento del estudio como la aplicación de listas de verificación, registro en formatos de reporte, inspecciones, guías de evaluación, etc. y las fechas en que se realizó.

F.4 Puntos verificados.

De acuerdo al proceso clínico, analítico y estadístico señalar las etapas, fases o requerimientos verificados, así como el grado de su cumplimiento.

F.5 Hallazgos detectados.

Indicar las desviaciones o no conformidades presentadas, señalar las acciones recomendadas y ejecutadas para su solución y cierre.

F.6 Conclusiones.

Referir el cumplimiento con los estándares de calidad establecidos, con esta norma, procedimientos, protocolos, BPC, BPL y Buenas Prácticas de Documentación; la conclusión emitida debe avalar la veracidad de los resultados del estudio y el cumplimiento con los requerimientos internos y normativos.

APÉNDICE NORMATIVO G

LISTA DE PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN.

G.1 Aspectos generales.

G.1.1 Procedimientos normalizados de operación, relacionados con la emisión, aprobación, distribución, modificación, resguardo y capacitación en los mismos.

G.1.2 Procedimientos de tipo organizacional, relacionados con la descripción de puesto, designación de responsabilidades, niveles de comunicación.

G.1.3 Procedimientos relacionados con la contratación, inducción al puesto, capacitación y seguridad del personal.

G.1.4 Procedimientos para el control de equipos e instrumentos, relacionados con la verificación, calibración, calificación, uso, limpieza, mantenimiento preventivo, mantenimiento correctivo, y manejo de contingencias.

G.1.5 Procedimientos para el control de registros, relacionados con el asentamiento, transcripción, trazabilidad, supervisión, corrección, autorización, integridad, almacenamiento y niveles de acceso a la información.

G.1.6 Procedimientos para desviaciones operacionales, relacionados con la emisión, ejecución seguimiento e implementación de acciones así como su autorización.

G.1.7 Procedimientos de manejo de registros electrónicos, relacionados con la captura, seguridad, validación y transferencia.

G.1.8 Procedimientos para soluciones y reactivos, relacionados con la preparación, identificación, uso, almacenamiento.

G.1.9 Procedimientos para manejo de residuos, relacionados con el control y disposición final.

G.1.10 Procedimientos para sustancias de referencia, relacionados con la certificación, peso, balance y almacenamiento.

G.1.11 Material volumétrico, relacionados con el lavado, calibración y uso.

G.1.12 Procedimientos relacionados con las políticas y ejecución de auditorías.

G.1.13 Procedimientos para manejo de contingencias, relacionados con la seguridad, fallas eléctricas, fallas de equipo e instrumentos, ausencia de personal.

G.1.14 Procedimientos relacionados a la limpieza, mantenimiento y controles ambientales, acceso a instalaciones.

G.1.15 Procedimientos para condiciones y medidas de seguridad:

G.1.15.1 Casos de incendio, explosión, temblor, equipos de seguridad.

G.1.16 Procedimientos relacionados al archivo y constitución del expediente maestro de los estudios.

G.1.17 Procedimiento relacionado a las BPL.

G.1.18 Procedimientos relacionados al uso, almacenamiento y disposición de reactivos y solventes.

G.1.19 Procedimientos relacionados con: recepción, adquisición, identidad, contabilidad, manejo, almacenamiento, y retención de los medicamentos de prueba y referencia.

G.2 Procedimientos para las pruebas de valoración, uniformidad de contenido y perfiles de disolución.

G.2.1 Procedimientos para el estudio de perfiles de disolución.

G.2.1.1 Procedimientos relacionados con la elaboración del protocolo de validación, protocolo del estudio e informe final.

G.2.1.2 Procedimientos relacionados con los criterios de aceptación de métodos analíticos, validación, ejecución de pruebas, cálculos del factor f_2, interpretación, criterios de aceptación, informes de valoración, uniformidad de contenido y perfiles de disolución.

G.2.1.3 Procedimientos relacionados al mantenimiento, limpieza, uso, calibración o calificación del disolutor.

G.2.1.4 Procedimientos relacionados a las actividades de seguimiento del estudio por aseguramiento de calidad (antes, durante y al final).

G.3 Procedimientos para la etapa clínica de estudios de bioequivalencia.

G.3.1 Procedimientos para la elaboración de la monografía para el investigador, protocolo clínico, informe final, hojas de recolección de datos, consentimiento informado y formato de reporte de caso.

G.3.2 Procedimientos para realización del estudio, relacionados con la ejecución, monitoreo, registro de signos vitales y eventos adversos, documentación, control de tiempos y movimientos.

G.3.3 Procedimientos relacionados con voluntarios:

G.3.3.1 Orientación;

G.3.3.2 Selección;

G.3.3.3 Evaluación clínica;

G.3.3.4 Ingreso;

G.3.3.5 Controles antes y durante el estudio;

G.3.3.6 Alimentación;

G.3.3.7 Retiro,

G.3.3.8 Seguridad y manejo de urgencias médicas, y

G.3.3.9 Egreso y seguimiento externo de voluntarios.

G.3.4 Procedimientos relacionados con la adquisición, acondicionamiento, etiquetado, requisición, recepción, almacenamiento, aleatorización de tratamiento, administración, contabilidad, muestras de retención, vigencia de medicamentos a evaluar.

G.3.5 Procedimientos relacionados con la toma de muestra, identificación, procesamiento, manejo, almacenamiento, desecho, recepción, transporte y contingencias para muestras biológicas de un estudio de bioequivalencia.

G.3.6 Procedimientos relacionados con el manejo, información, comunicación, documentación y seguimiento de eventos adversos.

G.3.7 Procedimientos relacionados a las actividades del Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación así como su constitución, registro de actividades, aprobación del protocolo clínico y formato de consentimiento informado, enmiendas.

G.3.8 Procedimientos relacionados a las actividades de seguimiento del estudio por aseguramiento de calidad (antes, durante y al final).

G.3.9 Procedimiento relacionado a las BPC.

G.4 Procedimientos para la etapa analítica de los estudios de bioequivalencia.

G.4.1 Procedimientos para la metodología analítica, relacionados con los criterios de aceptación de los métodos analíticos, selección del fluido biológico, manejo de la matriz biológica, validación, cálculos.

G.4.2 Procedimientos para la realización del análisis químico, relacionados con el plan de trabajo, criterios de aceptación y almacenamiento de muestras biológicas, corrida analítica: adecuabilidad del sistema, blancos de referencia, puntos control, curva de calibración, criterios de aceptación y rechazo, repetición de análisis, (criterios y manejo de los resultados), registro de las condiciones analíticas y secuencia de inyecciones.

G.4.3 Procedimientos relacionados con la recepción, criterios de aceptación, identificación, manejo, bioseguridad, procesamiento, almacenamiento, transporte, vigencia, desecho y registros de muestras biológicas.

G.4.4 Procedimientos para la elaboración del protocolo de validación, protocolo del estudio e informe final.

G.4.5 Procedimientos relacionados a las actividades de seguimiento del estudio por aseguramiento de calidad (antes, durante y al final).

G.5 Procedimientos para la etapa estadística de estudios de bioequivalencia.

G.5.1 Procedimientos para la realización de estudios estadísticos de pruebas, relacionados con el plan de trabajo, selección de pruebas estadísticas, cálculos, criterios de aceptación, validación, registros, interpretación y dictamen.

G.5.2 Procedimientos para manejo de datos, relacionados con la transferencia, captura, integridad, copias de respaldo, almacenamiento, seguridad y acceso.

G.5.3 Procedimientos relacionados al manejo y verificación del software empleado.

APÉNDICE NORMATIVO H

FORMATO DE PROTOCOLO CLÍNICO PARA ESTUDIOS DE BIOCOMPARABILIDAD

H.1 Formatos.

H.1.1 Formatos de Protocolo para estudios de Biocomparabilidad. Los cuales podrán ser:

H.1.1.1 Estudios de Biocomparabilidad Fase IA Seguridad Clínica Dosis única Creciente.

H.1.1.2 Estudios de Biocomparabilidad Fase IA Seguridad Clínica y de PK/PD.

H.1.1.3 Estudios de Biocomparabilidad Fase III: Equivalencia Terapéutica y Seguridad Clínica.

H.2 Información General.

H.2.1 Portada con:

H.2.1.1 Título y número de identificación del protocolo.

H.2.1.2 Denominación Común Internacional.

H.2.1.3 Fecha de elaboración y Versión.

H.2.1.4 Nombre del medicamento biotecnológico de prueba y de referencia.

H.2.1.5 Nombre, dirección y firma de las Unidades Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias involucradas en la realización del estudio.

H.2.1.6 Nombre y firma del:

H.2.1.6.1 Investigador principal;

H.2.1.6.2 Subinvestigador clínico;

H.2.1.6.3 Coordinador del estudio clínico;

H.2.1.6.4 Responsable sanitario;

H.2.1.6.5 Responsable de aseguramiento de calidad y monitor clínico de calidad;

H.2.1.6.6 Responsable de estadística, y

H.2.1.6.7 Patrocinador o su representante.

H.2.1.7 Nombre y dirección de la institución médica u hospital que bajo convenio participe en el estudio, sí aplica.

H.2.1.8 Nombre y dirección del o los laboratorios clínicos que realicen las pruebas clínicas y de gabinete.

H.3 Índice.

H.4 Introducción.

Declaración de que el estudio será conducido en cumplimiento al protocolo, las BPC y cualquier otro requisito jurídico aplicable emitido por la Secretaría.

H.5 Antecedentes.

Debe incluir una descripción del medicamento biotecnológico de prueba y de referencia, así como de la información obtenida del estudio preclínico previo, como: inmunogenicidad, eficacia en modelos preclínicos; cuando aplique, farmacocinética y farmacodinamia (PK/PD) y otros datos que sean relevantes para el estudio.

H.6 Justificación del estudio.

H.7 Objetivo(s).

Se debe señalar el (los) objetivo(s) del estudio. Generales y específicos, de acuerdo al tipo de estudio.

H.8 Hipótesis estadística.

H.9 Diseño experimental.

Debe documentar y justificar la racionalidad del tipo de estudio a conducirse y presentar un diagrama esquemático de los procedimientos y etapas del estudio, de acuerdo a aspectos farmacocinéticos y de seguridad de los voluntarios.

H.10 Cálculo del tamaño de muestra.

Justificar el número de voluntarios que se pretende incluir en el estudio. Presentar el cálculo del tamaño de muestra basado en consideraciones estadísticas, incluyendo la consideración de la potencia (p) del estudio y la significancia.

H.11 Aleatorización y cegamiento.

H.12 Población.

Se debe describir un listado completo de los criterios de inclusión, de exclusión, de eliminación, así como de los procedimientos de selección de los voluntarios sanos o enfermos, revisión física y estudios de laboratorio y gabinete.

H.12.1 Debe establecerse el género de los participantes y su justificación.

H.12.2 Incluir una descripción de los criterios para terminación o descontinuación de los sujetos, suspensión parcial del estudio o el estudio completo.

H.12.3 Incluir una descripción de las condiciones en las cuales los voluntarios pueden retirarse o ser retirados del estudio

H.12.4 Seguimiento de los sujetos al concluir el estudio (sí aplica).

H.13 Procedimientos del estudio.

H.13.1 Debe realizarse una descripción de la manera en que los medicamentos se administran a los voluntarios, condiciones de ayuno o dieta.

H.13.2 Describir los procedimientos que se realicen a los voluntarios durante el estudio, el programa y horario en que se efectúen, así como el horario de los tiempos de muestreo y evaluación clínica, especificar la duración del estudio.

H.13.3 Evaluación de la farmacocinética/farmacodinamia.

H.13.4 Especificar los parámetros de biocomparabilidad.

H.13.5 Métodos y tiempos de muestreo, volumen total de muestreo, matriz biológica a obtener, registros y análisis de las variables de biocomparabilidad.

H.13.6 Describir la metodología para su cuantificación.

H.13.7 Debe integrarse la declaración de que el estudio puede terminarse en cualquier momento, así como la descripción de las acciones que pueden seguir a esta situación.

H.14 Variables de seguridad.

H.14.1. Describir los procedimientos de seguridad para los voluntarios;

H.14.2 Monitoreo de su estado;

H.14.3 Vigilancia en su internamiento;

H.14.4 Indicaciones y restricciones;

H.14.5 Procedimientos especiales y seguimiento al concluir el estudio (si lo hubiera).

H.14.6 Contrato con ambulancia y servicio de hospital en caso de emergencia, cuando aplique.

H.15 Eventos adversos.

H.15.1 Deben describirse los procedimientos para detectar, evaluar y manejar los eventos adversos de cualquier tipo y severidad de acuerdo a la Norma de Farmacovigilancia NOM-220-SSA1-2012 (véase numeral 3.12 de referencias).

H.15.2 Debe realizarse la descripción del manejo de las muestras: procesamiento, identificación, manejo, almacenamiento y desecho.

H.15.3 Debe indicarse su forma de manejo bajo códigos, etiquetado, su recepción (criterios de aceptación y rechazo), balance, almacenamiento, retención, resguardo y disposición final.

H.16 Análisis estadístico.

H.16.1 Incluir una descripción de los métodos estadísticos a emplearse de acuerdo al tipo de estudio y establecer los criterios de aceptación.

H.16.2 Procedimientos para reportar cualquier desviación del plan estadístico original. Cualquier desviación del plan estadístico original, debe ser descrita y justificada en el protocolo y en el informe final.

H.16.3 Descripción de los sujetos que serán incluidos en el análisis estadístico y los criterios de eliminación de voluntarios en el análisis estadístico del estudio.

H.17 Aseguramiento de calidad del proceso clínico.

H.17.1 Resumen de las actividades a realizar para asegurar la calidad de la ejecución del estudio clínico y el cumplimiento de las BPC, así como sus responsables.

H.17.2 Procedimientos para reportar cualquier desviación del protocolo autorizado, incluyendo el plan estadístico (cualquier desviación del protocolo y del plan estadístico, debe ser descrita y justificada en el informe final).

H.18 Manejo de la confidencialidad de la información del estudio.

Manejo de la confidencialidad de la información del estudio. Consideraciones de cumplimiento éticas y regulatorias y en su caso las enmiendas correspondientes.

H.19 Documentación anexa al protocolo.

H.19.1 Cartas de aprobación de los Comités correspondientes, indicando fechas y versiones de todos los documentos aprobados.

H.19.2 Monografía del investigador conteniendo la información relevante para el estudio.

H.19.3 Formas de reporte de casos. Deben incluir la descripción y las instrucciones para consignar los datos. Anexar formato y las instrucciones para su llenado.

H.19.4 Consentimiento informado. Anexar un formato para obtener el consentimiento, que esté de acuerdo con lo dispuesto en la LGS, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, las BPC y demás disposiciones jurídicas aplicables.

H.19.5 Flujograma, descripción gráfica de los procedimientos y tiempos para la realización del estudio.

H.19.6 Lista de documentos y datos que se obtendrán durante el estudio.

H.20 Referencias y bibliografía.

Completa, congruente y actualizada, así como otras fuentes de información.

APÉNDICE NORMATIVO I

FORMATOS DE PROTOCOLO PRECLÍNICO

I.1 Formatos.

I.1.1 Estudios comparativos de farmacodinamia *in vitro*.

I.1.2 Estudios comparativos de farmacodinamia *in vivo* en modelo(s) de animal(es) pertinente(s), si es que se tiene una especie relevante.

I.1.3 Estudio(s) comparativo(s) preclínico(s) de toxicidad en especie(s) pertinente(s).

I.1.4 También debe compararse la toxicocinética e inmunogenicidad animal.

I.1.5 Tolerancia local, si corresponde.

I.2 Los protocolos deben de contener como mínimo lo siguiente:

I.2.1 Información General

I.2.1.1 Página Frontal:

I.2.1.1.1 El Título del protocolo de estudio.

I.2.1.1.2 Fecha de autorización de protocolo por el Comité de ética en Investigación y Comité de Investigación.

I.2.1.1.3 Número de identificación del protocolo de estudio.

I.2.1.1.4 Nombre del medicamento biotecnológico de prueba y de referencia.

I.2.1.1.5 Nombre, dirección y firma del patrocinador del medicamento biotecnológico, las Unidades, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias involucradas.

I.2.1.1.6 Nombre, dirección y firma del patrocinador (o de su representante).

I.2.1.1.7 Nombre y firma del responsable sanitario.

I.2.1.1.8 Nombre, firma, dirección y teléfono del investigador principal.

I.2.1.1.9 Nombre y firma del coordinador del estudio clínico (cuando aplique).

I.2.1.1.10 Nombre y firma del sub investigador clínico (cuando aplique).

I.2.1.1.11 Nombre y firma del responsable de aseguramiento de calidad y monitor clínico de calidad.

I.2.1.1.12 Nombre y firma del estadístico.

I.2.1.1.13 Nombre y dirección de la institución médica u hospital que bajo convenio participe en el estudio (cuando aplique).

I.2.1.1.14 Nombre y dirección del o los laboratorios clínicos que realicen las pruebas clínicas y de gabinete (cuando aplique).

I.2.1.1.15 Tabla de contenido.

I.2.2 Antecedentes.

I.2.2.1 Debe incluir una descripción del medicamento biotecnológico de prueba y de referencia y otros datos que sean relevantes para el estudio.

I.2.2.2 Referencias en la literatura y toda información que sea relevante para el estudio.

I.2.3 Objetivo(s).

I.2.3.1 Se debe señalar una breve descripción del (los) objetivo de acuerdo al tipo de estudio.

I.2.4 Diseño experimental. La descripción del diseño del estudio debe incluir al menos:

I.2.4.1 Tipo de estudio.

I.2.4.2 Definir las variables a determinar durante el estudio: farmacocinéticas, farmacodinámicas y de toxicidad.

I.2.4.3 Descripción del tipo/diseño del estudio a conducirse y un diagrama esquemático de los procedimientos y etapas del estudio.

I.2.4.4 Descripción del racional del diseño y sustentación bibliográfica.

I.2.4.5 Descripción de las medidas a tomar para minimizar y evitar el sesgo, incluyendo: aleatorización y cegamiento.

I.2.4.6 Descripción de los productos biotecnológicos del estudio, las dosis y el régimen de dosificación en estudio.

I.2.4.7 Incluir los modelos empleados.

I.2.4.8 Incluir el tiempo de duración del estudio.

I.2.4.9 Debe realizarse una descripción acorde con las BPC, de la manera en que los medicamentos biotecnológicos se administran en los animales o en los *ensayos in vitro,* así como de códigos, etiquetado, almacenamiento (cadena de frío), retención y resguardo de muestras de producto biotecnológico, farmacodinamia o estudios de inmunogenicidad.

I.2.5 Selección de la especie.

I.2.6 Procedimientos de los modelos del estudio *(in vitro o in vivo).*

I.2.6.1 Identificación de la(s) especie o el modelo(s) a emplear.

I.2.6.2 Evaluación de la toxicidad, farmacocinética/farmacodinamia.

I.2.6.3 Especificar los parámetros de biocomparabilidad.

I.2.6.4 Métodos y tiempos de muestreo, registros y análisis de las variables de biocomparabilidad.

I.2.6.5 Debe integrarse la declaración de que el estudio puede terminarse en cualquier momento, así como la descripción de las acciones que pueden seguir a esta situación.

I.2.7 Análisis estadístico.

I.2.7.1 Incluir una descripción de los métodos estadísticos a emplearse.

I.2.7.2 Número de voluntarios que se planea incluir en el estudio; justificación y cálculo del tamaño de muestra, incluyendo la consideración de la potencia (p) del estudio.

I.2.7.3 Nivel de significancia.

I.2.7.4 Procedimientos para reportar cualquier desviación del plan estadístico original; cualquier desviación del plan estadístico original, debe ser descrita y justificada en el protocolo y en el informe final.

I.2.7.5 Descripción de los sujetos que serán incluidos en el análisis estadístico por ejemplo, todos los aleatorizados, todos los que recibieron una dosis.

I.2.8 Eventos adversos.

I.2.8.1 Se deben describir los procedimientos para detectar, evaluar y manejar los eventos adversos de cualquier tipo y severidad.

I.2.9 Documentación anexa al protocolo.

I.2.9.1 Lista de documentos y datos que se obtendrán durante el estudio.

I.2.9.2 Referencias y Bibliografía.

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

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

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

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

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

PREFACIO

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

SECRETARIA DE SALUD.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL.

Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

División Institucional de Cuadros Básicos de Insumos para la Salud.

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

Facultad de Química.

INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL.

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA DE LA TRANSFORMACION.

Sector médico.

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACEUTICAS, A.C.

ASOCIACION FARMACEUTICA MEXICANA, A.C.

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

PRODUCCION QUIMICO FARMACEUTICA, A.C.

ASOCIACION MEXICANA DE LABORATORIOS FARMACEUTICOS, A.C.

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

ASOCIACION NACIONAL DE FABRICANTES DE MEDICAMENTOS, A.C.

INDICE

0. Introducción.

1. Objetivo y campo de aplicación.

2. Referencias.

3. Definiciones.

4. Símbolos y abreviaturas.

5. Autorización de Medicamentos.

6. Modificaciones a las Condiciones del Registro (MCR).

7. Renovaciones.

8. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.

9. Bibliografía.

10. Observancia.

11. Vigencia.

0. Introducción.

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

1 Objetivo y campo de aplicación.

1.1 Objetivo.

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

1.2 Campo de aplicación.

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

2 Referencias.

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

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

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

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

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

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

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

3 Definiciones.

Para efectos de esta norma se entiende por:

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

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

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

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

3.5 Banco Celular de Trabajo, al que se prepara de alícuotas de una suspensión homogénea de células obtenidas de cultivar el Banco Celular Maestro bajo condiciones de cultivo definidas.

3.6 Banco Celular Maestro, a la alícuota de una colección celular que ha sido preparada de las células clonadas seleccionadas bajo condiciones definidas, contenida dentro de múltiples envases y almacenada bajo condiciones específicas.

3.7 Biocarga, al número y tipo de microorganismos en un sistema dado.

3.8 Biodisponibilidad, a la proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.

3.9 Bioequivalencia, a la relación entre dos equivalentes farmacéuticos cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades comparables.

3.10 Biofármaco, a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas y que reúna las condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento biotecnológico.

3.11 Bioseguridad, al conjunto de medidas y acciones orientadas a la protección del personal, comunidad y medio ambiente para el manejo de agentes que representan un riesgo a la salud.

3.12 Bioterio, al conjunto de instalaciones, muebles e inmuebles destinados al alojamiento y manutención de animales de laboratorio durante una o varias de las fases de su ciclo vital; esto es, nacimiento, desarrollo, reproducción y muerte.

3.13 Calibración, a la demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados, en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones apropiado.

3.14 Calidad, a la aptitud de un fármaco o medicamento para su uso previsto. Este término incluye atributos como la identidad, potencia y pureza.

3.15 Calificación, a la realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requerimientos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos.

3.16 Cegado, al desconocimiento de pacientes y/o investigadores de si los sujetos están recibiendo las intervenciones en investigación o las de control (o estándar) en un ensayo clínico.

3.17 Certificado de análisis, al resumen de los resultados obtenidos de las determinaciones efectuadas a muestras de productos, materias primas, materiales o cualquier otro insumo, las referencias de los métodos de análisis o de prueba utilizados y la determinación del cumplimiento a especificaciones previamente establecidas, avalado por la persona autorizada.

3.18 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, al documento emitido por la Autoridad Sanitaria de un país, posterior a una visita de verificación sanitaria realizada a un establecimiento, para confirmar su estado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación conforme al marco regulatorio sanitario aplicable.

3.19 Certificado de Libre Venta, al documento emitido por la autoridad competente de un país en el cual se avala la comercialización de un medicamento por un laboratorio farmacéutico bajo las condiciones sanitarias autorizadas.

3.20 Certificado de Producto Farmacéutico, al documento que representa el acuerdo formal entre las naciones participantes en la OMS para proporcionar información fidedigna sobre la situación de registro en el país de origen y cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación de los medicamentos que se pretenda exportar.

3.21 Comité de Bioseguridad, al encargado de determinar y normar al interior del establecimiento el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética, con base a las disposiciones jurídicas aplicables.

3.22 Comité de ética en Investigación, al responsable de evaluar y dictaminar los protocolos de investigación en seres humanos, formulando las recomendaciones de carácter ético que correspondan, así como de elaborar lineamientos y guías éticas institucionales para la investigación en salud, debiendo dar seguimiento a sus recomendaciones. Se deben sujetar a la legislación vigente y a los criterios que establezca la Comisión Nacional de Bioética.

3.23 Comité de Moléculas Nuevas, al órgano auxiliar de consulta y opinión previa a las solicitudes de registros de medicamentos y demás insumos para la salud que sean presentados ante la Secretaría y que puedan contener una molécula nueva en términos del Reglamento de Insumos para la Salud y la normatividad aplicable en la materia.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.48 Estudios de estabilidad, a las pruebas que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene.

3.49 Etiqueta, a cualquier marbete, rótulo, marca o imagen gráfica que se haya escrito, impreso, estarcido, marcado, marcado en relieve o en hueco-grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible de contener el medicamento incluyendo el envase mismo.

3.50 Expediente de fabricación de lote, al conjunto de documentos que demuestran que un lote de producto fue fabricado y controlado de acuerdo al Documento maestro.

3.51 Extracto, a las preparaciones de consistencia líquida, semisólida o sólida, obtenidas a partir de fármacos de origen vegetal que por lo general se encuentran en un estado seco.

3.52 Fabricación, a las operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de insumos hasta su liberación como producto terminado.

3.53 Fármaco, a toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica, y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna las condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

3.54 Fármaco homeopático, a la sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad biológica reportada en las materias médicas homeopáticas o en los trabajos científicos nacionales e internacionales y que se identifique, en su caso, por sus propiedades físicas o químicas, que se presente como tintura madre o en dinamización homeopática y que reúna condiciones para ser empleado como ingrediente de un medicamento homeopático.

3.55 Fecha de caducidad, a la que indica el fin del periodo de vida útil del medicamento.

3.56 Fecha de reanálisis, a la fecha límite para utilizar un fármaco o aditivo; para continuar usándolo deberá ser nuevamente muestreado y analizado con la finalidad de confirmar que continúa cumpliendo las especificaciones de calidad establecidas.

3.57 Genotoxicidad, a cualquier modificación que afecta negativamente al material genético independientemente del mecanismo por el cual se induce dicha modificación.

3.58 Grado técnico, a las especificaciones que debe cumplir un componente.

3.59 Huella cromatográfica, al perfil cromatográfico del material vegetal, de la preparación del material vegetal y del medicamento herbolario, que coincide con la sustancia de referencia.

3.60 Impurezas del fármaco, a cualquier sustancia que acompañe al fármaco y que no es la entidad química definida como el fármaco mismo.

3.61 Impurezas del medicamento, a cualquier sustancia presente en el medicamento que no es la entidad química definida como fármaco o como aditivo.

3.62 Indice de material vegetal, a la relación entre la masa de la materia vegetal seca y la masa obtenida después de la extracción.

3.63 Instalación, a las áreas, los equipos y los servicios destinados para realizar una operación o proceso específico.

3.64 Inmunogenicidad, a la capacidad de una sustancia que puede inducir una respuesta inmune.

3.65 Insumos, a todas aquellas materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento y producto que se reciben en una planta.

3.66 Justificación, al informe que contiene los datos técnicos y la evaluación de profesionales expertos que fundamentan las decisiones correspondientes.

3.67 Liberación de lote, al dictamen que indica la disposición del producto a partir de una revisión sistemática para asegurar la calidad desde todos los aspectos, particularmente los de las Buenas Prácticas de Fabricación.

3.68 Línea celular, al tipo de población celular originada por subcultivos consecutivos de una población celular que puede ser almacenada.

3.69 Llenado aséptico simulado, a la operación de llenado utilizando medio de cultivo en lugar de producto, poniéndolo en contacto con las superficies del equipo, sistemas de cierre, ambiente y operaciones del proceso para reproducir las condiciones de operación.

3.70 Lote, a la cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

3.71 Lote de producción, al lote destinado para comercialización.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4 Símbolos y abreviaturas.

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

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

5. Autorización de Medicamentos.

5.1 Generalidades.

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

5.2 Expediente de Registro.

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

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

5.2.2 Tipografía clara y legible en color negro.

5.2.3 Letra Arial entre 10 y 12 puntos.

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

5.2.5 La documentación debe ser presentada en idioma español.

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

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

5.2.8 Legajos.

5.2.8.1 Legajos de hasta 200 hojas por cada uno.

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

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

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

5.2.9 La codificación por color será la siguiente:

5.2.9.1 Molécula nueva, Verde oscuro.

5.2.9.2 Medicamento genérico, Rosa.

5.2.9.3 Medicamentos biológicos (hemoderivados/vacunas), Rojo.

5.2.9.4 Modificación técnica, Azul claro.

5.2.9.5 Modificación administrativa, Amarillo.

5.2.9.6 Prórroga, Verde claro.

5.2.9.7 Medicamento Huérfano, Naranja.

5.3 Modalidades de Expedientes.

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

5.4 Nuevos Registros/Moléculas Nuevas.

5.4.1 Módulo I. Información administrativa-legal.

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

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

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

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

5.4.1.5 Aviso de responsable sanitario.

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

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

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

5.4.1.9 Propuestas de denominación distintiva.

5.4.1.10 Información de la patente del fármaco.

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

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

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

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

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

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

5.4.1.1.4 Carta de representación.

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

5.4.2 Módulo II. Información de calidad.

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

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

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

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

5.4.2.1.4 Información de fabricación.

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

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

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

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

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

5.4.2.1.6 Estudios de estabilidad bajo condiciones especiales.

5.4.2.1.7 Control de calidad del fármaco (s).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.4.2.2 Medicamento.

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

5.4.2.2.1.1 Forma farmacéutica y consideraciones de uso del medicamento.

5.4.2.2.1.2 Proceso de fabricación.

5.4.2.2.1.3 Controles de proceso.

5.4.2.2.1.4 Sistema contenedor-cierre.

5.4.2.2.1.5 Control de cambios durante el desarrollo.

5.4.2.2.2 Fórmula cuali-cuantitativa.

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

5.4.2.2.2.2 Declarar la composición cuali-cuantitativa de mezclas utilizadas.

5.4.2.2.2.3 Expresar la composición de núcleos inertes.

5.4.2.2.3 Información de fabricación.

5.4.2.2.3.1 Diagrama de flujo del proceso de fabricación.

5.4.2.2.3.2 Controles en proceso con sus gráficos.

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

5.4.2.2.3.4 Carátulas de las órdenes de acondicionamiento.

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

5.4.2.2.5 Tipo y justificación del proceso de esterilización.

5.4.2.2.5.1 Controles del proceso de esterilización.

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

5.4.2.2.6 Protocolo de validación del proceso de fabricación.

5.4.2.2.7 Controles del medicamento.

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

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

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

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

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

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

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

5.4.2.2.15 Conclusiones de los estudios de estabilidad.

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

5.4.2.2.17 Sistema de envase.

5.4.2.2.17.1 Envase primario.

5.4.2.2.17.1.1 Descripción y capacidad del envase primario.

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

5.4.2.2.17.1.3 Pruebas y evaluación aplicables a los materiales de envase.

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

5.4.2.2.17.1.5 Pruebas microbiológicas si son aplicables.

5.4.2.2.17.1.6 Pruebas de evaluación del sistema contenedor-cierre.

5.4.2.2.17.1.7 Método analítico de las pruebas realizadas al envase primario.

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

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

5.4.2.2.17.2 Envase secundario.

5.4.2.2.17.2.1 Descripción y capacidad del envase secundario.

5.4.2.2.17.3 Dispositivos anexos.

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

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

5.4.2.2.18 Presentar la información

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

5.4.3 Módulo III. Estudios preclínicos.

5.4.3.1 Estudios farmacodinámicos.

5.4.3.2 Farmacodinamia en relación con las indicaciones propuestas.

5.4.3.3 Farmacodinamia general.

5.4.3.4 Interacciones farmacológicas.

5.4.3.5 Estudios farmacocinéticos.

5.4.3.6 Farmacocinética de dosis única.

5.4.3.7 Farmacocinética de dosis repetidas.

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

5.4.3.9 Estudios de biotransformación y excreción en animales.

5.4.3.10 Toxicología.

5.4.3.11 Toxicidad a dosis única.

5.4.3.12 Toxicidad a dosis múltiples.

5.4.3.13 Genotoxicidad y mutagenicidad.

5.4.3.14 Carcinogenicidad.

5.4.3.15 Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

5.4.3.16 Tolerancia local, si procede.

5.4.4 Módulo IV. Estudios clínicos.

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

5.4.4.1 Estudios Fase I.

5.4.4.2 Estudios Fase II.

5.4.4.3 Estudios Fase III.

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

5.4.4.5 Para combinaciones: Estudios riesgo beneficio.

5.5 Nuevos Registros/Medicamentos Genéricos.

5.5.1 Módulo I. Información administrativa-legal.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.5.1.13 Información de la patente del fármaco.

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

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

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

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

5.5.2 De fabricación extranjera.

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

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

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

5.5.3 Modalidad para Titulares extranjeros.

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

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

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

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

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

5.5.4 Módulo II. Información de calidad.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.5.4.1.6 Descripción del sistema contenedor-cierre.

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

5.5.4.1.8 Estudios de estabilidad bajo condiciones especiales.

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

5.5.4.1.10 Información emitida por el fabricante del medicamento.

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

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

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

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

5.5.4.1.14.1 Descripción de su función dentro de la formulación.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.5.5 Módulo III. Biodisponibilidad o Bioequivalencia.

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

5.6 Moléculas Nuevas/Vacunas.

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

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

5.6.3 Módulo I. Información administrativa-legal.

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

5.6.3.2 Pago de derechos.

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

5.6.3.4 Aviso de responsable sanitario.

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

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

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

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

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

5.6.3.10 Denominación distintiva.

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

5.6.3.12 Nota Informativa del Comité de Moléculas Nuevas.

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

5.6.3.13.1 Carta de representación.

5.6.3.13.2 Certificado de Libre Venta o Certificado de producto Farmacéutico.

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

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

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

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

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

5.6.3.13.8 Para realizar los análisis correspondientes del medicamento a registrar.

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

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

5.6.4 Módulo II. Información de calidad.

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

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

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

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

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

5.6.4.6 En el caso de biofármacos:

5.6.4.6.1 Control de clonación y expresión del gen.

5.6.4.6.2 Construcción genética y estructura del vector de expresión.

5.6.4.6.3 Origen e identidad del gen clonado.

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

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

5.6.4.6.6 Caracterización bioquímica del vector recombinante.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.6.4.10 Proceso de fabricación del principio activo:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.6.4.10.13 Controles de calidad realizados al principio activo.

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

5.6.4.10.14 Especificaciones de calidad.

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

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

5.6.4.10.17 Estabilidad del principio activo:

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

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

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

5.6.4.11 Aditivos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.6.4.12 Producto terminado:

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

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

5.6.4.12.3 Fórmula cuali-cuantitativa.

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

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

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

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

5.6.4.12.8 Aseguramiento del proceso de esterilización.

5.6.4.12.9 Tipo y justificación del proceso de esterilización

5.6.4.12.10 Controles del proceso de esterilización.

5.6.4.12.11 Informe de la validación del proceso de esterilización.

5.6.4.12.12 Información de la seguridad viral del producto cuando proceda.

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

5.6.4.12.14 Estándares y materiales de referencia. Certificados de análisis.

5.6.4.12.15 Caracterización y determinación de Impurezas.

5.6.4.12.16 Especificaciones y su justificación.

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

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

5.6.4.12.19 Sistema contenedor-cierre:

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

5.6.4.12.21 Prueba de hermeticidad.

5.6.4.12.22 Estabilidad el Producto Terminado.

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

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

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

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

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

5.6.4.12.27.1 Diluyente (cuando aplique).

5.6.4.12.27.2 Descripción y composición del diluyente.

5.6.4.12.27.3 Fórmula cualicuantitativa.

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

5.6.4.12.27.5 Fabricante del diluyente

5.6.4.12.27.6 Razón social y domicilio del establecimiento fabricante.

5.6.4.12.27.7 Copia de la carátula de la orden de fabricación.

5.6.4.12.27.8 Certificado de análisis del fabricante.

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

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

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

5.6.4.12.27.12 Estudios de estabilidad (cuando aplique).

5.6.4.13 Vacunas combinadas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.7 Hemoderivados.

5.7.1. Módulo I. Información administrativa-legal.

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

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

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

5.7.1.4 Contar con licencia para fabricar producto biológicos hemoderivados.

5.7.1.5 Aviso de responsable sanitario.

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

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

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

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

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

5.7.1.11 Propuestas de denominación distintiva.

5.7.1.12 Información de la patente del fármaco.

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

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

5.7.1.14 Licencia sanitaria del acondicionador (cuando aplique).

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

5.7.2 Hemoderivados de fabricación extranjera, además de lo anterior:

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

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

5.7.2.3 Carta de representación.

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

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

5.7.3.2 Documento que acredite al representante legal en México.

5.7.3.3 Unidad de Farmacovigilancia reconocida por el CNFV.

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

5.7.4 Módulo II. Información de calidad.

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

5.7.4.2 Materiales de partida.

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

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

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

5.7.4.3.1.1 Información epidemiológica sobre infecciones transmisibles por la sangre.

5.7.4.3.1.2 Criterios de inclusión y exclusión de los donantes.

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

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

5.7.4.3.1.5 Calidad y Seguridad del plasma.

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

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

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

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

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

5.7.4.3.1.11 Validación de:

5.7.4.3.1.11.1 Informe de validación de las condiciones de congelamiento.

5.7.4.3.1.11.2 Informe de validación de las pruebas de donaciones.

5.7.4.3.1.12 Pruebas de marcadores virales del pool de plasma.

5.7.4.3.1.13 Análisis de ácidos nucleicos (NAT).

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

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

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

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

5.7.4.3.1.18 Describir las condiciones de transporte del plasma.

5.7.4.3.1.19 Caracterización del pool de plasma.

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

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

5.7.4.4 Fármaco.

5.7.4.4.1 Información general. Denominación genérica o DCI.

5.7.4.4.2 Descripción del origen.

5.7.4.4.3 Fabricación.

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

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

5.7.4.4.6 Protocolo e informe de validación del proceso de fabricación.

5.7.4.4.7 Control de calidad.

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

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

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

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

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

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

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

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

5.7.4.5.5 Medicamento Hemoderivado.

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

5.7.4.5.5.1.1 Forma farmacéutica y consideraciones de uso del medicamento.

5.7.4.5.5.1.2 Proceso de fabricación.

5.7.4.5.5.1.3 Controles de proceso.

5.7.4.5.5.1.4 Sistema contenedor-cierre.

5.7.4.5.5.1.5 Control de cambios durante el desarrollo.

5.7.4.5.5.1.6 Fórmula cuali-cuantitativa.

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

5.7.4.5.5.1.8 Declarar la composición cuali-cuantitativa de mezclas utilizadas.

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

5.7.4.5.5.3 Diagrama de flujo del proceso de fabricación.

5.7.4.5.5.4 Controles en proceso con sus gráficos.

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

5.7.4.5.5.6 Carátulas de las órdenes de acondicionamiento.

5.7.4.5.5.7 Aseguramiento del proceso de esterilización.

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

5.7.4.5.5.9 Tipo y justificación del proceso de esterilización.

5.7.4.5.5.10 Controles del proceso de esterilización.

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

5.7.4.5.5.12 Protocolo de validación del proceso de fabricación.

5.7.4.5.5.13 Demostrar consistencia de lotes.

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

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

5.7.4.5.5.15.1 Rendimiento en las diferentes etapas.

5.7.4.5.5.15.2 Eliminación de contaminantes.

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

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

5.7.4.5.5.16 Control de calidad.

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

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

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

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

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

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

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

5.7.4.5.5.24 Resultados tabulados de condiciones especiales.

5.7.5 Módulo III. Estudios preclínicos.

5.7.5.1 Estudios farmacodinámicos.

5.7.5.2 Farmacodinamia en relación con las indicaciones propuestas.

5.7.5.3 Farmacodinamia general.

5.7.5.4 Interacciones farmacológicas.

5.7.5.5 Estudios farmacocinéticos.

5.7.5.6 Farmacocinética de dosis única.

5.7.5.7 Farmacocinética de dosis repetidas.

5.7.5.8 Toxicología.

5.7.5.9 Toxicidad a dosis única.

5.7.5.10 Toxicidad a dosis múltiples.

5.7.5.11 Genotoxicidad y mutagenicidad.

5.7.5.12 Carcinogenicidad.

5.7.5.13 Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

5.7.5.14 Tolerancia local, si procede.

5.7.6 Módulo IV. Estudios clínicos.

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

5.7.6.2 Estudios Fase I.

5.7.6.3 Estudios Fase II.

5.7.6.4 Estudios Fase III.

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

5.7.6.6 Para combinaciones: Estudios riesgo beneficio.

5.8 Medicamentos huérfanos.

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

5.8.1.1 Módulo I. Información administrativa-legal.

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

5.8.1.1.2 Fabricante nacional (si aplica):

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

5.8.1.1.2.2 Aviso de responsable sanitario.

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

5.8.1.1.3 Fabricación extranjera**:**

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

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

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

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

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

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

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

5.8.1.1.3.8 Marbetes de acuerdo a la Norma mexicana correspondiente vigente.

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

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

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

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

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

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

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

5.8.1.1.3.16 Propuestas de denominación distintiva: Para los medicamentos huérfanos se aceptará la Denominación Distintiva del país de origen siempre y cuando cumpla con lo establecido en el artículo 23 del Reglamento de Insumos para la Salud, así como los artículos 225 y 212 de la Ley General de Salud. En caso que la Denominación Distintiva no cumpla con los artículos antes señalados, deberán proponer una nueva Denominación Distintiva para ser sometida a su evaluación.

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

5.8.1.2 Módulo II. Información de calidad.

5.8.1.2.1 Fármaco.

5.8.1.2.1.1 Farmoquímicos o Síntesis química.

5.8.1.2.1.2 Información de fabricación.

5.8.1.2.1.2.1 Nombre y sitio de fabricación.

5.8.1.2.1.2.2 Ruta de síntesis y diagrama de flujo.

5.8.1.2.1.3 Información General.

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

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

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

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

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

5.8.1.2.1.4 Controles del fármaco.

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

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

5.8.1.2.1.4.3 Certificado analítico del fármaco de uno a tres lotes.

5.8.1.2.1.5 Estabilidad.

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

5.8.1.2.2 Biofármacos.

5.8.1.2.2.1 Información de fabricación.

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

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

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

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

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

5.8.1.2.2.2 Información General.

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

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

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

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

5.8.1.2.2.3 Controles del biofármaco

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

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

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

5.8.1.2.2.4 Estabilidad.

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

5.8.1.2.3 Aditivos.

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

5.8.1.2.3.2 Producto terminado.

5.8.1.2.3.3 Descripción del producto.

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

5.8.1.2.3.4 Fabricación.

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

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

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

5.8.1.2.3.4.4 Ordenes de fabricación de uno a tres lotes.

5.8.1.2.3.5 Control de Producto Terminado.

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

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

5.8.1.2.3.5.3 Certificado analítico del medicamento de uno a tres lotes.

5.8.1.2.3.6 Estabilidad de Producto Terminado.

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

5.8.1.2.3.7 Sistema contenedor – cierre.

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

5.8.1.2.3.7.2 Descripción y capacidad del envase secundarios.

5.8.1.2.3.7.3 Información y/o registro del dispositivo anexo.

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

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

5.8.1.2.4 Para el caso de medicamentos hemoderivados huérfanos.

5.8.1.2.4.1 Demostrar la seguridad y calidad.

5.8.1.2.4.1.1 Materiales de partida.

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

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

5.8.1.2.4.1.2 Proceso de fabricación.

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

5.8.1.2.4.1.2.2 Controles del fraccionamiento.

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

5.8.1.2.4.1.2.4 Especificaciones y certificado de análisis.

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

5.8.1.3 Módulo III. Información que avala al medicamento como huérfano.

5.8.1.3.1 Reconocimiento de medicamento como huérfano.

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

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

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

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

5.8.1.4 Módulo IV. Estudios preclínicos.

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

5.8.1.4.2 Estudios preclínicos.

5.8.1.4.2.1 Resumen de estudios farmacodinámicos: Mecanismos de acción.

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

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

5.8.1.5 Módulo V. Estudios clínicos.

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

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

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

5.8.1.5.4 Estudios clínicos.

5.8.1.5.4.1 Resumen del estudio clínico Fase I.

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

5.8.1.5.4.2 Resumen del estudio clínico Fase II.

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

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

5.8.1.5.4.3 Resumen del estudio clínico Fase III.

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

5.8.1.5.4.4 Farmacovigilancia.

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

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

5.8.1.6 Renovación de Reconocimiento de Medicamentos Huérfanos.

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

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

5.8.1.6.1.2 Carta solicitando la renovación del reconocimiento de producto huérfano.

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

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

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

5.8.1.6.1.6 Copia simple del reporte semestral ante el CNFV.

5.9 Medicamentos herbolarios.

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

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

5.9.3 Módulo I Información administrativa-legal.

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

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

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

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

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

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

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

5.9.3.8 Propuestas de denominación distintiva.

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

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

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

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

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

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

5.9.4 Módulo II Información de calidad

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.9.4.3 Medicamento.

5.9.4.3.1 Información de fabricación.

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

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

5.9.4.3.1.3 Carátulas de las órdenes de Acondicionamiento.

5.9.4.3.1.4 Controles del medicamento.

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

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

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

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

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

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

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

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

5.9.4.3.1.13 Conclusiones de los estudios de estabilidad.

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

5.9.4.3.2 Sistema de envase.

5.9.4.3.2.1 Envase primario.

5.9.4.3.2.1.1 Descripción y capacidad del envase primario.

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

5.9.4.3.2.2 Pruebas y evaluación aplicables a los materiales de envase.

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

5.9.4.3.2.2.2 Pruebas microbiológicas si son aplicables.

5.9.4.3.2.2.3 Pruebas de evaluación del sistema contenedor-cierre.

5.9.4.3.2.2.4 Método analítico de las pruebas realizadas al envase primario.

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

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

5.9.4.3.2.2 Envase secundario.

5.9.4.3.2.2.1 Descripción y capacidad del envase secundario.

5.9.5 Módulo III Información bibliográfica.

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

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

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

5.9.5.2.2 Forma física.

5.9.5.2.3 Parte de la planta que se esté utilizando.

5.9.5.2.4 Forma farmacéutica.

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

5.9.5.2.6 Grupo de edades a quien se encuentra dirigido.

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

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

5.9.6 Módulo IV. Estudios preclínicos.

5.9.6.1 Estudios farmacodinámicos.

5.9.6.2 Farmacodinamia en relación con las indicaciones propuestas.

5.9.6.3 Farmacodinamia general.

5.9.6.4 Interacciones farmacológicas.

5.9.6.5 Estudios farmacocinéticos.

5.9.6.6 Farmacocinética de dosis única.

5.9.6.7 Farmacocinética de dosis repetidas.

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

5.9.6.9 Estudios de biotransformación y excreción en animales normales.

5.9.6.10 Toxicología.

5.9.6.11 Toxicidad a dosis única.

5.9.6.12 Toxicidad a dosis múltiples.

5.9.6.13 Genotoxicidad y mutagenicidad.

5.9.6.14 Carcinogenicidad.

5.9.6.15 Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

5.9.6.16 Tolerancia local, si procede.

5.9.7 Módulo V. Estudios clínicos.

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

5.9.7.2 Estudios Fase I.

5.9.7.3 Estudios Fase II.

5.9.7.4 Estudios Fase III.

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

5.9.7.6 Para combinaciones: Estudios riesgo beneficio.

5.10 Medicamentos homeopáticos.

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

5.10.2 Módulo I Información administrativa-legal

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

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

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

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

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

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

5.10.2.7 Propuestas de denominación distintiva.

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

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

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

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

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

5.10.3 Módulo II Información de calidad.

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

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

5.10.3.1.2 Especificaciones y descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación de la calidad de la Tintura madre, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FHEUM. Cuando en la FHEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación.

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

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

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

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

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

5.10.3.3 Medicamento.

5.10.3.4 Información de fabricación.

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

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

5.10.3.6 Carátulas de las órdenes de Acondicionamiento.

5.10.3.7 Controles del medicamento.

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

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

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

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

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

5.10.3.13 Conclusiones de los estudios de estabilidad.

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

5.10.3.15 Sistema de envase.

5.10.3.15.1 Envase primario.

5.10.3.15.1.1 Descripción y capacidad del envase primario.

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

5.10.3.15.1.3 Pruebas y evaluación aplicables a los materiales de envase.

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

5.10.3.15.1.5 Pruebas microbiológicas si son aplicables.

5.10.3.15.1.6 Pruebas de evaluación del sistema contenedor-cierre.

5.10.3.15.1.7 Método analítico de las pruebas realizadas al envase primario.

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

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

5.10.3.15.2 Envase secundario.

5.10.3.15.2.1 Descripción y capacidad del envase secundario.

5.10.4 Módulo III Información bibliográfica.

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

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

5.10.5 Módulo IV. Estudios preclínicos.

5.10.5.1 Estudios farmacodinámicos.

5.10.5.2 Farmacodinamia en relación con las indicaciones propuestas.

5.10.5.3 Farmacodinamia general.

5.10.5.4 Interacciones farmacológicas.

5.10.5.5 Estudios farmacocinéticos.

5.10.5.6 Farmacocinética de dosis única.

5.10.5.7 Farmacocinética de dosis repetidas.

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

5.10.5.9 Estudios de biotransformación y excreción en animales normales.

5.10.5.10 Toxicología.

5.10.5.10.1 Toxicidad a dosis única.

5.10.5.10.2 Toxicidad a dosis múltiples.

5.10.5.10.3 Genotoxicidad y mutagenicidad.

5.10.5.10.4 Carcinogenicidad.

5.10.5.10.5 Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

5.10.5.10.6 Tolerancia local, si procede.

5.10.6 Módulo V. Estudios clínicos.

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

5.10.6.2 Estudios Fase I.

5.10.6.3 Estudios Fase II.

5.10.6.4 Estudios Fase III.

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

5.10.6.6 Para combinaciones: Estudios riesgo beneficio.

5.11 Medicamentos vitamínicos.

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

5.11.2 Módulo I Información administrativa-legal.

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

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

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

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

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

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

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

5.11.2.8 Propuestas de denominación distintiva.

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

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

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

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

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

5.11.3 Módulo II Información de calidad

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

5.11.3.1.1 Control de calidad del fármaco(s).

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

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

recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación. La utilización de los métodos farmacopeicos debe de demostrarse que existe un desempeño adecuado.

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

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

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

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

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

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

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

5.11.3.3 Medicamento.

5.11.3.3.1 Información de fabricación.

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

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

5.11.3.3.4 Carátulas de las órdenes de Acondicionamiento.

5.11.3.3.5 Controles del medicamento.

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

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

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

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

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

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

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

5.11.3.3.13 Conclusiones de los estudios de estabilidad.

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

5.11.3.3.15 Sistema de envase.

5.11.3.3.15.1 Envase primario.

5.11.3.3.15.1.1 Descripción y capacidad del envase primario.

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

5.11.3.3.15.1.3 Pruebas y evaluación aplicables a los materiales de envase.

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

5.11.3.3.15.1.5 Pruebas microbiológicas si son aplicables.

5.11.3.3.15.1.6 Pruebas de evaluación del sistema contenedor-cierre.

5.11.3.3.15.1.7 Método analítico de las pruebas realizadas al envase primario.

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

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

5.11.3.3.15.2 Envase secundario.

5.11.3.3.15.2.1 Descripción y capacidad del envase secundario.

5.11.4 Módulo III Información bibliográfica.

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

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

5.11.4.2.1 Forma farmacéutica.

5.11.4.2.2 Indicación terapéutica a la cual se pretende dirigir el producto

5.11.4.2.3 Grupo de edades a quien se encuentra dirigido.

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

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

5.11.5 Módulo IV. Estudios preclínicos.

5.11.5.1 Estudios farmacodinámicos.

5.11.5.2 Farmacodinamia en relación con las indicaciones propuestas.

5.11.5.3 Farmacodinamia general.

5.11.5.4 Interacciones farmacológicas.

5.11.5.5 Estudios farmacocinéticos.

5.11.5.6 Farmacocinética de dosis única.

5.11.5.7 Farmacocinética de dosis repetidas.

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

5.11.5.9 Estudios de biotransformación y excreción en animales normales.

5.11.5.10 Toxicología.

5.11.5.10.1 Toxicidad a dosis única.

5.11.5.10.2 Toxicidad a dosis múltiples.

5.11.5.10.3 Genotoxicidad y mutagenicidad.

5.11.5.10.4 Carcinogenicidad.

5.11.5.10.5 Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

5.11.5.11 Tolerancia local, si procede.

5.11.6 Módulo V. Estudios clínicos.

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

5.11.6.2 Estudios Fase I.

5.11.6.3 Estudios Fase II.

5.11.6.4 Estudios Fase III.

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

5.11.6.6 Para combinaciones: Estudios riesgo beneficio.

5.12 Otros medicamentos alopáticos.

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

5.12.2 Medicamentos biotecnológicos.

5.12.2.1 Requisitos documentales.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.12.2.1.4 Medicamentos biotecnológicos innovadores.

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

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

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

5.12.2.1.4.1.3 Condiciones de uso.

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

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

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

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

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

5.12.2.2.1 Generalidades del biofármaco.

5.12.2.2.2 Objetivos y justificación.

5.12.2.2.3 Farmacodinamia.

5.12.2.2.4 Farmacodinamia en relación con las indicaciones propuestas.

5.12.2.2.5 Interacciones farmacológicas.

5.12.2.2.6 Farmacocinética.

5.12.2.2.7 Farmacocinética de dosis única.

5.12.2.2.8 Farmacocinética de dosis repetidas.

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

5.12.2.2.10 Estudios de biotransformación y excreción en animales normales.

5.12.2.2.11 Otros estudios, si procede.

5.12.2.2.12 Toxicología y seguridad.

5.12.2.2.12.1 Toxicidad a dosis única.

5.12.2.2.12.2 Toxicidad a dosis múltiples.

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

5.12.2.2.12.4 Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

5.12.2.2.12.5 Tolerancia local, si procede.

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

5.12.3 Referencias bibliográficas.

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

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

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

5.12.4.3 Generalidades del medicamento biotecnológico, que incluya al menos:

5.12.4.4 Caracterización y diagrama de flujo del proceso de fabricación.

5.12.4.5 Objetivos, metodología y justificación.

5.12.4.6 Farmacocinética.

5.12.4.7 Estudios farmacodinámicos.

5.12.4.8 Estudios de eficacia y seguridad. Inmunogenicidad y sensibilidad.

5.12.4.9 Interacciones farmacológicas y medicamentosas, clínicamente relevantes.

5.12.4.10 Análisis estadístico de los datos obtenidos de los estudios.

5.12.4.11 Otros estudios que determine la Secretaría.

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

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

5.12.4.14 Referencias bibliográficas o evidencia documental científica.

5.12.5 Materias primas.

5.12.5.1 Biofármaco. Incluir la siguiente información:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.12.5.1.1.7 Controles del biofármaco.

5.12.5.1.1.8 Especificaciones y monografía.

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

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

5.12.5.1.1.11 Descripción y especificaciones del sistema contenedor-cierre.

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

5.12.5.2 Aditivos. Incluir la siguiente información:

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

5.12.5.2.2 Monografía y especificaciones.

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

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

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

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

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

5.12.5.2.5.3 Protocolo de validación del proceso de fabricación.

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

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

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

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

5.12.5.2.9.1 Perfiles de pureza.

5.12.5.2.9.2 Tipos y concentraciones de proteínas.

5.12.5.2.9.3 Actividad biológica.

5.12.5.2.9.4 Biocarga.

5.12.5.2.9.5 Niveles de endotoxinas y/o pirógenos.

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

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

5.12.5.2.10.1 Especificaciones del envase primario y secundario.

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

5.12.5.2.10.3 Pruebas de calidad realizadas para envases primarios, incluyendo:

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

5.12.5.2.10.5 Pruebas microbiológicas, si son aplicables.

5.12.5.2.10.6 Pruebas de evaluación del sistema contenedor-cierre.

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

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

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

5.12.6.1 Monografía del medicamento que incluya la DCI.

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

5.12.6.3 Métodos analíticos, incluyendo:

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

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

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

5.12.6.3.4 Certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento.

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

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

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

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

5.12.6.3.6.3 Certificado de análisis realizado por el fabricante.

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

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

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

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

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

5.12.7 Medicamentos biotecnológicos biocomparables.

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

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

5.12.7.1.2 Resumen del Proceso de fabricación del medicamento de prueba.

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

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

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

5.12.7.2 Condiciones de uso.

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

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

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

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

5.12.7.4.1 La DCI.

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

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

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

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

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

5.12.7.4.6.1 Nombre y domicilio del representante legal en territorio nacional.

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

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

5.12.7.4.7 Las siglas M.B.B.

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

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

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

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

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

5.12.7.7 Referencias bibliográficas o evidencia documental científica.

6. Modificaciones a las Condiciones del Registro (MCR).

6.1 Modificaciones administrativas.

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

6.1.1.1 Comprobante de trámite.

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

6.1.1.3 Copia simple del pago de derechos.

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

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

6.1.1.6 Licencia sanitaria del titular y fabricante del medicamento.

6.1.1.7 Copia simple de los últimos marbetes autorizados.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.1.1.13 Para Modificación del Envase Secundario:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.2 Modificaciones a las condiciones de registro (Técnicas).

6.2.1 Para todas las modificaciones:

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

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

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

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

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

6.3.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

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

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

6.3.4 Justificación bibliográfica que avale el cambio solicitado.

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

6.3.6 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.4 Modificación al contenido de envases.

6.4.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

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

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

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

6.4.5 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

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

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

6.5.2 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

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

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

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

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

6.5.7 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.5.8 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.5.9 Perfil de disolución o Bioequivalencia (Sí aplica).

Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
- Eliminación parcial o total de un componente que afecta el color o sabor del medicamento. - Cambio del ingrediente de la tinta para impresión sobre el medicamento por otro ingrediente aprobado. - Cambio de aditivos, expresado en porcentaje (m/m) de la formulación total, menor o igual que los siguientes rangos: Aditivo % Aditivo (m/m) del peso total de la F.F. Diluyente ± 5 Desintegrante -Almidón ± 3 -Otro ± 1 Aglutinante ± 0.5 Lubricante -Estearato de Mg o Ca ± 0.25 -Otro ± 1 Deslizante -Talco ± 1 -Otro ± 0.1 Recubrimiento ± 1 El efecto total del cambio de todos los aditivos no debe de ser más de un total de 5%.	- Cambio en el grado técnico de un aditivo. - Cambio de aditivos, expresado en porcentaje (m/m) de la formulación total, menor o igual que los siguientes rangos: Aditivo % Aditivo (m/m) del peso total de la F.F. Diluyente ± 10 Desintegrante -Almidón ± 6 -Otro ± 2 Aglutinante ± 1 Lubricante -Estearato de Mg o Ca ± 0.5 -Otro ± 2 Deslizante -Talco ± 2 -Otro ± 0.2 Recubrimiento ± 2 El efecto total del cambio de todos los aditivos no debe de ser más de un total de 10%.	- Cualquier cambio cualitativo o cuantitativo en los aditivos que estén fuera de los niveles 1 y 2.

6.6 Modificación por cambio de envase primario.

6.6.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

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

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

6.6.4 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

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

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

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

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

6.6.9 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

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

6.6.11 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

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

6.7 Modificación al plazo de caducidad.

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

6.7.2 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

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

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

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

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

6.7.7 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.7.8 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.8 Modificación por cambio de indicación terapéutica.

6.8.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.8.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.8.3 Información científica o resultados finales de la investigación que demuestren la seguridad y eficacia terapéutica.

6.8.4 Nota informativa emitida por el Comité de Moléculas nuevas.

6.8.5 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.8.6 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.9 Cambio en los procesos de fabricación que impacten en las especificaciones y/o calidad del producto terminado.

6.9.1 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero.

6.9.2 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.9.3 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.9.4 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.9.5 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.9.6 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.9.7 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.9.8 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.9.9 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

Nivel 1	**Nivel 2**	**Nivel 3**
- Cambio en el tamaño de lote de hasta 10 veces el tamaño del lote piloto o del lote utilizado para estudios clínicos. - Cambio de un equipo a otro equivalente. - Cambios en los parámetros del proceso tales como tiempo de mezclado, velocidad de operación dentro de los rangos establecidos en la validación contenidos en el expediente de registro.	- Cambio en el tamaño de lote de más de 10 veces el tamaño del lote piloto o del lote utilizado para estudios clínicos. - Cambio a un equipo de diferente diseño y/o diferente principio de operación. - Cambios en los parámetros del proceso tales como tiempo de mezclado, velocidad de operación fuera de los rangos establecidos en la validación contenidos en el expediente de registro.	- Cambios en el tipo de proceso, tal como de granulación húmeda a compresión directa de un polvo seco.

6.10 Cambio del sitio de fabricación del medicamento de extranjera a nacional.

6.10.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.10.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.10.3 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente.

6.10.4 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.10.5 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.10.6 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.10.7 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.10.8 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.10.9 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.10.10 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.10.11 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.10.12 Licencia Sanitaria con la línea de fabricación autorizada.

6.10.13 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.10.14 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.11 Cambio del sitio de fabricación del medicamento de nacional a extranjera.

6.11.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.11.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.11.3 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero.

6.11.4 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.11.5 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.11.6 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.11.7 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.11.8 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.11.9 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.11.10 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.11.11 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.11.12 Carta de representación.

6.11.13 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.11.14 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.11.15 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico del país de origen emitido por la autoridad sanitaria competente.

6.12 Cambio del sitio de fabricación del medicamento de nacional a nacional o Inclusión de fabricante alterno nacional.

6.12.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.12.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.12.3 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente.

6.12.4 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.12.5 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.12.6 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.12.7 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.12.8 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.12.9 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.12.10 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.12.11 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.12.12 Licencia Sanitaria con la línea de fabricación autorizada.

6.12.13 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.12.14 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.12.15 Contrato de maquila (Si aplica).

6.13 Cambio del sitio de fabricación del medicamento de extranjero a extranjero o Inclusión del fabricante alterno extranjero.

6.13.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.13.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.13.3 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero.

6.13.4 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.13.5 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.13.6 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.13.7 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.13.8 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.13.9 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.13.10 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.13.11 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.13.12 Carta de representación.

6.13.13 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.13.14 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.13.15 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico del país de origen emitido por la autoridad sanitaria competente.

6.14 Cambio o inclusión del fabricante del fármaco (Véase Anexo A).

6.14.1 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente.

6.14.2 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.14.3 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.14.4 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.14.5 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.14.6 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.14.7 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.14.8 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.14.9 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.14.10 Licencia Sanitaria con la línea de fabricación autorizada (Si es de fabricación Nacional).

6.14.11 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

Nivel 1	**Nivel 2**	**Nivel 3**
- Cambio del sitio de fabricación, dentro del establecimiento previamente autorizado, donde se utilizan los mismos equipos, procedimientos normalizados de operación, condiciones ambientales y controles. Estos cambios son aquellos con poca probabilidad de tener un impacto detectable en la calidad y el desempeño de la formulación.	- Cambio del sitio de fabricación o adición de fabricante alterno del fármaco. Con cambios leves o moderados en donde las especificaciones y datos de los parámetros de calidad son esencialmente los mismos a los previamente autorizados.	- Cambio del sitio de fabricación o adición de un fabricante alterno. Estos cambios son aquellos con probabilidad de tener un impacto significativo en la calidad y la farmacocinética, cuando aplique. Este cambio, del establecimiento fabricante solicitado, pueden incluir: cambio(s), por ejemplo, proceso de fabricación, procedimientos normalizados de operación, equipo, condiciones ambientales y controles, entre otros que modifique(n) las especificaciones o los parámetros de calidad.

6.15 Cambio o inclusión del sitio de acondicionado (Sin cambio en el material de envase primario previamente autorizado).

6.15.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.15.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.15.3 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.15.4 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.15.5 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.15.6 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.16 Cambio o inclusión del sitio de distribución del medicamento.

6.16.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.16.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.16.3 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.16.4 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.16.5 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.16.6 Aviso de funcionamiento como distribuidor de medicamentos o Licencia Sanitaria (Sólo para psicotrópicos y productos biológicos (Vacunas y Hemoderivados).

6.17 Modificación por cambio de cepa (Específico de las vacunas de influenza estacional de acuerdo a la recomendación de OMS).

6.17.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.17.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.17.3 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.17.4 Copia de los marbetes e IPP's previamente autorizados.

6.17.5 Documento que emite la OMS/EMA con las cepas recomendadas para la temporada.

6.18 Modificación por inclusión de COMBOS.

6.18.1 Escrito en el que se indique que la solicitud de modificación a las condiciones de registro se solicita con base a la inclusión de combos o combinaciones de medicamentos bajo un esquema terapéutico de dosificación.

6.18.2 Copia simple y legible del último oficio de registro.

6.18.3 Marbetes e IPP's (Información Para Prescribir) previamente autorizados, incluyendo en caso de tener los correspondientes al combo.

6.18.4 Proyectos de marbete del combo para su autorización.

6.18.5 Proyectos de IPP´s del combo para su autorización.

6.18.6 Propuesta de Denominación Distintiva para el combo.

6.18.7 Justificación técnica y científica o la información médica que justifique el esquema terapéutico de dosificación combinada, así como la farmacocinética y farmacodinamia.

6.18.8 "Información Clínica que justifique el esquema terapéutico para sus presentaciones solicitadas (tabletas, cápsulas, ampolletas, etc.); la información enviada deben ser de revistas científicas, artículos indexados y/o de medicina basada en evidencia de acuerdo a lo establecido en los artículos 167 inciso c y 153 del RIS".

6.18.9 "Información Clínica que justifique la Indicación terapéutica, dosificación, concentraciones, contraindicaciones, asociación de fármacos (dos, tres o más), interacciones medicamentosas, grupos de edad y/o poblaciones específicas, enfermedades concomitantes, entre otros (lo que aplique dependiendo de lo solicitado en el registro o modificación); la información enviada deben ser de revistas científicas, artículos indexados y/o de medicina basada en evidencia de acuerdo a lo establecido en los artículos 167 inciso c y 153 del RIS".

6.18.10 "La información debe incluir cada uno de los medicamentos contenidos en el combo y la asociación de los mismos en la terapéutica".

6.18.11 En caso de no contar con evidencia científica de la existencia de la combinación para el esquema terapéutico, indicación terapéutica, dosificación, concentraciones, contraindicaciones, asociación de fármacos (dos, tres o más), interacciones medicamentosas, grupos de edad y/o poblaciones específicas, enfermedades concomitantes, entre otros; debe solicitar la evaluación de la combinación ante el Comité de Moléculas Nuevas.

6.18.12 El solicitante debe demostrar que la combinación que propone no infringe la propiedad intelectual de la combinación en dosis fija que exista, presentando la información documental que soporte la no invasión de la patente, por el IMPI.

6.18.13 Procedimiento y orden de acondicionado de producto terminado (envase primario y secundario) del combo.

6.18.14 Especificaciones y métodos de análisis del envase primario de los medicamentos o combo.

6.18.15 Control de proceso de acondicionado y liberación de producto terminado (combo), certificados de análisis, y métodos de análisis para producto terminado y las validaciones de métodos correspondientes.

6.18.16 En caso de que los medicamentos que integran el combo o la combinación no sean fabricados en las mismas instalaciones pero pertenecen al mismo titular de registro, deben indicar el sitio en que se realizará el acondicionado de los mismos (envase primario y/o secundario).

6.18.17 Para formas farmacéuticas sólidas orales, en caso de que la presentación del medicamento a combinar esté integrada en dosis unitarias o múltiples pero ambos medicamentos estén en el mismo envase primario, deberá presentar el protocolo e informe de resultados de los estudios de estabilidad, a fin de corroborar con los resultados de estabilidad que no existe interacción entre los diferentes medicamentos, ajustándose a lo requerido en la NOM-073-SSA1-2005 (Véase numeral 2.3).

6.18.18 Para medicamentos que deseen integrar en combo o en combinación de medicamentos y los cuales no son del mismo titular de registro deben presentar además de lo antes señalado, lo siguiente:

6.18.19 Contrato de comercialización notariado y carta de autorización para la comercialización, en el que se indiquen las obligaciones y responsabilidades de cada uno de los titulares que integran el combo, y/o,

6.18.20 Contrato de maquila notariado, en el que se indiquen las obligaciones y responsabilidades de cada uno de los titulares que integran el combo.

6.18.21 Solicitud de modificación a las condiciones de registro del titular que sólo proporcionará su producto para comercialización, con el fin de indicar que dicho registro está integrado en un combo (rubro de presentación).

6.18.22 Para medicamentos que deseen integrar en combo o en combinación de medicamentos deben contar con oficio de registro sanitario autorizado por la COFEPRIS.

6.19 Inclusión de nuevas concentraciones, mismo fármaco, forma farmacéutica, fracción, consideración de uso, vía de administración e indicación terapéutica.

6.19.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.19.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir

6.19.3 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero.

6.19.4 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.19.5 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.19.6 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.19.7 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.19.8 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.19.9 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.19.10 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.19.11 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.19.12 Licencia Sanitaria (Si es de fabricación nacional)

6.19.13 Carta de representación (Si aplica).

6.19.14 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.19.15 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.19.16 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico del país de origen emitido por la autoridad sanitaria competente.

6.20 Cambio o inclusión del fabricante del diluyente.

6.20.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.20.2 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente.

6.20.3 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.20.4 Método de análisis y especificaciones de los aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.20.5 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del diluyente.

6.20.6 Certificado de análisis de aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del diluyente y por el fabricante del insumo.

6.20.7 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.20.8 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.20.9 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.20.10 Licencia Sanitaria con la línea de fabricación autorizada (Si es de fabricación nacional).

6.20.11 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.20.12 Copia de los últimos marbetes autorizados.

6.20.13 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente al producto reconstituido.

6.21 Consideraciones específicas:

6.21.1 Para medicamentos herbolarios, homeopáticos y vitamínicos, no se requiere Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del Fabricante del insumo. Presentar certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo. Adjuntando una carta emitida por el fabricante del insumo indicando la razón social y domicilio del establecimiento.

6.21.2 Para medicamentos alopáticos cuyo principio activo este considerado farmacopeicamente como aditivo debe presentar certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo. Adjuntando una carta emitida por el fabricante del insumo indicando la razón social y domicilio del establecimiento.

6.21.3 Para medicamentos alopáticos cuyo principio activo esté considerado como plaguicida debe presentar certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento y por el fabricante del plaguicida. Adjuntando una carta emitida por el fabricante del plaguicida indicando la razón social y domicilio del establecimiento.

6.21.4 Para medicamentos biológicos y/o biotecnológicos que así lo requieran deben presentar la validación de la cadena de red fría.

6.21.5 Para medicamentos huérfanos debe de anexar las artes y/o dibujos de impresión e inserto del país de origen.

6.21.6 Para medicamento huérfanos quedan exentos de la confirmación del plazo de caducidad de muestras analizadas y conservadas en México.

6.21.7 Para medicamentos huérfanos se aceptan Certificados de Buenas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o de la Autoridad competente del país de origen o de las Agencias reconocidas por COFEPRIS.

6.21.8 Cuando exista cambio de fabricación del medicamento A al fabricante del medicamento de referencia además cumplir con los requerimientos aplicables debe presentar escrito en el que se manifieste que el fabricante del medicamento de referencia empleará los mismos insumos, proceso de fabricación y acondicionamiento, equipos, instalaciones y controles de proceso para el medicamento A, firmado y avalado por los Responsables Sanitarios de ambas empresas.

Anexo A

Nivel 1	**Nivel 2**	**Nivel 3**
1. Tabla comparativa del fármaco con los siguientes elementos: -Propiedades físico-químicas. -Especificaciones, donde se incluya la caracterización. -Descripción del método de control analítico. -Descripción y diagrama de flujo del proceso de fabricación.	1. Tabla comparativa del fármaco con los siguientes elementos: -Propiedades físico-químicas. -Especificaciones, donde se incluya la caracterización del fármaco y la evidencia analítica que demuestre que las propiedades fisicoquímicas entre ambos fármacos son esencialmente las mismas.	1. Drug Master File del fármaco del nuevo fabricante o alterno (parte abierta). 2. Para fármacos que posterior a su síntesis requieran procesos adicionales (como peletización, granulación, mezclado, etc.) para su uso en la formulación del medicamento, deberán presentar: 2.1 Composición cuali –cuantitativa del fármaco procesado.

	-Descripción y diagrama de flujo del proceso de fabricación y ruta de síntesis del fármaco, donde se muestre que la ruta de síntesis es igual o equivalente. 2. Drug Master File emitido por el fabricante del fármaco solicitado (parte abierta). 3. Protocolo del estudio de estabilidad del medicamento, donde se utilice el fármaco del fabricante solicitado. El protocolo de estudio de estabilidad deberá de contener al menos un lote en condiciones aceleradas y a largo plazo. 4. Los resultados de estabilidad, bajo las condiciones planteadas en el protocolo, deberá de ser incluido en la Revisión Anual de Producto. 5. Perfil de disolución, de un lote de medicamento fabricado con el fármaco autorizado vs un lote de medicamento del fabricante solicitado, con cualquier concentración del medicamento. El perfil de disolución debe ser realizado por un tercero autorizado.	2.2 Resumen y diagrama de flujo del proceso y controles en proceso adicional. 2.3 Certificado de buenas prácticas de fabricación del sitio o fabricante de los procesos adicionales. 3. Perfil de disolución, de un lote de medicamento fabricado con el fármaco autorizado vs un lote de medicamento del fabricante solicitado. El perfil de disolución debe ser realizado por un tercero autorizado. 4. Protocolo e informe del Estabilidad de producto terminado (3 lotes), conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero. 5. Además de lo anterior, si tiene más de un envase primario: Un lote sometido a estabilidad para estudios acelerados concluidos y el avance de los estudios a largo plazo por cada envase primario. Para el caso de más de un fabricante de fármaco: Un lote sometido a estabilidad por cada combinación de fabricantes de fármacos posible. 6. Presentar Bioequivalencia aquellos medicamentos incluidos en la lista emitida por COFEPRIS a través de su sitio oficial (www.cofepris.gog.mx).

7. Renovación de Registro Sanitario de Medicamentos.

7.1 El titular de un registro sanitario de un medicamento debe solicitar la renovación del mismo a más tardar 150 días naturales antes del término de la vigencia del mismo.

7.2 Para someter el expediente de renovación de medicamento, el solicitante debe integrar el expediente bajo el siguiente orden:

7.2.1 Medicamentos de fabricación nacional.

7.2.1.1 Módulo I - Información Administrativa.

7.2.1.1.1 Solicitud de Renovación de Registro Sanitario de Medicamento. Esta debe reflejar toda la información requerida del medicamento a renovar.

7.2.1.1.2 Comprobante de pago de derechos.

7.2.1.1.3 Copia del Registro Sanitario del medicamento a renovar. Se debe presentar la copia simple legible de la última modificación autorizada del oficio de registro sanitario del medicamento.

7.2.1.2 Módulo II - Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

7.2.1.2.1 Informe Técnico de la prueba de intercambiabilidad. Se debe presentar el informe con base al tipo de prueba (A, A(3), B, C) que le corresponde al medicamento en cuestión.

7.2.1.2.2 Para los medicamentos que le corresponde la prueba B o C, se debe presentar la copia simple del resumen completo del estudio original, el mismo presentado en su momento con el cual fue autorizada la fórmula declarada en el registro a renovar.

Nota: Cualquier modificación o cambio en la fórmula debe ser previamente autorizada por la COFEPRIS.

7.2.1.2.3 Si previo a la fecha designada para someter una solicitud de renovación de un medicamento, hubiera habido un cambio en el tipo de prueba o en el medicamento de referencia asignado, se debe presentar el nuevo informe técnico del estudio de intercambiabilidad, de acuerdo con la prueba que le corresponda apegándose a los requisitos que establezca la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1996 (Véase numeral 2.6), que demuestre la intercambiabilidad del producto con las condiciones actuales al momento de la presentación del trámite de renovación. Se debe anexar al informe los certificados de análisis del medicamento de referencia y prueba, validación del método analítico (si procede), perfiles de disolución (si procede) cuando se trata de un estudio de bioequivalencia y los resultados y las conclusiones del estudio.

7.2.1.3 Módulo III - Farmacovigilancia.

7.2.1.3.1 Informe de Farmacovigilancia. Se deben presentar los acuses emitidos por el CNVF.

7.2.1.3.1.1 Acuses de recibo de los reportes periódicos de seguridad (RPS) del producto.

7.2.1.3.1.2 Acuse de recibo del informe de seguridad en México.

7.2.1.3.1.3 Acuse de recibo de los reportes de seguridad en estudio clínico (si aplica).

7.2.1.4 Módulo IV - Información Legal.

7.2.1.4.1 Etiquetas en uso.

7.2.1.4.1.1 Se debe entregar un ejemplar de la etiqueta en uso en original, del envase primario y secundario (cuando sea aplicable) de cada una de las presentaciones autorizadas, mismas que se indican en el oficio del registro sanitario, y las cuales deben de corresponder a lo último autorizado en el oficio de registro sanitario del medicamento a renovar.

7.2.1.4.1.2 Si al momento de efectuar el trámite de renovación no se cuenta con ejemplares de las etiquetas en uso, se debe presentar copia simple de la última versión del dibujo para impresión firmados por el responsable sanitario o el representante legal.

7.2.1.4.1.3 Para el caso de materiales serigrafiados en envases de vidrio, polietileno o poliaminados plásticos, se debe enviar una fotografía a color que muestre de manera legible todas las leyendas presentes en todas las caras, firmadas por el responsable sanitario o el representante legal.

7.2.1.4.1.3 En caso de desistimiento de algunas de las presentaciones declaradas en el oficio de registro del medicamento a renovar, se debe presentar carta de desistimiento de la misma avalada con la firma del representante legal.

7.2.1.4.2 Instructivo e Información para prescribir (IPP´s). Se debe entregar copia del instructivo e información para prescribir en sus formas amplia y reducida últimas autorizadas por la COFEPRIS.

7.2.1.4.3 Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación del fármaco o fármacos.

7.2.1.4.4 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del medicamento.

7.2.1.4.5 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del diluyente (si aplica).

7.2.1.4.6 Licencia sanitaria del fabricante del medicamento.

7.2.1.4.7 Aviso de responsable sanitario.

7.2.1.4.7 Licencia sanitaria del o los acondicionadores, cuando difiera del fabricante del medicamento.

7.2.1.4.9 Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del distribuidor, cuando difiera del fabricante del medicamento.

7.2.2 Medicamentos de fabricación extranjera.

7.2.2.1 Módulo I - Información Administrativa. Véase numeral 7.2.1.1.

7.2.2.2 Módulo II - Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Véase numeral 7.2.1.2.

7.2.2.3 Módulo III - Farmacovigilancia. Véase numeral 7.2.1.3.

7.2.2.4 Módulo IV - Información Legal. Véase numeral 7.2.1.4.

7.2.2.4.1 Documento que acredite a un representante legal con domicilio en México.

7.2.3 Medicamentos homeopáticos, herbolarios y vitamínicos.

7.2.3.1 Módulo I - Información Administrativa. Véase numeral 7.2.1.1.

7.2.3.2 Módulo II - Farmacovigilancia. Véase numeral 7.2.1.3.

7.2.3.3 Módulo III - Información Legal.

7.2.3.3.1 Etiquetas en uso. Véase numeral 7.2.1.4.1.

7.2.3.3.2 Instructivo e Información para prescribir (IPP´s). Se debe entregar copia del instructivo e información para prescribir en sus formas amplia y reducida últimas autorizadas por la COFEPRIS.

7.2.3.3.3 Certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco. Se debe presentar el certificado de análisis de origen del fármaco y el certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento.

7.2.3.3.4 Certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento.

7.2.3.3.4.1 Para medicamentos de fabricación nacional se debe presentar el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.

7.2.3.3.4.2 En el caso de los medicamentos de fabricación extranjera se debe presentar el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación o su equivalente.

7.2.3.3.5 Licencia sanitaria del fabricante del medicamento.

7.2.3.3.6 Aviso de responsable sanitario.

7.2.3.3.7 Licencia sanitaria del o los acondicionadores, cuando difiera del fabricante del medicamento.

7.2.3.3.7 Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del distribuidor, cuando difiera del fabricante del medicamento.

7.2.3.3.9 Documento que acredite a un representante legal con domicilio en México, únicamente para medicamentos de fabricación extranjera.

7.2.4 Medicamentos Biotecnológicos y medicamentos biotecnológicos biocomparables

7.2.4.1 Módulo I - Información Administrativa. Véase numeral 7.2.1.1.

7.2.4.2 Módulo II – Estudio de biocomparabilidad.

7.2.4.2.1 El estudio de biocomparabilidad para medicamentos biotecnológicos No Aplica, en virtud de que todos son de referencia.

7.2.4.2.2 El estudio de biocomparabilidad aplica para medicamentos biotecnológicos biocomparables y deberá dar cumplimiento a la normatividad mexicana vigente correspondiente.

7.2.4.3 Módulo III - Farmacovigilancia. Véase numeral 7.2.1.3.

Informe de Farmacovigilancia de medicamentos biotecnológicos biocomparables. Deberá cumplir con lo indicado en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 (Véase numeral 2.5).

7.2.4.3.1 Para dar cumplimiento a los numerales 7.7.19.1 (Elaborar un Plan de manejo de riesgos para medicamentos cuando) 7.7.19.1.4 (En productos biotecnológicos (innovadores y biocompables), biológicos y huérfanos), se describe a continuación el Plan de manejo de riesgos establecido en la NOM-220-SSA1-2012, (Véase numeral 2.5).

7.2.4.3.2 Plan de manejo de riesgos, al documento que describe las actividades e intervenciones designadas para detectar, caracterizar y prevenir los potenciales riesgos previamente identificados, relacionados con los medicamentos, incluyendo la medición de la efectividad de dichas intervenciones. Se llevan a cabo en las fases preclínica, clínica y de comercialización. Deberán tener objetivos prácticos, específicos y medibles para poder alcanzar la meta y esto dependerá del tipo, frecuencia y severidad del riesgo. Consta de tres partes:

- Especificación sobre la seguridad del producto,

- Plan de Farmacovigilancia, (estudio de postcomercialización temprana de 3 años o estudio de farmacovigilancia intensiva).

- Plan de minimización de riesgos (acciones propuestas para minimizar los problemas relacionados a la seguridad).

7.2.4.4 Módulo IV - Información Legal. Véase numeral 7.2.1.4.

7.2.4.4.1 Etiquetas en uso. Véase numeral 7.2.1.4.1.

7.2.4.4.1.1 Para medicamentos biotecnológicos innovadores. Las etiquetas deben contener: Denominación distintiva, denominación genérica internacional con independencia de la denominación distintiva, las siglas M.B., forma farmacéutica (actualizada con base en la FEUM vigente), clave de Registro Sanitario, concentración, nombre y domicilio del fabricante del biofármaco y su origen, fórmula, vía de administración, consideración de uso, contenido, dosis, leyendas de conservación y almacenaje, leyendas de advertencia y precautorias, número de lote, fecha de caducidad, nombre y domicilio del fabricante del medicamento, lugar del envasado, distribuidor y en su caso el importador.

7.2.4.4.1.2 Para los medicamentos biotecnológicos biocomparables. Las etiquetas deben contener la información descrita en el numeral anterior con excepción de las siglas M.B. que son substituidas por las siglas M.B.B. y especificar contra quien se comparó (medicamento biotecnológico innovador o de referencia).

7.2.4.4.2 Instructivo e Información para prescribir (IPP´s). Se debe entregar copia del instructivo e información para prescribir en sus formas amplia y reducida últimas autorizadas por la COFEPRIS.

7.2.4.4.2.1 Para medicamentos biotecnológicos innovadores. Debe incluir denominación genérica internacional con independencia de la denominación distintiva, forma farmacéutica (actualizada con base en la FEUM vigente) y las siglas M.B.

7.2.4.4.2.2 Para los medicamentos biotecnológicos biocomparables. Debe incluir denominación genérica internacional con independencia de la denominación distintiva, forma farmacéutica (actualizada con base en la FEUM vigente) y las siglas M.B.B. y especificar contra quién se comparó (medicamento biotecnológico innovador o de referencia).

7.2.4.4.3 Certificado de buenas prácticas de fabricación del biofármaco. Debe especificar el biofármaco.

7.2.2.4.4 Certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento.

7.2.2.4.5 Licencia sanitaria del fabricante del medicamento.

7.2.2.4.6 Aviso de responsable sanitario.

7.2.2.4.7 Licencia sanitaria del o los acondicionadores, cuando difiera del fabricante del medicamento.

7.2.2.4.7 Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del distribuidor, cuando difiera del fabricante del medicamento.

7.2.2.4.9 Documento que acredite a un representante legal con domicilio en México, para medicamentos de fabricación extranjera.

7.3 Cuando en el Oficio de registro sanitario del medicamento a renovar, existan observaciones al registro para confirmación que implique la entrega de documentación a la COFEPRIS, se debe ingresar la misma junto con la documentación que integra el expediente en un anexo al final del mismo.

8. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.

Esta Norma es parcialmente equivalente a los estándares internacionales.

8.1 European Comission, NTA, Vol. 2B-CTD, foreword and introduction, edition June 2006.

8.2 ICH M4: Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Ene, 2004).

9. Bibliografía.

9.1 Ley General de Salud.

9.2 Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

9.3 Reglamento de Insumos para la Salud.

9.4 Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

9.5 Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

9.6 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 10a. ed. México (2009).

9.7 ISO 31000:2009. Principles and Guidelines on Implementation.

9.8 Organización Mundial de la Salud. Manual de bioseguridad en el laboratorio, tercera edición. OMS, Ginebra, 2005.

9.9 WHO. Quality Assurance of Pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials, Vol. 2, 2a. Edition, 2007.

9.10 Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México. Guía de Validación del Método Analítico. CNQFBM, 2002.

9.11 Gary Walsh. Pharmaceutical Biotechnology. Concepts and Applications. Ed. John Wiley and Sons Ltd. 2007.

10. Observancia.

La vigilancia del cumplimiento de esta Norma corresponde a la Secretaría de Salud, cuyo personal realizará la verificación y la vigilancia que sean necesarias.

11. Vigencia.

Esta Norma entrará en vigor a los 30 días naturales posteriores al de su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

TRANSITORIO

UNICO. Con la entrada en vigor de esta Norma, se deja sin efectos el numeral 6 de la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012 Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas Prácticas de Fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos, para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y farmacovigilancia.

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 23 de abril de 2013.- El Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Mikel Andoni Arriola Peñalosa**.- Rúbrica.