

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de noviembre y hasta el 31 de diciembre de 2020, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México. Fax: 5207 6890

Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
COMPLEJO DE PROTROMBINA HUMANA		
Es una fracción proteica del plasma que contiene al factor IX de la coagulación sanguínea junto con cantidades variables de factores II, VII y X e inhibidores de trombina como proteína C y proteína S; la presencia y cantidades de estos factores adicionales depende del método de fraccionamiento. Se obtiene del plasma humano que cumple con la monografía de Plasma humano para fraccionamiento.		
El contenido de la preparación puede contener excipientes tales como estabilizadores, heparina y antitrombina.		
La potencia de la preparación reconstituida no debe ser menor a 20 UI del factor IX humano de la coagulación por mililitro, establecido en la etiqueta.		
Si el contenido de cualquiera de los factores se toma como un valor individual, la potencia		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
estimada no debe ser menor de 80 % y no mayor de 125 % de la potencia establecida; si el contenido de los factores está indicado como un rango, la potencia estimada no debe ser menor que el límite inferior y no mayor que el límite superior del rango fijado.		
REQUISITOS DE VALIDACIÓN VIROLÓGICA. En su proceso de producción, todos los hemoderivados incluirán cualquiera de las siguientes dos opciones:		
a) Dos o más procesos de inactivación validados.		
b) Uno o más procesos de inactivación y uno o más procesos de eliminación validados.		
Cualquiera de estas dos opciones, aplica a agentes infecciosos virales con y sin envoltura, bacterianos y parasitarios. La disminución acumulada de partículas virales, durante el proceso, será como mínimo del orden de 10 logaritmos.		
Si se emplean sustancias para eliminar o inactivar virus durante el proceso de producción, es preciso eliminar posteriormente dichas sustancias y validar el proceso de purificación, demostrando que la concentración residual de dichas sustancias se reduce a un nivel que no represente un riesgo para los pacientes a los que se aplicará la preparación.		
FABRICACIÓN		
El método de preparación está designado para mantener la integridad funcional de los factores de coagulación relevantes que contiene y minimizar		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
la activación de cualquier factor de coagulación (minimizar el potencial de trombogenicidad).		
La actividad específica es no menor a 0.6 UI de factor IX por miligramo de proteína total, antes de la adición de cualquier proteína estabilizadora.		
La fracción del complejo de protrombina se disuelve en una cantidad adecuada de diluyente. No adicionar agentes antimicrobianos ni conservadores. La solución se hace pasar a través de un filtro para bacterias, es distribuido asépticamente en viales finales y congelado inmediatamente. Subsecuentemente se liofiliza y los viales son cerrados al vacío o bajo un gas inerte.		
DESCRIPCIÓN. El liofilizado puede presentar una apariencia de polvo blanco o ligeramente amarillo, muy higroscópico, de un sólido friable. Una vez reconstituido la solución puede ser ligeramente amarilla u opalescente.		
IDENTIDAD. Cumple con las especificaciones de ensayo de actividad para el factor IX de coagulación y aquellas que aplique para factores II, VII y X.		
SOLUBILIDAD. A un contenedor de la preparación a examinar agregar el volumen establecido en la etiqueta a la temperatura recomendada. La preparación se disuelve completamente con agitación moderada durante 10 min, dando una solución clara y puede presentar color.		
pH. MGA 0701. Entre 6.5 y 7.5.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>OSMOLALIDAD. MGA 0621. No menos de 240 mOsmol/kg.</p>		
<p>PROTEÍNA TOTAL. MPB 0840. Si es necesario, diluir un volumen exactamente medido de la preparación reconstituida con una SR de solución salina, para obtener una solución que contenga aproximadamente 15 mg de proteína en 2 mL. A 2.0 mL de solución en un tubo de fondo redondo para centrífuga adicionar 2 mL de SR de molibdato de sodio al 7.5 %, y 2 mL de una mezcla de 1 volumen de SR de ácido sulfúrico libre de nitrógeno, y 30 volúmenes de agua. Mezclar, centrifugar durante 5 min, decantar el líquido sobrenadante y dejar el tubo invertido escurriendo sobre papel filtro. Determinar el nitrógeno en el residuo por el método de digestión con ácido sulfúrico y calcular la cantidad de proteína multiplicando el resultado por 6.25. También puede aplicarse el MPB 0860.</p>		
<p>FACTORES DE COAGULACIÓN ACTIVADOS. Realizar un tiempo de protrombina con diluciones de 1 a 10 y de 1 a 100. El resultado no es válido si el tiempo de coagulación para el tubo control es de 200 a 300 s. Si es necesario, diluir la preparación a examinar que contenga 20 UI de factor IX por mililitro. Para cada una de las diluciones, el tiempo de coagulación es no menor a 150 s.</p>		
<p>FACTORES DE COAGULACIÓN ACTIVADOS. MPB 0475. Cumple los requisitos. Para cada una</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
de las diluciones el tiempo de coagulación es igual o mayor a 150 s.		
HEPARINA. MPB 0580. Si durante la preparación ha sido adicionada heparina, determinar la cantidad presente por el ensayo de heparina en concentrados de factores de coagulación. La preparación a examinar contiene no más de la cantidad de heparina establecida en la etiqueta y en ningún caso es mayor a 0.5 UI de heparina por Unidad Internacional de factor IX.		
TROMBINA. Si la preparación a examinar contiene heparina, determinar la cantidad presente como lo describe el ensayo para heparina y neutralizar con la adición de sulfato de protamina (10 µg de sulfato de protamina neutraliza 1 UI de heparina). En cada uno de dos tubos, mezclar volúmenes iguales de la preparación reconstituida y SR de fibrinógeno al 0.3 %. Mantener uno de los tubos a 37 °C durante 6 h y el otro a temperatura ambiente por 24 h. En un tercer tubo, mezclar volúmenes iguales de solución de fibrinógeno y de una solución de trombina humana (1 UI/mL), colocar el tubo en un baño de agua a 37 °C. No debe haber coagulación en los tubos que contienen la preparación a examinar. La coagulación ocurre dentro de 30 s en el tubo que contiene trombina.		
HUMEDAD. Determinar mediante un método adecuado, tal como la semimicro determinación de agua (MGA 0041) o pérdida por secado (MGA 0671) o determinación de humedad (MGA 0351).		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
El contenido de agua está dentro de los límites aprobados por la Autoridad Regulatoria Nacional.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. Cumple los requisitos.		
La preparación contiene menos de 0.05 UE por Unidad Internacional de factor IX. Esta prueba puede ser reemplazada por Pirógenos.		
PIRÓGENOS. MGA 0711. Cumple los requisitos.		
Inocular por kilogramo de masa de conejo un volumen de la preparación reconstituida equivalente a no menos de 30 UI de factor IX de la coagulación humana. Esta prueba puede ser reemplazada por Endotoxinas bacterianas.		
ACTIVIDAD		
FACTOR IX. MPB 0380. Llevar a cabo el ensayo de factor IX de la coagulación humana.		
La potencia estimada debe estar en un rango de 80 y 125 % de la potencia establecida. El intervalo de confianza (P = 0.95) de la potencia estimada es de 80 a 125 %.		
FACTOR II. MPB 0360. Llevar a cabo el ensayo para factor II de la coagulación humana.		
La potencia estimada debe estar en un rango de 80 y 125 % de la potencia establecida. El intervalo de confianza (P = 0.95) de la potencia estimada es de 90 a 111 %.		
FACTOR VII. MPB 0400. Si la etiqueta establece que la preparación contiene factor VII, llevar a cabo el ensayo de factor VII de la coagulación.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
La potencia estimada debe estar en un rango de 80 y 125 % de la potencia establecida. El intervalo de confianza (P = 0.95) de la potencia estimada es de 80 a 125 %.		
FACTOR X. MPB 0440. Llevar a cabo el ensayo de factor X de la coagulación humana.		
La potencia estimada debe estar en un rango de 80 y 125 % de la potencia establecida. El intervalo de confianza (P = 0.95) de la potencia estimada es de 90 a 111 %.		
CONSERVACIÓN. Entre 2 y 8 °C protegido de la luz. En los casos que el fabricante demuestre la estabilidad del producto ante la Autoridad Regulatoria Nacional a una temperatura no mayor de 30 °C, con estudios correspondientes, podrá conservarse a esta temperatura.		
ETIQUETADO. Además de lo establecido en los Requisitos de la materia prima para elaborar hemoderivados indicará:		
1. Unidades Internacionales de factor IX y II y cuando aplique, de los factores VII y X por contenedor.		
2. Contenido de inhibidores de trombina (proteína C y/o proteína S) en el liofilizado en caso de que aplique.		
3. Proteínas totales por contenedor.		
4. Nombre y cantidad de cualquier sustancia añadida, incluyendo la heparina y antitrombina, cuando aplique.		
5. Nombre y cantidad del diluyente que se requiere para reconstitución.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
6. Tiempo de estabilidad del producto reconstituido.		
7. La leyenda de riesgo: "La transmisión de agentes infecciosos no es totalmente descartada cuando son administrados productos preparados a partir de la sangre o plasma humano".		
8. En los casos en que el almacenamiento se encuentre entre 9 y 30 °C, indicar en forma específica cuáles serán sus cuidados.		
9. La leyenda "Protéjase de la luz".		
10. Lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.		

*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.