

MODIFICACIONES TÉCNICAS

DIRECCIÓN EJECUTIVA DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS

4 de marzo de 2014

Artículo 185 Reglamento de Insumos para la Salud

Para obtener la autorización de modificaciones a las condiciones de registro de cualquier medicamento, deberá presentarse **solicitud en el formato oficial acompañada de los proyectos de Etiquetas y, en su caso, los proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir, así como, cuando proceda, de lo siguiente:**

- I. Las pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma correspondiente, para los cambios en los procesos de fabricación, material de envases primarios, plazo de caducidad, y de aditivos o excipientes;

- II. La justificación técnica por escrito que avale la necesidad o conveniencia de cambiar el envase primario;
- III. Las copias de las monografías de los aditivos y excipientes y sus referencias bibliográficas para cambios de dichos ingredientes;
- IV. El método de control y especificaciones de los fármacos y aditivos y producto terminado firmado por el responsable sanitario del Establecimiento, para cambios de proceso de fabricación, envases o aditivos y excipientes, y
- V. Lo señalado en el artículo 176 del presente Reglamento para cambios en la fabricación nacional a extranjera o de extranjera a nacional.

Artículo 185 Reglamento de Insumos para la Salud

MODIFICACION

Modificación que implica cambios en los procesos de fabricación, o que impacta en los rubros de presentaciones, concentraciones, fórmula, sitios de fabricación y/o acondicionamiento, envase primario, indicación terapéutica, contraindicaciones, periodo de caducidad, cambio de fracción según el 226 de la LGS o condiciones de almacenamiento y conservación.

Para todas las modificaciones se requiere:

- ✓ Copia de la Licencia Sanitaria del Titular de Registro (Si el Titular es nacional).
- ✓ Copia del aviso de Responsable Sanitario para el Titular de Registro o Fabricante del Fármaco o Fabricante del Medicamento o Acondicionador o Distribuidor (Si son nacionales y si aplica).
- ✓ Poder de Representación Legal en México del Titular de Registro (Si el Titular es extranjero).
- ✓ Copia del último oficio de Registro Sanitario autorizado.
- ✓ Copia de los últimos marbetes, instructivo (Si aplica) e IPP's autorizados.
- ✓ Formato de solicitud a las condiciones de Registro Sanitario en formato oficial.
- ✓ Copia del pago de derechos.

1) Cambio del sitio de fabricación del medicamento, sin cambio en el proceso de fabricación.

Incluye:

- ❖ De Extranjero a Nacional
- ❖ De Nacional a Extranjero
- ❖ De Nacional a Nacional
- ❖ De Extranjero a Extranjero
- ❖ Inclusión de Fabricante Alterno Nacional o Extranjero

1) Cambio del sitio de fabricación del medicamento, sin cambio en el proceso de fabricación.

- Proyectos de etiqueta conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente, por duplicado.
- Proyectos de instructivo (Si aplica) y de los textos de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir, por duplicado.
- Justificación que avale el cambio solicitado.
- Diagrama de flujo comparativo de los procesos de fabricación.
- Protocolo de validación del proceso de fabricación.

1) Cambio del sitio de fabricación del medicamento, sin cambio en el proceso de fabricación.

- Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente y para estabilidades realizadas en el extranjero armonizada a esta Norma.
- Caratulas de las órdenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.
- Método de análisis y especificaciones del producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar copia de la monografía.
- Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.
- Certificado de Buenas Practicas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.
- Licencia Sanitaria con la línea de fabricación autorizada (Si aplica).
- Poder de representación legal (Si aplica).

2) Cambio de Fracción según el artículo 226 de la LGS

- Proyectos de etiqueta conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente, por duplicado.
- Proyectos de instructivo (Si aplica) y de los textos de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir, por duplicado.
- Justificación que avale el cambio solicitado que contenga:
 - Perfil o margen de seguridad del fármaco.
 - Toxicidad especial en su clase.
 - Seguridad en relación a la frecuencia de dosis.
 - Perfil de seguridad a dosis elevadas.
 - Experiencia del medicamento en el mercado por lo menos de 5 años, demostrando seguridad y eficacia, a través de la evidencia de frecuencia elevada de uso en población mexicana.
- Información de farmacovigilancia.
 - Justificación científica que avale el tiempo máximo de uso con el objeto de no ocultar o enmascarar un padecimiento subyacente que requiera de vigilancia médica.
 - Interacciones con otros medicamentos o alimentos.

4) Modificación al contenido de envases (unidades, volumen o gramaje por envase)

- Proyectos de etiqueta conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente, por duplicado.
- Proyectos de instructivo (Si aplica) y de los textos de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir, por duplicado.
- Justificación del o los esquemas terapéuticos solicitados, con el apoyo bibliográfico correspondiente.

4) Modificación por cambio de aditivos sin cambio en la forma farmacéutica o fármacos

- Justificación que avale el cambio solicitado (Todos los niveles).
- Fórmula cuali-cuantitativa (Todos los niveles).
- Protocolo de la validación del proceso de fabricación o reporte de la validación del mismo, según aplique (Todos los niveles).
- Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero (Nivel 2 y 3).
- Caratulas de las órdenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso (Nivel 2 y 3).
- Método de análisis y especificaciones de los aditivos (Aquellos que fueron cambiados) 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 (Nivel 2 y 3).
- Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento (Nivel 2 y 3).
- Certificado de análisis de aditivos (Aquellos que fueron cambiados) emitidos por el fabricante del medicamento (Nivel 2 y 3).
- Intercambiabilidad (Nivel 2 y 3).

4) Modificación por cambio de aditivos sin cambio en la forma farmacéutica o fármacos

Notas aclaratorias:

Para el Nivel 2, en el caso de formas farmacéuticas sólidas (Tableta, Cápsula) de liberación inmediata o modificada (prolongada o retardada) y Suspensiones, corresponde a un Perfil de disolución realizado por el Fabricante del Medicamento o por el Titular de Registro comparando la fórmula propuesta contra la fórmula autorizada.

Para el Nivel 3, en el caso de formas farmacéuticas sólidas (Tabletas, Capsulas) de liberación inmediata o modificada (prolongada o retardada) y Suspensiones, corresponde a un Perfil de disolución realizado por un Tercer Autorizado comparando la fórmula propuesta contra la fórmula autorizada.

Solo presentaran Estudio de Bioequivalencia aquellos medicamentos que contengan fármacos de riesgo incluidos en el listado publicado por la COFEPRIS a través de su sitio oficial (www.cofepris.gob.mx).

4) Modificación por cambio de aditivos sin cambio en la forma farmacéutica o fármacos

Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
<p>- Eliminación parcial o total de un componente que afecta el color o sabor del medicamento.</p> <p>- Cambio del ingrediente de la tinta para impresión sobre el medicamento por otro ingrediente aprobado.</p> <p>- Cambio de aditivos, expresado en porcentaje (m/m) de la formulación total, menor o igual que los siguientes rangos:</p> <p>Aditivo % Aditivo (m/m) del peso total de la F.F.</p> <p>Diluyente ± 5</p> <p>Desintegrante</p> <p>-Almidón ± 3</p> <p>-Otro ± 1</p> <p>Aglutinante ± 0.5</p> <p>Lubricante</p> <p>-Estearato de Mg o Ca ± 0.25</p> <p>-Otro ± 1</p> <p>Deslizante</p> <p>-Talco ± 1</p> <p>-Otro ± 0.1</p> <p>Recubrimiento ± 1</p> <p>El efecto total del cambio de todos los aditivos no debe de ser más de un total de 5%.</p>	<p>- Cambio en el grado técnico de un aditivo.</p> <p>- Cambio de aditivos, expresado en porcentaje (m/m) de la formulación total, menor o igual que los siguientes rangos:</p> <p>Aditivo % Aditivo (m/m) del peso total de la F.F.</p> <p>Diluyente ± 10</p> <p>Desintegrante</p> <p>-Almidón ± 6</p> <p>-Otro ± 2</p> <p>Aglutinante ± 1</p> <p>Lubricante</p> <p>-Estearato de Mg o Ca ± 0.5</p> <p>-Otro ± 2</p> <p>Deslizante</p> <p>-Talco ± 2</p> <p>-Otro ± 0.2</p> <p>Recubrimiento ± 2</p> <p>El efecto total del cambio de todos los aditivos no debe de ser más de un total de 10%.</p>	<p>- Cualquier cambio cualitativo o cuantitativo en los aditivos que estén fuera de los niveles 1 y 2.</p> <p>- Para el caso de medicamentos biotecnológicos o biológicos, cualquier cambio cualitativo o cuantitativo en los aditivos que provoquen cambios en las propiedades físicas, químicas, biológicas, inmunogénicas/antigénicas o microbiológicas del mismo.</p>

5) Modificación por cambio en el envase primario.

Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
<ul style="list-style-type: none"> - 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). 	<ul style="list-style-type: none"> - Cambio en las especificaciones del envase primario que tengan impacto en la estabilidad del medicamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cambio o inclusión de envase primario.

- Proyectos de etiqueta conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente, por duplicado (Todos los niveles).
- Proyectos de instructivo (Si aplica) y de los textos de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir, por duplicado (Todos los niveles).
- Justificación que avale el cambio solicitado (Todos los niveles).
- Protocolo de la validación del proceso de acondicionamiento o reporte de la validación del mismo, según aplique (Todos los niveles).
- Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero (Nivel 2 y 3).

5) **Modificación por cambio en el envase primario.**

- Caratulas de las órdenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso (Nivel 2 y 3).
- Método de análisis y especificaciones del 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 (Nivel 2 y 3).
- Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento (Nivel 2 y 3).
- Certificado de análisis del envase primario emitido por el fabricante del medicamento (Nivel 2 y 3).

6) Modificación al periodo de caducidad autorizado.

- Justificación que avale el cambio solicitado.
- 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).
- Caratulas de las órdenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.
- Método de análisis y especificaciones del producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.
- Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.
- Para medicamentos de fabricación extranjera que cuenten con CPP otorgado por una autoridad sanitaria que es reconocida por la COFEPRIS, en donde se indique el período de caducidad, además de lo anterior se debe presentar éste.

7) Modificación en la indicación terapéutica autorizada.

- Proyectos de etiqueta conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente, por duplicado.
- Proyectos de instructivo (Si aplica) y de los textos de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir, por duplicado.
- Para el caso de una nueva indicación terapéutica, copia de la nota informativa con las conclusiones derivadas de la reunión con el Comité de Moléculas Nuevas y, en su caso, la documentación que dé cumplimiento a las observaciones de la misma.
- Para el caso de los medicamentos biotecnológicos, los resultados de las pruebas indicadas por el CMN, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, realizadas conforme a la norma correspondiente.
- Para el caso de la ampliación en la indicación dentro de la misma área terapéutica, información científica o resultados finales de la investigación o de los estudios clínicos que demuestren la seguridad y eficacia terapéutica.

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

Nivel 2	Nivel 3
<ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cambios en el tipo de proceso, tal como de granulación húmeda a compresión directa de un polvo seco. - Para el caso de medicamentos biotecnológicos o biológicos, cualquier cambio en el proceso que provoque cambios en las propiedades físicas, químicas, biológicas, inmunogénicas/antigénicas o microbiológicas del mismo

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

- Justificación que avale el cambio solicitado (Todos los niveles).
- Protocolo de la validación del proceso de fabricación o reporte de la validación del mismo, según aplique (Todos los niveles).
- Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero (Nivel 2 y 3).
- Caratulas de las órdenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso (Nivel 2 y 3).
- Método de análisis y especificaciones del producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía (Nivel 2 y 3).
- Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento (Nivel 2 y 3).
- Intercambiabilidad (Nivel 2 y 3).

9) Cambio del fabricante del fármaco o inclusión de un fabricante alternativo o cambio en el proceso de fabricación del fármaco.

Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
<p>- Cambio del sitio de fabricación, dentro del establecimiento previamente autorizado, donde se utilizan los mismos equipos, procedimientos normalizados de operación, condiciones ambientales y controles.</p>	<p>- Cambio del sitio de fabricación, adición de un fabricante alternativo del fármaco, o cambio en el proceso de fabricación del fármaco con modificaciones moderadas en donde las especificaciones y datos de los parámetros de calidad son esencialmente los mismos a los previamente autorizados.</p>	<p>- Cambio del sitio de fabricación, adición de un fabricante alternativo del fármaco, o cambio en el proceso de fabricación del fármaco con modificaciones mayores 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.</p> <p>- Cualquier cambio o inclusión del fabricante del fármaco de los medicamentos biotecnológicos o biológicos.</p>

9) Cambio del fabricante del fármaco o inclusión de un fabricante alternativo o cambio en el proceso de fabricación del fármaco.

- Justificación que avale el cambio solicitado (Todos los niveles).
- Descripción y diagrama de flujo comparativo del proceso de fabricación y ruta de síntesis del fármaco, donde se muestre que la ruta de síntesis es igual o equivalente (Nivel 1 y 2).
- Tabla comparativa del fármaco con los siguientes elementos: Propiedades físico-químicas, especificaciones, caracterización, descripción del método de control analítico, descripción y diagrama de flujo del proceso de fabricación (Nivel 1 y 2).
- Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero (Nivel 2 y 3).
- Caratulas de las órdenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso (Nivel 2 y 3).
- Método de análisis y especificaciones del(os) fármaco(s) 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 (Nivel 2 y 3).

9) Cambio del fabricante del fármaco o inclusión de un fabricante alternativo o cambio en el proceso de fabricación del fármaco.

- Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento (Nivel 2 y 3).
- Certificado de análisis de fármacos emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del fármaco (Nivel 2 y 3).
- Fórmula cuali-cuantitativa (Nivel 2 y 3).
- Intercambiabilidad (Nivel 2 y 3).
- Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS (Nivel 2 y 3).
- Licencia Sanitaria con la línea de fabricación autorizada (Nivel 2 y 3)(Si aplica).
- 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: Composición cuali-cuantitativa del fármaco procesado, resumen y diagrama de flujo del proceso y controles en proceso adicional y Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del sitio o fabricante de los procesos adicionales, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

10) Cambio del sitio de acondicionado primario o inclusión de un sitio de acondicionado primario alterno (sin cambio en el material de envase primario previamente autorizado).

Nivel 1	Nivel 2
- Sin cambio en el proceso de acondicionamiento.	- Con cambio en el proceso de acondicionamiento.

- Proyectos de etiqueta conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente, por duplicado (Todos los niveles).
- Proyectos de instructivo (Si aplica) y de los textos de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir, por duplicado (Todos los niveles).
- Justificación que avale el cambio solicitado (Todos los niveles).
- Diagrama de flujo comparativo de los procesos de acondicionamiento. (Todos los niveles)
- Protocolo de validación del proceso de acondicionamiento (Nivel 2).
- Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero (Nivel 2).

11) Cambio del sitio de acondicionado primario o inclusión de un sitio de acondicionado primario alterno (sin cambio en el material de envase primario previamente autorizado).

- Caratulas de las órdenes de acondicionamiento y controles al proceso (Nivel 2).
- Método de análisis y especificaciones del producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía (Nivel 2).
- Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento (Nivel 2).
- Certificado de Buenas Practicas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.
- Licencia Sanitaria con la línea de fabricación autorizada (Nivel 2 y 3)(Si aplica).
- Poder de representación legal (Si aplica).

12) Cambio o inclusión del sitio de distribución del medicamento.

- Proyectos de etiqueta conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente, por duplicado.
- Proyectos de instructivo (Si aplica) y de los textos de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir, por duplicado.
- Justificación que avale el cambio solicitado.
- Aviso de funcionamiento como distribuidor de medicamentos ó Licencia Sanitaria (Solo para psicotrópicos y productos biológicos (Vacunas y Hemoderivados)).
- Poder de representación legal (Si aplica).

14) Modificación por inclusión de Combo

A la presentación de dos o más medicamentos con Registro Sanitario vigente, que se comercializan en un mismo envase secundario, bajo una nueva denominación distintiva, que están destinados a tratar un padecimiento específico, que será autorizada como presentación adicional en cada uno de Registros Sanitarios de los medicamentos que integran el Combo.

N) Inclusión de nuevas concentraciones, conservando el mismo fármaco, forma farmacéutica, la clasificación conforme al artículo 226 de la LGS, consideración de uso, vía de administración e indicación terapéutica.

14) Modificación por inclusión de Combo.

A la presentación de dos o más medicamentos con Registro Sanitario vigente, que se comercializan en un mismo envase secundario, bajo una nueva denominación distintiva, que están destinados a tratar un padecimiento específico, que será autorizada como presentación adicional en cada uno de Registros Sanitarios de los medicamentos que integran el Combo.

14) Modificación por inclusión de Combo

A la presentación de dos o más medicamentos con Registro Sanitario vigente, que se comercializan en un mismo envase secundario, bajo una nueva denominación distintiva, que están destinados a tratar un padecimiento específico, que será autorizada como presentación adicional en cada uno de Registros Sanitarios de los medicamentos que integran el Combo.

14) Modificación por inclusión de Combo

- Escrito en el que se indique la solicitud de MCR por inclusión de combo.
- Proyectos de etiqueta del envase secundario a la Norma Oficial Mexicana correspondiente para el combo, por duplicado.
- Proyectos de instructivo y de los textos de las versiones amplia y reducida de información para prescribir, por duplicado.
- Propuesta de denominación distintiva para el combo.
- Justificación técnica o información médica que justifique el esquema terapéutico de la dosificación combinada, así como la farmacocinética y farmacodinamia. La información debe ser de revistas indexadas.
- 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); documentación enviada deben ser de revistas indexadas.

14) Modificación por inclusión de Combo

- 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.
- El solicitante debe demostrar que la combinación que propone no infringe la propiedad intelectual de la combinación en dosis fija que exista, presentando información documental que soporte la no invasión de la patente, por el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI).
- Procedimiento y orden de acondicionado de producto terminado (envase primario y secundario) del combo.
- Especificaciones y métodos de análisis del envase primario de los medicamentos o combo.

14) Modificación por inclusión de Combo

- Controles 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.
- 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).
- 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 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 Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero.

14) Modificación por inclusión de Combo

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:

- 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;
- Convenio de calidad, en el que se indiquen las obligaciones y responsabilidades de cada uno de los titulares que integran el combo.
- Solicitud de modificación a las condiciones de registro del titular que solo proporcionara su producto para comercialización, con el fin de indicar que dicho registro está integrado en un combo (rubro de presentación).
- Para medicamentos que deseen integrar en combo o en combinación de medicamentos deben contar con oficio de registro sanitario autorizado por la COFEPRIS.

15) Inclusión de nuevas concentraciones, conservando el mismo fármaco, forma farmacéutica, la clasificación conforme al artículo 226 de la LGS, consideración de uso, vía de administración e indicación terapéutica.

- Proyectos de etiqueta conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente, por duplicado.
- Proyectos de instructivo y de los textos de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir, por duplicado.
- Justificación que avale el cambio solicitado.
- Protocolo de validación del proceso de fabricación.
- Fórmula cuali-cuantitativa.
- Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero.

15) Inclusión de nuevas concentraciones, conservando el mismo fármaco, forma farmacéutica, la clasificación conforme al artículo 226 de la LGS, consideración de uso, vía de administración e indicación terapéutica.

- Caratulas de las órdenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.
- 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.
- Certificado de análisis de fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado emitidos por el fabricante del medicamento.
- Certificado de Buenas Practicas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.
- Intercambiabilidad, conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente.
- Licencia Sanitaria (Si aplica)
- Poder de representación legal (Si aplica).

16) Cambio en el diluyente (Cambio del fabricante o inclusión de uno alternativo, cambio en la fórmula o cambio del envase primario).

- Proyectos de etiqueta conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente, por duplicado.
- Justificación que avale el cambio solicitado.
- Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero, para el diluyente.
- Órdenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso, para el diluyente.
- Método de análisis y especificaciones de los aditivos, envase primario y producto terminado (Diluyente) y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía (Según los que apliquen).
- Certificado de análisis de producto terminado (Diluyente) emitido por el fabricante del diluyente.

16) Cambio en el diluyente (Cambio del fabricante o inclusión de uno alternativo, cambio en la fórmula o cambio del envase primario).

- Certificado de análisis de aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del diluyente (Según los que apliquen).
- Fórmula cuali-cuantitativa (Si hay cambio en la fórmula).
- Certificado de Buenas Practicas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS (Si hay cambio del fabricante o inclusión de uno alternativo).
- Licencia Sanitaria con la línea de fabricación autorizada (Si hay cambio del fabricante o inclusión de uno alternativo)(Si aplica).
- Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente al producto reconstituido.
- Poder de representación legal (Si aplica).

INTERCAMBIABILIDAD

Las siguientes modificaciones deberán de demostrar nuevamente la intercambiabilidad (Perfil de disolución o Bioequivalencia) según el nivel de modificación y la naturaleza del fármaco:

- 1) Cambio en los aditivos.
- 2) Cambios en el proceso de fabricación que impacten en las especificaciones y/o calidad del producto terminado.
- 3) Cambio del fabricante del fármaco o inclusión de un fabricante alternativo o cambio en el proceso de fabricación del fármaco.

ESTABILIDAD

Tipo de Modificación		Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Cambio de aditivos sin cambio en la forma farmacéutica o fármacos.			1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo
Cambio en la Fabricación	Tamaño de lote		1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	
	Equipo		1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	
	Proceso		1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo
Cambio o Inclusión de Fabricante del fármaco			1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo
Cambio o Inclusión de Fabricante del medicamento				3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo
Cambio en el Envase primario			1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo
Cambio en el Plazo de caducidad				3 Lotes a estabilidad a largo plazo completo.
Cambio o Inclusión de Acondicionador primario			1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	
Inclusión de Combos				3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo
Inclusión de nueva concentración.				3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo
Cambio o inclusión del fabricante del diluyente			1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	
Cambio en las condiciones de almacenamiento y conservación				3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo

HOMOCLAVE	TRÁMITE	Modificación que aplica
COFEPRIS-04-014-B	<p>Solicitud de Modificación al Registro Sanitario de Medicamentos, por Cambio de Fabricación Nacional a Extranjera y de Extranjera a Nacional.</p> <p>Modalidad B.- Cambio de Fabricación Extranjera a Nacional de Medicamentos Alopáticos y Vitamínicos.</p>	1
COFEPRIS-04-014-C	<p>Solicitud de Modificación al Registro Sanitario de Medicamentos, por Cambio de Fabricación Nacional a Extranjera y de Extranjera a Nacional.</p> <p>Modalidad C.- Cambio de Fabricación Nacional a Extranjera de Medicamentos.</p>	1
COFEPRIS-04-015-E	<p>Modificación a las Condiciones de Registro Sanitario de Medicamentos sin Cambio en el Proceso de Fabricación.</p> <p>Modalidad E.- Modificación a las Condiciones de Venta y Suministro al Público.</p>	2
COFEPRIS-04-015-F	<p>Modificación a las Condiciones de Registro Sanitario de Medicamentos sin Cambio en el Proceso de Fabricación.</p> <p>Modalidad F.- Modificación a la Presentación y Contenido de Envases.</p>	3, 14
COFEPRIS-04-015-G	<p>Modificación a las Condiciones de Registro Sanitario de Medicamentos sin Cambio en el Proceso de Fabricación.</p> <p>Modalidad G.- Modificación por Cambio de Aditivos o Excipientes sin Cambios en la Forma Farmacéutica o Principios Activos.</p>	4

HOMOCLAVE	TRÁMITE	Modificación que aplica
COFEPRIS-04-015-H	Modificación a las Condiciones de Registro Sanitario de Medicamentos sin Cambio en el Proceso de Fabricación. Modalidad H.- Modificación por Cambio de Envase Primario.	5
COFEPRIS-04-015-I	Modificación a las Condiciones de Registro Sanitario de Medicamentos sin Cambio en el Proceso de Fabricación. Modalidad I.- Modificación al Plazo de Caducidad.	6
COFEPRIS-04-015-J	Modificación a las Condiciones de Registro Sanitario de Medicamentos sin Cambio en el Proceso de Fabricación. Modalidad J.- Modificación por Cambio de Indicación Terapéutica.	7
COFEPRIS-04-016	Modificación a las Condiciones del Registro Sanitario de Medicamentos con Cambio en los Procesos de Fabricación.	8, 9, 10, 11, 12, 13, 15 y 16

Jaime Osocar Juárez Solís

: 52 (55) 5080 5200

: jojuarez@cofepris.gob.mx

**Somos COFEPRIS,
somos ARN**