

**ACUERDO por el que se emiten los Lineamientos para autorizar la distribución o venta de lotes de productos biológicos.**

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

MARÍA DE LAS MERCEDES MARTHA JUAN LÓPEZ, Secretaria de Salud, con fundamento en los artículos 39, de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 3o, fracciones XV, XXII y XXIV, 17 bis, fracciones IV y VI, 194, 195, 198, fracción I, 222, 229, 230 y 396, de la Ley General de Salud; 7, 8 y 43, del Reglamento de Insumos para la Salud; así como 6 y 7, fracción XVIII, del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y

**CONSIDERANDO**

Que el Plan Nacional de Desarrollo 2013-2018, en la Meta Nacional "México Incluyente", prevé como objetivo, asegurar el acceso a los servicios de salud, el cual, entre otras estrategias contempla la de hacer de las acciones de protección, promoción y prevención un eje prioritario para el mejoramiento de la salud, disponiendo que para lograrlo se debe garantizar la oportunidad, calidad, seguridad y eficacia de los insumos y servicios para la salud;

Que el Programa Sectorial de Salud 2013-2018, establece dentro de sus objetivos, el asegurar el acceso efectivo a servicios de salud con calidad, estableciendo que para garantizar el acceso a medicamentos e insumos para la salud de calidad, se debe incrementar el abasto de medicamentos y biológicos de acuerdo a las necesidades locales;

Que compete a la Secretaría de Salud, por conducto de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, de conformidad con los artículos 3o, fracciones I y XXII, 13, Apartado A, fracción II y 17 bis, de la Ley General de Salud, ejercer el control y regulación sanitarias respecto de los insumos para la salud, entre otras materias;

Que la Ley General de Salud establece en su artículo 194, que compete en forma exclusiva a la Secretaría de Salud, el control sanitario del proceso, importación y exportación de los medicamentos y las materias primas que intervengan en su elaboración, en función del potencial de riesgo para la salud que estos productos representan;

Que los medicamentos y demás insumos para la salud, además de estar regulados por la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y las demás disposiciones jurídicas aplicables, se norman por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, la cual en su apartado de Introducción de Productos Biológicos, establece que la Secretaría de Salud podrá decidir acerca del número de pruebas a realizar en los productos biológicos, de acuerdo al desempeño y confiabilidad del fabricante, tomando siempre en cuenta la protección a la salud de la población;

Que de conformidad con lo dispuesto por el artículo 198, fracción I, de la Ley General de Salud, los establecimientos dedicados al proceso de los medicamentos que contengan estupefacientes y psicotrópicos, vacunas, toxoides, sueros y antitoxinas de origen animal y hemoderivados requieren autorización sanitaria;

Que con base en lo dispuesto por el artículo 222, de la Ley General de Salud, la Secretaría de Salud sólo concederá la autorización correspondiente a los medicamentos, cuando se demuestre que éstos, sus procesos de producción y las sustancias que contengan, reúnen las características de seguridad, eficacia y calidad exigidas, y que cumplen con lo establecido en la Ley General de Salud y demás disposiciones generales;

Que de acuerdo con lo dispuesto por el artículo 230, de la Ley General de Salud, los laboratorios que elaboren medicamentos hemoderivados deberán obtener autorización de la Secretaría de Salud para la comercialización de éstos; asimismo, conforme a lo previsto por el artículo 229, de dicha Ley, los productos hemoderivados forman parte de los productos de origen biológico;

Que la Ley General de Salud establece en su artículo 376, que los medicamentos y demás insumos para la salud, entre los que se encuentran los productos biológicos, requieren de registro sanitario;

Que el artículo 396, de la Ley General de Salud, establece la facultad para las autoridades sanitarias competentes de realizar visitas de verificación física del cumplimiento de la ley y demás disposiciones aplicables;

Que el artículo 43, del Reglamento de Insumos para la Salud, dispone que para la distribución o venta de los productos de origen biológico y hemoderivados de fabricación nacional o extranjera, se requiere que cada lote sea previamente autorizado con base en los resultados analíticos emitidos por la Secretaría de Salud o por un Tercero Autorizado, de acuerdo con las disposiciones jurídicas aplicables, con excepción de los productos provenientes de los lisados bacterianos y de las preparaciones microbianas para uso oral no inmunológico, así como que la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios podrá autorizar la distribución o venta de los productos antes referidos, de manera simplificada, con base en los lineamientos que al efecto expida la Secretaría de Salud, en términos de las disposiciones jurídicas aplicables, en los cuales se deberán contemplar aspectos que permitan minimizar el riesgo a la salud, y que deberán publicarse en el Diario Oficial de la Federación, y

Que con sustento en lo dispuesto por el artículo citado en el párrafo que antecede y con la finalidad de disminuir el tiempo de respuesta a las solicitudes de autorización para la distribución o venta de los productos biológicos, sin afectar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos, resulta conveniente especificar el número de lotes a analizar y las pruebas a realizar a estos productos, con base en el desempeño y confiabilidad del fabricante, tomando en cuenta la prevención de riesgos inminentes a la salud pública y la contención de brotes epidémicos, para lo cual, se deben prever requisitos que permitan, sin detrimento de la vigilancia sanitaria, una más pronta disponibilidad de los productos biológicos, en beneficio de la salud de la población, he tenido a bien expedir el siguiente

#### **ACUERDO POR EL QUE SE EMITEN LOS LINEAMIENTOS PARA AUTORIZAR LA DISTRIBUCIÓN O VENTA DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS**

**ARTÍCULO ÚNICO.** Se emiten los Lineamientos para autorizar la distribución o venta de lotes de productos biológicos, en términos del Anexo Único del presente Acuerdo, cuya aplicación corresponderá a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

#### **TRANSITORIOS**

**PRIMERO.** El presente Acuerdo entrará en vigor a los 30 días hábiles posteriores a su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

**SEGUNDO.** El Capítulo IV, del Anexo Único del presente Acuerdo, entrará en vigor, por lo que hace a los lotes de materia prima de fabricación nacional, a los noventa días naturales posteriores al de la publicación del presente Acuerdo en el Diario Oficial de la Federación.

**TERCERO.** Se abroga el Acuerdo por el que se emiten los lineamientos a que se refiere el artículo 43 del Reglamento de Insumos para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 1 de junio de 2011.

**CUARTO.** Los asuntos que se encuentren en trámite a la entrada en vigor del presente Acuerdo, se atenderán hasta su conclusión conforme a las disposiciones vigentes al momento de su inicio.

**QUINTO.** Los titulares del registro sanitario de productos biológicos que cuenten con oficio de reducción analítica, en términos de lo previsto por el Capítulo IV, del Acuerdo por el que se emiten los lineamientos a que se refiere el artículo 43 del Reglamento de Insumos para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 1 de junio de 2011, dispondrán de un plazo de seis meses, contado a partir de la entrada en vigor del presente Acuerdo, para implementar las pruebas que tengan reducidas, y presentar ante la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, la información indicada en el numeral Cuadragésimo, del Anexo Único del presente Acuerdo, que corresponda a un periodo mínimo de tres años previos a la fecha de su presentación, con la finalidad de que se evalúe si se cumplen con las condiciones para su permanencia en el esquema de reducción analítica, en los términos establecidos en el presente Acuerdo.

Dado en la Ciudad de México, Distrito Federal, a los ocho días del mes de julio de dos mil catorce.- La Secretaria de Salud, **María de las Mercedes Martha Juan López.**- Rúbrica.

## ANEXO ÚNICO

## LINEAMIENTOS PARA AUTORIZAR LA DISTRIBUCIÓN O VENTA DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

## CAPITULO I

## Disposiciones Generales

**PRIMERO.** Para efectos de los presentes Lineamientos, además de estarse a las definiciones previstas en la Ley y el Reglamento, se entenderá por:

- I. **Año natural**, al periodo comprendido del 1 de enero al 31 de diciembre de un mismo año;
- II. **BPF**, a las Buenas Prácticas de Fabricación;
- III. **CCAYAC**, a la Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios;
- IV. **COFEPRIS**, a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios;
- V. **Diagrama o árbol de lotificación**, al documento en el que se muestran esquemáticamente los lotes involucrados desde el origen del producto biológico, hasta el producto terminado;
- VI. **Emergencia epidemiológica**, a la definida en la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica, o la que la sustituya;
- VII. **FEUM**, a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos;
- VIII. **Historial Sanitario**, al conjunto de registros físicos o electrónicos que estén relacionados con el proceso, la seguridad y la eficacia de un producto biológico, a partir de la obtención de su registro sanitario en los Estados Unidos Mexicanos;
- IX. **Informe de resultados**, al documento en el que se asientan los resultados obtenidos por la CCAYAC o un Tercero Autorizado para cada una de las pruebas analíticas realizadas a una muestra tomada por la COFEPRIS;
- X. **Ley**, a la Ley General de Salud;
- XI. **Liberación de Lotes de Productos Biológicos**, a la autorización otorgada por la COFEPRIS para la distribución o venta de lotes de productos biológicos, en términos de lo establecido en el artículo 43, del Reglamento, mediante la expedición del permiso de venta o distribución correspondiente;
- XII. **Liberación documental**, a la Liberación de Lotes de Productos Biológicos, emitida con base en la documentación técnica y legal del lote, sólo aplicable a un porcentaje de lotes de productos con Permiso de Simplificación vigente y a las partidas que ya han obtenido el permiso de venta en la primera partida;
- XIII. **Liberación interna del fabricante**, al documento emitido por el fabricante o importador del lote conforme a lo señalado en el numeral 12 de la NOM-059-SSA1-2013;
- XIV. **Liberación por muestreo**, a la Liberación de Lotes de Productos Biológicos, emitida con base en la documentación técnica y legal del lote, incluyendo los resultados analíticos dentro de especificaciones, emitidos por un Tercero autorizado o la CCAYAC;
- XV. **Oficio de remisión de muestras**, al documento emitido por la COFEPRIS en el que se describe el paquete de muestras que será analizado en la CCAYAC o en un Tercero Autorizado;
- XVI. **Oficio de requerimiento**, al emitido por la COFEPRIS al solicitante, cuando derivado de la revisión de los documentos presentados se necesite información o evidencia documental complementaria;
- XVII. **Partida**, a la parte de un lote de producto terminado, y cuando se autorice al semiterminado o granel, la cual es individualizada materialmente, identificada y designada para aplicar sobre ella un proceso específico;
- XVIII. **Primera partida**, a aquella que ingrese por primera vez al país y cuyo permiso de venta o distribución de productos biológicos sea tramitado ante la COFEPRIS;
- XIX. **Partida subsecuente**, a cualquiera posterior a la Primera partida, que corresponda al mismo lote de producto terminado o semiterminado;

- XX. Procedimiento ordinario**, a la Liberación de Lotes de Productos Biológicos, conforme al Capítulo II de los presentes Lineamientos;
- XXI. Procedimiento simplificado**, a la Liberación de Lotes de Productos Biológicos, conforme al Capítulo III de los presentes Lineamientos;
- XXII. Producto biológico**, a los obtenidos de vegetales; microorganismos; virus o bacterias; secreciones; órganos o tejidos, ya sean animales o humanos; con fines preventivos, terapéuticos, rehabilitatorios o de diagnóstico, que son administrados al paciente. Se incluye en éstos, a los hemoderivados;
- XXIII. Producto a granel**, al producto en cualquier etapa del proceso de producción antes de ser envasado;
- XXIV. Producto semiterminado**, al producto que se encuentra en su envase primario y que será sometido a etapas posteriores para convertirse en producto terminado;
- XXV. Producto terminado**, al producto en su presentación final;
- XXVI. Reglamento**, al Reglamento de Insumos para la Salud, y
- XXVII. Secretaría**, a la Secretaría de Salud.

**SEGUNDO.** Cuando al inicio de cualquier trámite que presenten los interesados con base en los presentes Lineamientos, la solicitud no contenga los datos correctos o no se cumpla con los requisitos aplicables, la COFEPRIS prevendrá a los interesados, por escrito y por una sola vez, para que subsanen la omisión dentro del término que establezca la misma COFEPRIS, el cual no podrá ser menor de cinco días hábiles contados a partir de que haya surtido efectos la notificación.

**TERCERO.** Para el caso de lotes de productos biológicos fabricados en territorio nacional destinados a la exportación se requerirá tramitar el Permiso de Venta o Distribución de Producto Biológico, correspondiente.

**CUARTO.** Los lotes de Productos Biológicos que se importen requerirán el oficio de retiro de mercancía o acta de reconocimiento sanitario en la aduana, con independencia de que se haya solicitado su enfajillamiento o no.

**QUINTO.** La documentación que se presente conforme a los presentes Lineamientos, deberá entregarse en su idioma de origen, y en su caso, acompañada de su traducción al idioma español por perito traductor.

**SEXTO.** La liberación de lotes de productos biotecnológicos no considerados vacunas, deberá apegarse a lo dispuesto por el artículo 138 Bis, del Reglamento y demás disposiciones aplicables.

## CAPITULO II

### Del Procedimiento Ordinario

**SÉPTIMO.** El titular del registro sanitario o el del establecimiento autorizado por éste, para la Liberación de Lotes de Productos Biológicos, cuando se trate de Producto terminado, se sujetará al presente procedimiento.

El titular del registro sanitario o el de aquél establecimiento autorizado por éste, para obtener el permiso de venta y distribución de cada lote de producto biológico terminado, conforme al procedimiento ordinario, deberá apegarse y cumplir las disposiciones jurídicas y administrativas aplicables en la materia, en cada una de sus etapas: solicitud, muestreo, y análisis.

**OCTAVO.** La solicitud para la Liberación de Lotes de Productos Biológicos en el Procedimiento ordinario, deberá presentarse acompañada de copia simple o digitalizada de los siguientes documentos:

- I.** Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento, según corresponda, y aviso de responsable sanitario de:
  - a) El establecimiento solicitante, y
  - b) El sitio de almacenamiento del producto;
- II.** Registro sanitario;
- III.** Proyectos de etiqueta autorizados por la COFEPRIS para la presentación del lote en trámite;
- IV.** Diagrama o árbol de lotificación;
- V.** Protocolo resumido de fabricación específico, autorizado por la COFEPRIS;
- VI.** Certificado de BPF del fabricante del fármaco y del medicamento, emitido por la autoridad competente del país de origen, o por la COFEPRIS;

- VII.** Certificado analítico del Producto terminado, emitido por el fabricante;
- VIII.** Certificado analítico de los lotes del diluyente;
- IX.** Certificado analítico de los lotes de los dispositivos médicos, que incluya el Producto terminado, conforme a lo autorizado en el registro sanitario;
- X.** Carta firmada por el solicitante indicando el laboratorio en donde se realizará el análisis oficial de las muestras;
- XI.** Un ejemplar de los materiales de empaque codificados o rotulados, cuando el producto sea de fabricación nacional o acondicionamiento local;
- XII.** Tratándose de productos de importación, además deberá presentarse copia simple de los siguientes documentos:
- a)** Oficio de retiro de mercancía, o acta de reconocimiento sanitario en aduana;
  - b)** Permiso de importación;
  - c)** Pedimento y anexos del pedimento;
  - d)** Guía de transporte;
  - e)** Factura;
  - f)** Fotografía del empaque secundario codificado o rotulado, en el que se aprecie el lote, caducidad, y presentación; incluyendo, en su caso, los datos de los lotes del diluyente;
  - g)** Documento que establezca el tiempo fuera de refrigeración establecido y consumido;
  - h)** Documento que dé rastreabilidad a los monitores de temperatura que acompañan al lote;
  - i)** Registros continuos de temperatura de transportación desde el país de origen hasta el almacenamiento en el territorio nacional, acorde al rango autorizado por la COFEPRIS;
  - j)** Estudios de estabilidad cuando existan excursiones u oficio emitido por la COFEPRIS mediante el cual se avalen otras condiciones de transporte, y
  - k)** Certificado o documento que acredite la liberación del lote emitido por la autoridad sanitaria del país de origen para el caso de vacunas y hemoderivados.
- XIII.** Aviso u oficio de maquila con una antigüedad no mayor a 360 días naturales, en el caso de lotes que no se almacenen en un sitio autorizado en el registro sanitario;
- XIV.** Permiso de simplificación y reducción analítica, cuando aplique;
- XV.** Avisos de prórroga, que en su caso, se hayan realizado en términos del párrafo segundo del artículo 189, del Reglamento, tratándose de productos que se encuentren dentro del periodo de agotamiento de materiales de envase, empaque o producto terminado por modificaciones al registro sanitario;
- XVI.** Certificado de ausencia de Virus de Inmunodeficiencia Humana tipos 1 y 2, Virus de Hepatitis B, Virus de Hepatitis C, Trypanosoma cruzi, Treponema pallidum, y no exceder el límite indicado en la FEUM de Parvovirus B-19; emitido por la autoridad sanitaria del país de origen, o en su defecto, avalada por la misma, para hemoderivados humanos o aquéllos que los contengan en su formulación. Cuando el Trypanosoma cruzi o el Treponema pallidum, no sean endémicos del país de origen del plasma, no será obligatorio presentar las pruebas, pero sí, el oficio de autorización de exención de pruebas emitido por la COFEPRIS. En caso de que la autoridad sanitaria del país de origen no haya emitido dicho certificado, deberá presentarse el oficio de autorización de exención de certificado de marcadores virales emitido por la COFEPRIS, para lo cual se deberá acompañar a la solicitud:
- a)** Declaración sobre la política del plasma sobre el origen (países de origen del plasma), la recolección (centros de colección aprobados por la autoridad sanitaria local y auditados por el fabricante del hemoderivado), selección de donadores (análisis realizados a las donaciones), criterios de exclusión, transporte, almacenamiento, análisis de las mezclas del plasma y fabricación (rastrearabilidad) firmado por el Responsable sanitario;
  - b)** La autorización de los centros de colecta de sangre, y
  - c)** Las medidas tomadas por el fabricante que aseguren un sistema que permita la rastreabilidad de cada donación, desde el establecimiento donde se realice la donación hasta los productos terminados y viceversa.

- XVII.** Carta dirigida al titular del registro sanitario notificándole la importación del lote, en aquellos casos en los que la Liberación de Lotes de Productos Biológicos no sea tramitada por el titular del registro sanitario o los establecimientos autorizados como distribuidores en el mismo;
- XVIII.** Permiso de Venta o Distribución de la Primera partida, para la Liberación documental de Partidas subsecuentes, independientemente del establecimiento que haya tramitado la Primera partida, en los casos que así proceda, y
- XIX.** Autorizaciones emitidas por la COFEPRIS en las que se indiquen condiciones especiales que involucren al producto.

Asimismo, se deberá acompañar a la solicitud para la Liberación de Lotes de Productos Biológicos copia de la autorización del procedimiento de muestreo referida en los numerales Décimo y Décimo Primero, de los presentes Lineamientos, así como el formato de muestreo que para tal efecto dé a conocer la COFEPRIS en su página de internet, debidamente llenado.

Tratándose de productos con acondicionamiento local, la solicitud para la Liberación de Lotes de Productos Biológicos deberá presentarse una vez concluido el acondicionamiento del 100% de la cantidad importada.

La COFEPRIS contará con veinte días hábiles, contados a partir del día hábil siguiente a la fecha de presentación de la solicitud de Permiso para Venta o Distribución de los lotes de productos biológicos, para emitir el oficio de prevención al trámite, el permiso de Liberación de Lotes de Productos Biológicos, o el oficio de remisión de muestras, según corresponda.

El oficio a que se refiere el párrafo anterior, estará a disposición del solicitante en las ventanillas del Centro Integral de Servicios de la COFEPRIS durante un periodo de treinta días hábiles. La fecha de disponibilidad del oficio, podrá consultarse en la página de internet de la COFEPRIS.

**NOVENO.** Los lotes o fracciones de los mismos, que estén destinados a exportación no requerirán de muestreo y análisis por parte de la COFEPRIS cuando el solicitante así lo declare en su solicitud o en escrito anexo a la misma, lo que no le excluirá de la presentación de la documentación que le corresponda conforme al numeral anterior.

De ser correcta la documentación, procederá la Liberación documental.

Una vez que el producto autorizado conforme al presente numeral haya salido del territorio nacional, el solicitante deberá presentar ante la COFEPRIS, la factura y guía aérea, marítima o terrestre correspondientes, dentro de los diez días hábiles posteriores a la fecha de salida del producto, a fin de concluir el trámite.

**DÉCIMO.** El lote de Producto biológico terminado será muestreado por la autoridad sanitaria o por el solicitante, en este último caso, previa autorización de la COFEPRIS al procedimiento de muestreo, que para tal efecto presente el solicitante.

**DÉCIMO PRIMERO.** Para obtener la autorización del procedimiento de muestreo de Producto terminado a que hace referencia el numeral anterior, el solicitante deberá presentar su propuesta de procedimiento, acompañada de copia de la información técnica utilizada. El procedimiento debe considerar que:

- I.** El muestreo del producto se realice en el sitio de almacenamiento en territorio nacional;
- II.** El número de contenedores a muestrear respecto de la cantidad declarada en la solicitud de Liberación de Lotes de Productos Biológicos, y la cantidad de muestras tomada de cada contenedor, contado en la presentación comercial, debe estar basada en criterios estadísticos. El tamaño de la muestra no puede ser menor a la cantidad necesaria para cubrir el total de pruebas analíticas;
- III.** Las muestras deberán tomarse por triplicado, conteniendo cada una, cantidad suficiente para la realización del análisis oficial, más un excedente para cubrir imprevistos, las cuales serán distribuidas de la siguiente manera:
  - a.** La primera será enviada a la CCAYAC o al Tercero autorizado, para su análisis oficial;
  - b.** La segunda quedará en poder del solicitante para su análisis particular, en caso de impugnar los resultados, y
  - c.** La tercera quedará en poder del solicitante, a disposición de la autoridad sanitaria, con el carácter de muestra testigo.

Cuando el análisis se realice en más de un laboratorio, las muestras podrán subdividirse, de acuerdo a los requerimientos de análisis, y

- IV.** En su caso, los puntos críticos derivados de la validación de la cadena de frío.

La vigencia de la autorización a un procedimiento de muestreo, otorgada conforme a lo dispuesto por el presente numeral, será de treinta meses.

**DÉCIMO SEGUNDO.** El análisis oficial de muestras, podrá efectuarse por:

- I. La CCAYAC, y
- II. Los Terceros autorizados, salvo que se trate de vacunas.

Para efectos de lo anterior, la muestra que corresponda, deberá entregarse acompañada del original de oficio de remisión que emita la COFEPRIS.

**DÉCIMO TERCERO.** Cuando un Certificado Analítico de Producto terminado sea emitido por un Tercero autorizado para la liberación interna del fabricante, el análisis oficial con fines de Liberación de Lotes de Productos Biológicos, deberá efectuarse en un laboratorio distinto.

**DÉCIMO CUARTO.** El análisis oficial deberá contener todas las pruebas señaladas en la FEUM vigente, o las que correspondan conforme a las disposiciones aplicables, para lo cual se tomará en cuenta lo siguiente:

- A. Cuando una prueba o especificación farmacopéica no le aplique al Producto terminado, el titular del registro sanitario o su representante legal, deberá notificarlo a la COFEPRIS, a fin de que se le emita un oficio de conocimiento, para lo que deberá presentar mediante escrito libre:
  - a. Nombre de la prueba, y
  - b. Sustento técnico-científico por el que no le resulta aplicable.
- B. Cuando el fabricante actualice, adicione o elimine una prueba, en cuanto a su metodología, equipos, reactivos, insumos, o especificaciones, el titular del registro sanitario o su representante legal, deberá notificarlo a la COFEPRIS, a fin de que ésta emita un oficio de conocimiento, para lo que deberá presentar mediante escrito libre:
  - a. Nombre de la prueba;
  - b. Sustento técnico-científico de la actualización, sustitución, adición o eliminación;
  - c. Comparativo del certificado analítico y de la prueba antes y después del cambio, y
  - d. En su caso, prueba o especificación que le sustituye, en caso de que aplique.
- C. Cuando una prueba deba ser implementada como parte del análisis oficial, el titular del registro sanitario o su representante legal, deberá notificarlo a la COFEPRIS, a fin de que se le emita un oficio de conocimiento, para lo que deberá presentar mediante escrito libre:
  - a. Motivo por el que no se encuentra implementada;
  - b. Laboratorio donde hará la prueba;
  - c. Cronograma de proceso de implementación.  
Cuando el tiempo total de implementación de la prueba supere los seis meses, deberán justificarse ampliamente los motivos y anexar la documentación probatoria, y
  - d. En caso de que el plazo de implementación de la prueba no sea suficiente, podrá solicitarse una prórroga indicando el motivo y anexando documentación soporte que justifique la ampliación del plazo.

Cuando un informe de resultados no cuente con todas las pruebas, deberá acompañarse de alguno de los oficios señalados en los apartados anteriores o del permiso de reducción analítica, vigente.

**DÉCIMO QUINTO.** Para solicitar el análisis oficial de muestras en la CCAYAC, el solicitante deberá cumplir con los siguientes requisitos:

- I. Presentar el calendario de ingreso de muestras durante el mes de noviembre a la CCAYAC, para su autorización, el cual debe incluir los siguientes datos:
  - a. Denominación distintiva;
  - b. Denominación genérica;
  - c. Fabricante, y
  - d. Cronograma de ingreso de muestras indicando cantidad de lotes por semana de ingreso;
- II. Deberán estar implementadas todas las metodologías de análisis del producto antes de autorizar la programación correspondiente;

- III. En el caso de requerirse la transferencia de metodologías por adición, actualización, modificación o sustitución de los métodos, el solicitante deberá entregar a la CCAYAC:
- a. La cantidad suficiente de muestras y los insumos necesarios para realizar el análisis por sextuplicado para la calificación de la transferencia, y
  - b. Los resultados del análisis realizado por el fabricante en sus instalaciones para el mismo lote ingresado, por sextuplicado, a fin de comprobar que no existe diferencia significativa con los resultados de la CCAYAC, o enviar el informe de validación completo, incluyendo anexos con los datos individuales obtenidos durante el ensayo.

Al término de la implementación de la prueba analítica, la CCAYAC emitirá al fabricante el oficio de resolución de transferencia de la metodología;

- IV. Las muestras deberán entregarse en contenedor cerrado, en las condiciones de conservación autorizadas en el registro sanitario y acompañarse de lo siguiente:
- a. Original del oficio de remisión de muestras;
  - b. Acta de muestreo y sus anexos, emitidos por la COFEPRIS, o del formato de muestreo del solicitante;
  - c. Formato de cotización de productos biológicos;
  - d. Original de la ficha del pago de derechos correspondiente;
  - e. Protocolo resumido de fabricación del lote;
  - f. Certificado analítico del fabricante del producto o certificado de calidad emitido por la autoridad competente del país de origen;
  - g. Diluyentes correspondientes de acuerdo a lo indicado en el registro sanitario, en el caso de productos liofilizados y sus respectivos certificados de análisis;
  - h. Materiales de referencia específicos. Los materiales de referencia y/o reactivos con los que deben ingresar las muestras se solicitarán de acuerdo al número de lotes programados, e
  - i. Etiqueta de identificación adherida, sin alteraciones, en donde se observen claramente los datos siguientes:
    1. Descripción de la muestra:
      - 1.1. Denominación distintiva;
      - 1.2. Denominación genérica, y
      - 1.3. Número de lote de Producto terminado;
    2. Fecha y hora de muestreo;
    3. Lugar de muestreo, y
    4. Nombre y firma de quien realizó el muestreo.

Estos datos deberán coincidir con la documentación presentada, y

- V. Todos los paquetes de muestras deberán cumplir con la cantidad y requerimientos establecidos en los criterios y requisitos para el ingreso de muestras, disponible en la página de internet de la COFEPRIS.

**DÉCIMO SEXTO.** COFEPRIS emitirá por escrito el permiso de venta o distribución de productos biológicos, para el lote de Producto terminado, dentro de los diez días hábiles posteriores a que la Comisión de Autorización Sanitaria de la COFEPRIS reciba:

- I. El reporte original de resultados analíticos emitidos por la CCAYAC o, en su caso, por un Tercero autorizado, o
- II. La información faltante solicitada mediante requerimiento o mediante indicación hecha en acta de verificación sanitaria levantada por la COFEPRIS, en aquellos casos en que ya se cuente con los resultados analíticos.

**DÉCIMO SÉPTIMO.** COFEPRIS podrá, en cualquier momento del proceso de trámite, emitir oficio de requerimiento de información con base en la detección de anomalías, deficiencias, o falta de evidencia documental.

**DÉCIMO OCTAVO.** COFEPRIS emitirá el permiso de venta o distribución de productos biológicos:

- I. Cuando los resultados analíticos estén completos y dentro de especificación;
- II. Cuando se trate de Partidas subsecuentes, para lo cual se deberá acompañar a la solicitud, copia del permiso de venta o distribución de productos biológicos de la Primera partida;
- III. Cuando los lotes estén destinados a la exportación, en cuyo caso, el permiso de venta o distribución de productos biológicos emitido por la COFEPRIS, no exenta a los lotes, de cumplir con la legislación del país destino, y
- IV. Cuando el producto cuente con permiso de simplificación, y al lote le corresponda ser liberado documentalmente, siempre que no existan requerimientos de información pendientes de atender.

**DÉCIMO NOVENO.** La COFEPRIS, cuando los resultados analíticos se encuentren fuera de especificación con respecto a la bibliografía aplicable, informará dicha circunstancia al solicitante mediante oficio, en el que se le otorgará un plazo no mayor a quince días hábiles, a efecto de:

- I. Informar el destino final del lote, en caso de que el solicitante acepte el resultado fuera de especificación, en cuyo supuesto, para concluir el trámite, deberá remitirse a la COFEPRIS, la documentación que lo avale.

El destino final a que se hace referencia en el párrafo anterior, no podrá considerar su uso en seres humanos, o

- II. Solicitar se comprueben los resultados analíticos, en términos de lo previsto en el numeral Vigésimo de los presentes Lineamientos.

Transcurrido el plazo antes señalado, sin que el interesado haya solicitado la comprobación del resultado del análisis oficial, éste quedará firme y deberá procederse conforme a la fracción I, del presente numeral.

**VIGÉSIMO.** Para solicitar la comprobación de un resultado fuera de especificaciones, el solicitante deberá:

- I. Reanalizar la prueba fallida, a través de la CCAYAC o un Tercero autorizado, para lo cual se utilizará la muestra a que hace referencia el numeral Décimo Primero, fracción III, inciso b, de los presentes Lineamientos;
- II. Ingresar, dentro del plazo señalado en el numeral Décimo Noveno, de los presentes Lineamientos, mediante escrito libre, el informe original del reanálisis, indicando dos fechas propuestas para la realización del análisis de comprobación. En caso de que el análisis de comprobación no se pueda realizar en un laboratorio diferente al que emitió el resultado fuera de especificación, podrá realizarse nuevamente en éste, en presencia de un experto que designe el solicitante y de conformidad con el procedimiento de resultados fuera de especificaciones del Tercero Autorizado. Asimismo, se deberá de anexar el original del reporte de investigación de fallas correspondiente. Sin el cumplimiento de este requisito no se dará trámite a la solicitud de comprobación y el resultado del análisis oficial quedará firme;

Cuando la prueba que da lugar a la solicitud de comprobación requiera un tiempo de análisis superior a los quince días hábiles:

- a. El solicitante podrá presentar ante la COFEPRIS únicamente su escrito de solicitud de comprobación y copia del recibo de muestra del laboratorio donde se está corriendo la prueba, y
  - b. Al término del análisis, el solicitante deberá exhibir ante la COFEPRIS el informe original, a efecto de continuar con el trámite.
- III. La COFEPRIS notificará por escrito al solicitante, el lugar, fecha y hora en que deberá presentarse su experto técnico, a efecto de observar y realizar comentarios al análisis de comprobación. En caso de que la comprobación se realice por un Tercero Autorizado, también participará un experto de la CCAYAC. Para efectos de lo anterior, se observará lo siguiente:
    - a. Los expertos deberán presentarse con el equipo de protección adecuado para la prueba;
    - b. El solicitante deberá llevar la muestra testigo, a que se refiere el numeral Décimo Tercero, fracción III, inciso c, de los presentes Lineamientos, y
    - c. Se deberá exhibir el comprobante de pago de derechos de la prueba, en caso de que sea realizada en la CCAYAC;
  - IV. Para el caso de vacunas, sólo se requerirá presentar el escrito de solicitud de comprobación de resultados, en razón de que la CCAYAC realizará de manera oficiosa el segundo análisis previo a notificar al solicitante, los resultados fuera de especificaciones.

**VIGÉSIMO PRIMERO.** El resultado del análisis de la muestra testigo será el que en definitiva acredite si el producto en cuestión reúne o no los requisitos y especificaciones sanitarios exigidos. COFEPRIS hará del conocimiento del solicitante dicho resultado, mediante oficio que emita dentro del plazo de diez días hábiles, contados a partir del día siguiente a la fecha en que la Comisión de Autorización Sanitaria de la COFEPRIS reciba el Acta de Comprobación, en el que se le informará que:

- I. El producto reúne los requisitos y especificaciones establecidas, y se procederá a otorgar el permiso de venta o distribución de productos biológicos, o
- II. Se ratifica el resultado fuera de especificaciones y se declara improcedente la solicitud de Liberación de Lotes de Productos Biológicos.

### **CAPITULO III**

#### **Del Procedimiento Simplificado**

**VIGÉSIMO SEGUNDO.** La Liberación de Lotes de Productos Biológicos no clasificados como antibióticos podrá sujetarse al Procedimiento simplificado, el cual consiste en la Liberación documental del 50% al 75% anual de los lotes de un producto, mientras que el porcentaje restante, deberá sujetarse al Procedimiento ordinario para obtener el permiso de venta o distribución de productos biológicos. No serán incluidos en la liberación documental aquellos productos cuya cantidad de lotes a distribuir o fabricar en los Estados Unidos Mexicanos sea menor a 9.

**VIGÉSIMO TERCERO.** La COFEPRIS emitirá la autorización para que un producto biológico pueda sujetarse al Procedimiento simplificado, cuando el titular del registro sanitario o su representante legal, acrediten, con la evidencia documental correspondiente al Historial sanitario del producto, que comprenda al periodo mínimo de tres años, así como los 20 lotes inmediatos anteriores a la solicitud, que:

- I. El proceso de fabricación del producto a través del tiempo no involucra cambios ni alteraciones al proceso bajo el cual fue otorgado el registro sanitario vigente, que impacten en la calidad del producto, para lo cual deberá presentar:
  - a. Copia simple del histórico de oficios de autorización del registro sanitario, y
  - b. Copia simple de la revisión anual de producto para cada sitio de fabricación involucrado en la solicitud, impresa en su versión ejecutiva y en soporte digital la versión detallada con todos sus anexos, con especial atención a las acciones correctivas y preventivas, cambios efectuados al proceso, solicitudes de cambio al proceso, rechazos, retrabajos, reprocesos, control y consistencia del proceso, resultados fuera de especificaciones, resultados fuera de tendencia, quejas, devoluciones, y retiros de mercado; y cuando sean necesarios para la comprensión o sustento de decisiones técnicas indicadas en la revisión anual, deberán anexarse los documentos referidos en la misma, los gráficos de control y consistencia del proceso y su análisis de tendencias.

Quando los lotes ingresados hayan sido fabricados en un periodo mayor a los últimos tres años, deberán remitirse las revisiones anuales correspondientes a los años de fabricación;

- II. Los fabricantes involucrados en el proceso de fabricación del producto desde fármaco hasta Producto semiterminado, cuentan con certificación vigente de las BPF emitida por la COFEPRIS o de ser el caso, se dará reconocimiento al certificado respectivo expedido por la autoridad competente del país de origen, siempre y cuando existan acuerdos de reconocimiento en esta materia entre las autoridades competentes de ambos países.

La visita de verificación para la obtención de la certificación de las BPF, será realizada únicamente por personal de la COFEPRIS, conforme a las disposiciones aplicables;

- III. El historial de farmacovigilancia, alertas, quejas, reportes o denuncias, de origen nacional o internacional, relativos a la seguridad y eficacia del producto, representa un riesgo aceptable para la salud de la población, para lo que deberá presentarse copia de los acusos de los reportes periódicos de seguridad emitidos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia de la COFEPRIS, y
- IV. El comportamiento estadístico de los resultados analíticos es consistente con las especificaciones señaladas en la FEUM para cada una de las pruebas, o en caso de no encontrarse en la misma, con el certificado analítico del fabricante. Para efectos de lo anterior, se deberá presentar el análisis estadístico de los últimos 20 lotes consecutivos tramitados ante la COFEPRIS, con los

resultados obtenidos por el fabricante y por el laboratorio usado para el análisis oficial en los Estados Unidos Mexicanos, para cada prueba, a fin de demostrar que no existen diferencias significativas. Este análisis estadístico deberá incluir:

- a. Tablas y gráficos de análisis de consistencia;
- b. Tablas y gráficos de análisis de tendencias, y
- c. Tablas y gráficos de análisis comparativo entre ambos laboratorios.

La COFEPRIS emitirá el oficio de prevención o la resolución a la solicitud presentada en términos del presente numeral, en un plazo máximo de sesenta días hábiles posteriores a la fecha de su ingreso. En caso de ser procedente emitir el permiso de simplificación, éste tendrá una vigencia de treinta meses, sin perjuicio de que pierda sus efectos antes de dicho plazo, en términos de lo dispuesto en los presentes Lineamientos y demás disposiciones aplicables. En caso de que la COFEPRIS no emita la resolución correspondiente en el plazo señalado, ésta se entenderá en sentido negativo.

En caso de que la documentación presentada por el solicitante en desahogo de una prevención resulte insuficiente, la COFEPRIS podrá emitir hasta dos oficios de requerimiento, a efecto de que, dentro del plazo que se señale en dichos oficios, se proporcione información adicional. La COFEPRIS contará con un plazo de sesenta días hábiles, contados a partir del día siguiente al de la recepción de la nueva información, para dar respuesta a la evidencia presentada. En caso de que la COFEPRIS no emita la resolución correspondiente en el plazo señalado, ésta se entenderá en sentido negativo.

**VIGÉSIMO CUARTO.** La COFEPRIS podrá otorgar la Liberación de Lotes de Productos Biológicos a un Producto con sujeción al Procedimiento simplificado, cuando con fines de contención de brotes epidémicos o de prevención de riesgos inminentes a la salud pública, el Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud, bajo su responsabilidad, lo solicite a la COFEPRIS mediante oficio en el que sustente su petición, indicando la denominación distintiva del producto, y el fabricante del medicamento.

La COFEPRIS emitirá la resolución correspondiente, considerando el historial sanitario del producto señalado en el numeral anterior, en un plazo máximo de cinco días hábiles posteriores a la fecha de ingreso del oficio, la cual, en caso de ser procedente, tendrá una vigencia de tres meses, pudiendo ser prorrogada por plazos iguales, a petición del Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud mediante oficio dirigido a la COFEPRIS, en el que sustente que el plazo primeramente otorgado, o los subsecuentes, no fueron suficientes para contener el brote epidémico de que se trate, o para prevenir el riesgo inminente a la salud pública que haya dado origen a la petición inicial.

**VIGÉSIMO QUINTO.** El porcentaje de lotes liberados documentalmente para un producto con permiso de simplificación podrá ser modificado, dentro de los valores establecidos en el numeral Vigésimo Segundo de los presentes Lineamientos, en función de los resultados analíticos y el comportamiento de calidad del producto.

**VIGÉSIMO SEXTO.** El titular del permiso de simplificación deberá informar el calendario de trámites de liberación, indicando la cantidad estimada de lotes a tramitar por mes dentro de un año natural, por él y por aquéllos a quienes autorice la tramitación de lotes ante la COFEPRIS, en los siguientes casos:

- I. Hasta diez días hábiles después de recibir el permiso de simplificación. En caso de no enviar el calendario en este plazo, el permiso de simplificación quedará suspendido hasta su recepción;
- II. Durante la última semana de noviembre de cada año, y
- III. Inmediatamente cuando el calendario previamente notificado no se vaya a cumplir, indicando la justificación correspondiente.

**VIGÉSIMO SÉPTIMO.** La selección de los lotes que serán analizados la realizará la COFEPRIS de forma aleatoria con base en el calendario anual de trámites de liberación de lotes, bajo las siguientes consideraciones:

- I. No serán consideradas las partidas subsecuentes dentro del conteo de lotes anuales para la aplicación del porcentaje de análisis, ni los lotes que se destinen en su totalidad para exportación;
- II. Los lotes que habrán de ser analizados conforme al Procedimiento simplificado, serán seleccionados aleatoriamente por la COFEPRIS durante todo el año, hasta completar el porcentaje correspondiente;

III. Cuando existan modificaciones al calendario, conforme a lo siguiente:

Trimestre del año corriente que se altera	Se esperan menos lotes de los indicados	Se esperan más lotes de los indicados
Primero al Tercero	El número de lotes anuales a analizar se modifica de acuerdo con el nuevo total, considerando los ya analizados	El número de lotes anuales a analizar se modifica de acuerdo con el nuevo total, considerando los ya analizados
Cuarto	El número de lotes anuales a analizar se modifica de acuerdo con el nuevo total, considerando los ya analizados	El número de lotes a analizar no se modifica con respecto al nuevo total y deberán sumar los excedentes al siguiente año

IV. Cuando se esperen más lotes en el cuarto trimestre del año y el permiso de simplificación pierda su vigencia antes del primer trimestre del año siguiente, quedando lotes pendientes de análisis, para cubrir el porcentaje que corresponda, se modificará el total de lotes dentro del año que se modifica.

**VIGÉSIMO OCTAVO.** Para mantener los efectos del permiso de simplificación, su titular deberá remitir mediante escrito libre, la revisión anual de producto a que se refiere el numeral Vigésimo Tercero de los presentes Lineamientos en cuanto lo tengan disponible, a fin de que se evalúe si continúa cumpliéndose el supuesto señalado en la fracción I, del citado numeral.

En caso de que la documentación presentada por el solicitante resulte insuficiente, la COFEPRIS podrá emitir hasta dos oficios de requerimiento, a efecto de que, dentro del plazo que se señale en dichos oficios, se proporcione información adicional. La COFEPRIS contará con un plazo de sesenta días hábiles, contados a partir del día siguiente al de la recepción de la nueva información, para dar respuesta a la evidencia presentada. En caso de que la COFEPRIS no emita la resolución correspondiente en el plazo señalado, ésta se entenderá en sentido negativo.

**VIGÉSIMO NOVENO.** El permiso de simplificación perderá sus efectos de manera inmediata en cualquiera de los siguientes casos:

- I. Cuando hayan modificaciones a la formulación o al material de envase;
- II. Cuando haya cambio de sitio de fabricación;
- III. Cuando se incumpla el supuesto establecido en la fracción I del numeral Vigésimo Tercero de los presentes Lineamientos;
- IV. Cuando el Certificado de BPF pierda su vigencia y no se encuentre en trámite uno nuevo ante la COFEPRIS;
- V. Cuando haya denuncias confirmadas, alertas sanitarias nacionales o internacionales relativas a la seguridad, eficacia, o a las BPF del producto, y
- VI. Cuando se ratifique más de un lote con resultado fuera de especificación en pruebas directamente relacionadas con la seguridad, calidad o eficacia del producto, y no se demuestre que se debió a causas posteriores a la fabricación.

**TRIGÉSIMO.** La COFEPRIS podrá incrementar el número de lotes a analizar hasta el 100% conforme al Historial sanitario del producto o del fabricante, en los siguientes casos:

- I. De manera inmediata cuando un lote resulte fuera de especificación en cualquier prueba, por cualquier causa.

La COFEPRIS dejará sin efecto el incremento de lotes a analizar a que se refiere el párrafo primero de este numeral y se retomará el porcentaje previamente autorizado, cuando como resultado de la comprobación realizada a los resultados analíticos, se compruebe que el lote se encuentra dentro de especificación;

- II. Cuando el calendario anual se modifique en más de tres trimestres anuales y no exista la notificación correspondiente, y
- III. Cuando se detecten riesgos potenciales a la salud relacionados con la calidad del producto.

El titular del permiso de simplificación podrá presentar la evidencia que demuestre que el riesgo es aceptable ante la COFEPRIS para su evaluación, a efecto de que se establezca el porcentaje de muestreo que corresponda en términos de los presentes Lineamientos.

**TRIGÉSIMO PRIMERO.** Para renovar el permiso de simplificación, su titular deberá presentar ante la COFEPRIS su solicitud de renovación por lo menos sesenta días hábiles antes de que concluya la vigencia de dicho permiso, para lo cual se deberá anexar:

- I. Los requisitos señalados en el numeral Vigésimo Tercero, fracciones I, II y III, de los presentes Lineamientos. Para las Revisiones anuales que hayan sido presentadas en cumplimiento al numeral Vigésimo Octavo, de los presentes Lineamientos, se deberá anexar copia del oficio de respuesta recibido;
- II. El análisis estadístico de los lotes cuyo permiso de venta o distribución de productos biológicos se hayan tramitado ante la COFEPRIS, a partir de la fecha de emisión del permiso de simplificación anterior, con los resultados obtenidos por el fabricante y por el laboratorio usado para el análisis oficial en los Estados Unidos Mexicanos, para cada prueba, acumulándolos a los datos con los que obtuvo la autorización, que incluya:
  - a. Tablas y gráficos de análisis de consistencia;
  - b. Tablas y gráficos de análisis de tendencias, y
  - c. Tablas y gráficos de análisis comparativo entre ambos laboratorios, y
- III. Anexar copia de los oficios de mantenimiento.

La COFEPRIS emitirá la resolución al trámite de renovación del permiso de simplificación, dentro de los sesenta días hábiles posteriores a la fecha de presentación de la solicitud. La fecha de disponibilidad de dicho oficio podrá consultarse en la página de internet de la COFEPRIS.

En caso de que la documentación presentada por el solicitante en desahogo de una prevención resulte insuficiente, la COFEPRIS podrá emitir hasta dos oficios de requerimiento, a efecto de que, dentro del plazo que se señale en dichos oficios, se proporcione información adicional. La COFEPRIS contará con un plazo de sesenta días hábiles, contados a partir del día siguiente al de la recepción de la nueva información, para dar respuesta a la evidencia presentada. En caso de que la COFEPRIS no emita la resolución correspondiente en el plazo señalado, ésta se entenderá en sentido negativo.

En caso de que el Permiso de simplificación por vencer no se presente dentro del plazo señalado en el párrafo primero del presente numeral, éste no será renovado.

En tanto no sean resueltas las solicitudes de renovación presentadas conforme a lo establecido en el presente numeral, el permiso de simplificación anterior continuará surtiendo sus efectos.

En caso de que se determine que hay incumplimiento de cualquiera de los requisitos señalados en el presente numeral, y el permiso anterior aún tenga vigencia, éste quedará sin efecto lo que será notificado al solicitante como parte de la resolución a la renovación.

**TRIGÉSIMO SEGUNDO.** El permiso de simplificación no exime a su titular, de que todos los lotes autorizados conforme al Procedimiento simplificado, sean sujetos a vigilancia sanitaria para que la autoridad competente determine el comportamiento que reporta el fabricante o distribuidor y en el que se constate que no se han modificado las condiciones bajo las cuales se le otorgó el registro sanitario y el permiso de simplificación.

## Capítulo IV

### De los antibióticos

**TRIGÉSIMO TERCERO.** La Liberación de Lotes de Productos Biológicos considerados como antibióticos, es aplicable a la materia prima.

**TRIGÉSIMO CUARTO.** El solicitante que requiera obtener el permiso de venta o distribución de cada lote de materia prima antibiótica, se sujetará a lo siguiente:

- I. Se deberá apegar y cumplir con las disposiciones jurídicas y administrativas aplicables en la materia;
- II. Presentar solicitud ante la COFEPRIS, anexando lo siguiente:
  - a. Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento;
  - b. Aviso de Responsable sanitario;
  - c. Certificado de análisis de Producto terminado emitido por el fabricante;
  - d. Cuando la materia prima sea de importación, además de lo anterior, se deberá presentar:
    1. Factura;
    2. Permiso de importación;
    3. Guía de transporte;
    4. Pedimento aduanal y sus anexos, y
    5. Oficio de retiro de mercancía o acta de reconocimiento sanitario en aduana.

La COFEPRIS contará con un plazo de quince días hábiles, contados a partir del día siguiente a la fecha de recepción de la solicitud para emitir el oficio de prevención al trámite, de ser necesario, o el permiso de venta o distribución de productos biológicos, según corresponda.

La resolución estará a disposición del solicitante en las ventanillas del Centro Integral de Servicios de la COFEPRIS durante un periodo de treinta días hábiles. La fecha de disponibilidad del oficio, podrá consultarse en la página de internet de la COFEPRIS.

**TRIGÉSIMO QUINTO.** Cuando el fabricante, nacional o extranjero, cuente con certificado de BPF vigente emitido por la COFEPRIS, conforme a las disposiciones jurídicas vigentes en materia de BPF de fármacos no requerirá presentar el permiso de venta o distribución de producto biológico para cada lote, pero deberá presentar un balance de la cantidad distribuida trimestralmente.

## CAPITULO V

### De la reducción de pruebas analíticas

**TRIGÉSIMO SEXTO.** La Liberación de Lotes de Productos Biológicos podrá realizarse con base en el esquema de reducción de pruebas analíticas, el cual será aplicable únicamente al análisis oficial, lo que implica que:

- I. El permiso de venta o distribución de productos biológicos se podrá obtener realizando un menor número de pruebas analíticas de las requeridas en la FEUM vigente, o en su caso de las señaladas en el certificado analítico del fabricante, cuando la monografía del producto no se encuentre incluida en la FEUM; siempre y cuando no se trate de pruebas analíticas indicativas de seguridad y eficacia.
- II. La reducción de pruebas analíticas aplica a un porcentaje proporcional y representativo de la cantidad de lotes anuales que se estimen serán tramitados ante la COFEPRIS conforme a criterios estadísticos para establecer planes de muestreo por niveles de inspección general. El resto de los lotes deberán someterse al análisis completo que les corresponda, en términos de lo especificado en la FEUM vigente, o conforme a las pruebas señaladas en el certificado analítico del fabricante, en caso de que la monografía del producto no se encuentre incluida en la FEUM.
- III. La inclusión al esquema de reducción de pruebas analíticas se otorga de manera independiente al permiso de simplificación.

**TRIGÉSIMO SÉPTIMO.** La reducción de pruebas analíticas no será procedente en aquellos casos en que se tramiten menos de 9 lotes por año.

**TRIGÉSIMO OCTAVO.** La COFEPRIS emitirá la autorización para que un producto biológico pueda sujetarse al esquema de reducción de pruebas analíticas, cuando el titular del registro sanitario o su representante legal, acrediten con la evidencia documental correspondiente al Historial sanitario del producto, que comprenda al periodo mínimo de tres años, así como los 20 lotes inmediatos anteriores a la solicitud, comercializados en los Estados Unidos Mexicanos, que:

- I. Presente evidencia de que los lotes considerados:
  - a. Mantienen la misma formulación. Sólo se permite variación en el contenido de activo, y
  - b. Usan la misma especificación, tanto el fabricante como en el análisis oficial, para todas las pruebas;
- II. Presente el análisis de riesgo que incluya el sustento técnico y científico que explique:
  - a. La función de cada una de las pruebas que se pretenden reducir;
  - b. El atributo de calidad que se evalúa con dichas pruebas, y
  - c. El sustento que demuestre que la reducción de las pruebas no repercute en la evaluación del atributo de calidad que determinan;
- III. El proceso de fabricación del producto a través del tiempo no involucra cambios ni alteraciones al proceso bajo el cual fue otorgado el registro sanitario vigente, que impacten en la calidad del producto; para lo cual deberá presentar:
  - a. Copia simple del histórico de oficios de autorización del registro sanitario;
  - b. Copia simple de la revisión anual de producto correspondiente a los años de fabricación de los 20 lotes presentados, para cada sitio de fabricación involucrado en la solicitud, impresa en su versión ejecutiva y en soporte digital la versión detallada con todos sus anexos, con especial atención a las acciones correctivas y preventivas, cambios efectuados al proceso, solicitudes de cambio al proceso, rechazos, retrabajos, reprocesos, control y consistencia del proceso, resultados fuera de especificaciones, resultados fuera de tendencia, quejas, devoluciones, y retiros de mercado; y cuando sean necesarios para la comprensión o sustento de decisiones técnicas indicadas en la revisión anual, deberán anexarse los documentos referidos en la misma, los gráficos de control y consistencia del proceso y su análisis de tendencias.  
  
Cuando los lotes ingresados hayan sido fabricados en un periodo mayor a los últimos tres años, deberán remitirse las revisiones anuales correspondientes a los años de fabricación;
  - c. Estudios de estabilidad a largo plazo, confirmatorios de caducidad;
  - d. Listado de las pruebas analíticas que realiza el fabricante al producto, sus especificaciones y metodología detallada;
  - e. Histórico de los cambios que se han hecho a las técnicas analíticas de cada una de las pruebas que realizan al producto, y.
  - f. Listado de lotes que se han analizado y sus certificados analíticos emitidos por el fabricante y por quien los analizó en los Estados Unidos Mexicanos, ya sea la CCAYAC o un Tercero autorizado;
- IV. Los fabricantes involucrados en el proceso de fabricación del producto desde fármaco hasta Producto semiterminado, cuentan con certificación vigente de las BPF emitida por la COFEPRIS o en su caso, se dará reconocimiento al certificado respectivo expedido por la autoridad competente del país de origen, siempre y cuando existan acuerdos de reconocimiento en esta materia entre las autoridades competentes de ambos países;
- V. El historial de farmacovigilancia, alertas, quejas, reportes o denuncias de origen nacional o internacional relativos a la seguridad y eficacia del producto, representa un riesgo aceptable para la salud de la población, dicho riesgo será determinado internamente por la COFEPRIS. Para lo que deberá presentarse copia de los acuses de los reportes periódicos de seguridad emitidos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia de la COFEPRIS, y

- VI.** El comportamiento estadístico de los resultados analíticos es consistente con las especificaciones señaladas en la FEUM para cada una de las pruebas, o en caso de no encontrarse en la misma, con el certificado analítico del fabricante. Para efectos de lo anterior, se deberá presentar el análisis estadístico de los últimos 20 lotes consecutivos tramitados ante la COFEPRIS, con los resultados obtenidos por el fabricante y por el laboratorio usado para el análisis oficial en los Estados Unidos Mexicanos, para cada prueba, a fin de demostrar que no existen diferencias significativas. Este análisis estadístico deberá incluir:
- a.** Tablas y gráficos de análisis de consistencia;
  - b.** Tablas y gráficos de análisis de tendencias, y
  - c.** Equivalencia estadística entre el resultado del fabricante y el del laboratorio que realice el análisis oficial.

La COFEPRIS emitirá el oficio de prevención o la resolución a la solicitud presentada en términos del presente numeral, en un plazo máximo de sesenta días hábiles posteriores a la fecha de su ingreso. En caso de que la COFEPRIS no emita la resolución correspondiente en el plazo señalado, ésta se entenderá en sentido negativo.

En caso de que la documentación presentada por el solicitante en desahogo de una prevención resulte insuficiente, la COFEPRIS podrá emitir hasta dos oficios de requerimiento, a efecto de que, dentro del plazo que se señale en dichos oficios, se proporcione información adicional. La COFEPRIS contará con un plazo de sesenta días hábiles, contados a partir del día siguiente al de la recepción de la nueva información, para dar respuesta a la evidencia presentada. En caso de que la COFEPRIS no emita la resolución correspondiente en el plazo señalado, ésta se entenderá en sentido negativo.

**TRIGÉSIMO NOVENO.** La COFEPRIS seleccionará de manera aleatoria, los lotes que serán analizados con pruebas completas, para lo cual el titular del permiso de reducción de pruebas analíticas deberá informar el calendario de trámites para permiso de venta que planea ingresar, es decir el número de lotes que se comercializarán en los Estados Unidos Mexicanos, indicando la cantidad estimada de lotes a tramitar por mes dentro de un año natural, por él y por aquellos a quienes autorice la tramitación de lotes ante la COFEPRIS, en los siguientes casos:

- I.** Hasta diez días hábiles después de recibir el permiso de reducción de pruebas analíticas. En caso de no enviar el calendario en este plazo el permiso de reducción de pruebas analíticas quedará suspendido hasta su recepción;
- II.** Durante la última semana de noviembre de cada año, y
- III.** Inmediatamente cuando el calendario previamente notificado no se vaya a cumplir, indicando la justificación correspondiente.

La indicación de análisis completo para el lote será notificada dentro del oficio de remisión de muestras, a que se refiere el numeral Octavo de los presentes Lineamientos.

**CUADRAGÉSIMO.** Para mantener los efectos del permiso de reducción de pruebas analíticas, su titular deberá enviar por escrito libre la revisión anual de producto a que se refiere el numeral Trigésimo Octavo, de los presentes Lineamientos en cuanto lo tenga disponible, a fin de que se evalúe si continúa cumpliéndose con los supuestos señalados en las fracciones III y IV, del citado numeral, acumulando los datos de los lotes tramitados durante el año a los datos con los que se obtuvo la autorización.

En caso de que la documentación presentada por el solicitante resulte insuficiente, la COFEPRIS podrá emitir hasta dos oficios de requerimiento, a efecto de que, dentro del plazo que se señale en dichos oficios, se proporcione información adicional. La COFEPRIS contará con un plazo de sesenta días hábiles, contados a partir del día siguiente al de la recepción de la nueva información, para dar respuesta a la evidencia presentada. En caso de que la COFEPRIS no emita la resolución correspondiente en el plazo señalado, ésta se entenderá en sentido negativo.

**CUADRAGÉSIMO PRIMERO.** El permiso de reducción de pruebas analíticas perderá sus efectos de manera inmediata en cualquiera de los siguientes casos:

- I.** Cuando hayan modificaciones a la formulación o al material de envase;
- II.** Cuando haya cambio de sitio de fabricación;
- III.** Cuando el Certificado de BPF pierda su vigencia y no se encuentre en trámite ante la COFEPRIS;
- IV.** Cuando haya denuncias confirmadas, alertas sanitarias nacionales o internacionales relativas a la seguridad, eficacia, o a las BPF del producto, y

- V. Cuando se ratifique más de un lote con resultado fuera de especificación en pruebas directamente relacionadas con la seguridad, calidad o eficacia del producto, y no se demuestra que se debió a causas posteriores a la fabricación.

Este supuesto no será aplicable cuando se trate de cambios en la metodología analítica.

**CUADRAGÉSIMO SEGUNDO.** Para solicitar la reducción de pruebas analíticas para un producto biológico antes de ser comercializado en los Estados Unidos Mexicanos el solicitante deberá sustentar debidamente la petición ante la COFEPRIS, mediante lo siguiente:

- I. Tratándose de razones legales, se deberá presentar el documento oficial en el que se sustente el impedimento. En caso de ser determinación de una autoridad extranjera, deberá exhibirse copia certificada del documento emitido por dicha autoridad, debidamente apostillada o legalizada, y en su caso, acompañada de su traducción al idioma español por perito traductor, o
- II. Tratándose de motivos técnicos, se deberá acreditar, cuando menos alguno de los siguientes supuestos:
  - a. Impedimento por manejo de sustancias o cepas de muy alto riesgo, para lo cual se deberá presentar:
    1. La evidencia científica del riesgo de la sustancia o cepa, y
    2. Cartas en original emitidas por los Terceros autorizados y la CCAYAC en la que declaren que no cuentan con las instalaciones o equipos necesarios, así como los motivos para no adquirirlos o adecuarlos;
  - b. Impedimento por imposibilidad de adquisición de equipo o de un reactivo, para lo cual se deberá presentar:
    1. Carta en la que se manifieste bajo protesta de decir verdad que no es posible adquirir el equipo explicando los motivos, y
    2. Carta, acompañada de los documentos con los que se sustente que el reactivo necesario no está disponible en los Estados Unidos Mexicanos, y que no es lo suficientemente estable para ser importado;
- III. Tratándose de motivos económicos, se deberá ingresar:
  - a. Costos de la realización de la prueba, que incluyan los determinados por:
    1. La cantidad de muestra,
    2. Los reactivos, y
    3. En su caso, la adquisición de equipo, y
  - b. Estudio de mercado que incluya:
    1. Incidencia y prevalencia de la enfermedad en los Estados Unidos Mexicanos, y
    2. Expectativa de ventas en lotes por año y cantidad por lote;

Las razones para solicitar la reducción de pruebas analíticas que se contemplan en el presente numeral, pueden hacerse valer de manera conjunta, en cuyo caso deberá presentarse la documentación que sustente cada una de las razones invocadas.

En caso de que se declaren razones que no se encuentren previstas en el presente numeral, se deberá sustentar el caso particular.

**CUADRAGÉSIMO TERCERO.** El esquema de reducción de pruebas analíticas no exime a su titular, de que todos los lotes autorizados conforme al mismo, sean sujetos a vigilancia sanitaria y si así lo determina la COFEPRIS, se realice el análisis completo, a efecto de que se corrobore el comportamiento que reporta el fabricante o distribuidor y en el que se constate que no se han modificado las condiciones bajo las cuales se le otorgó el registro sanitario y se autorizó la reducción de pruebas analíticas.

## CAPITULO VI

### De las acciones extraordinarias

**CUADRAGÉSIMO CUARTO.** Cuando existan circunstancias que, por constituir riesgos inminentes a la salud pública o por emergencia epidemiológica, ameriten la adopción de medidas adicionales a las dispuestas en el Capítulo III de los presentes Lineamientos, éstas se atenderán por la autoridad competente, de conformidad con las disposiciones jurídicas aplicables.