

"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*
FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA HUMANA RECOMBINANTE (ADNr)		
BIOFÁRMACO		
DESCRIPCIÓN		
Es una preparación liofilizada de glicoproteínas que tiene la misma actividad al factor VIII en plasma humano. Actúa como cofactor de la activación de factor X en la presencia de factor IXa, fosfolípidos e iones calcio.		
El factor VIII de la coagulación humana recombinante (ADNr) circula en plasma principalmente como dos cadenas glicosiladas proteicas unidas por iones metálicos divalentes: la pesada, de masa molecular relativa de 200 000 Da; y la ligera, de masa molecular relativa de 80 000 Da.		
El factor VIII recombinante se prepara como factor VIII de estructura cadena completa (octocog alfa) o		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
bien como una estructura acortada de dos cadenas (masa molecular relativa de 90 000 Da y 80 000 Da) en la cual se eliminó el dominio B ha sido eliminado de la cadena pesada (morotocog alfa).		
En la estructura completa El factor VIII de la coagulación humana recombinante (ADNr) de cadena completa contiene 25 sitios potenciales de N-glicosilación, 19 en el dominio B de la cadena pesada, 3 en la parte remanente de la cadena pesada (masa molecular relativa de 90 000 Da) y 3 en la cadena ligera (masa molecular relativa de 80 000 Da).		
Los diferentes productos son caracterizados por su tamaño molecular, modificaciones post-traduccionales y/o algunas otras modificaciones.		
El producto final tiene una actividad específica de factor VIII de 5 UI/mg a 20 UI/mg de proteína.		
FABRICACIÓN		
El factor VIII recombinante (ADNr) se produce utilizando la tecnología de ADN recombinante en células de mamífero bajo condiciones asépticas. El factor VIII recombinante (ADNr) purificado puede contener albúmina humana u otros agentes estabilizantes así como sustancias auxiliares para ajuste de que permitan mantener el pH y osmolalidad adecuados.		
La actividad específica es no menor de 2 000 UI de la concentración plasmática de la actividad coagulante del factor VIII (VIII:C) por miligramo de proteína total antes de la adición de cualquier proteína estabilizante, y varía dependiendo de la		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
pureza y el tipo de modificación de estructura molecular de factor VIII.		
La calidad de la preparación a granel está controlada usando como referencia uno o más preparaciones de referencia del fabricante.		
PREPARACIONES DE REFERENCIA DEL FABRICANTE		
Durante la etapa del desarrollo del producto se establecen las preparaciones de referencia, para la verificación de uniformidad de calidad de los lotes, durante la producción para el control a granel purificado y granel final.		
Las preparaciones de referencia de los fabricantes se derivan de lotes representativos de factor VIII recombinante (ADNr) de granel purificado que son completamente caracterizados por pruebas incluyendo las utilizando las pruebas que se describen más adelante y cuya actividad procoagulante y otras propiedades funcionales relevantes han sido comprobadas, siempre que sea posible, con un Estándar Internacional de factor VIII concentrado. Las preparaciones de referencia son caracterizadas adecuadamente y son almacenadas en alícuotas bajo condiciones que aseguren su estabilidad.		
PRODUCTO A GRANEL PURIFICADO (ADNr)		
El granel purificado cumple con una combinación apropiada de las pruebas que caracterizan-se muestran a continuación para caracterizar la integridad del factor VIII (ADNr). Si está presente alguna sustancia añadida durante la purificación		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
del producto a granel, que pudiera interferir con una prueba, la prueba se lleva a cabo antes de la adición de dicha sustancia. Cuando aplique, las pruebas para la caracterización pueden alternativamente ser realizadas hasta el producto final realizarse en el producto terminado.		
Actividad biológica específica o relación de actividad de factor VIIIa factor VIII A (antigénico). Llevar a cabo Realizar la prueba de actividad mediante MPB 0420, <i>Determinación de la actividad del factor VIII coagulante</i> . El contenido de proteína, o cuando está presente un estabilizador el contenido de antígeno factor VIII, se determina por un método adecuado y se calcula la actividad biológica específica o la relación entre la actividad de factor VIII (MPB 0420) y del antígeno factor VIII antigénico .		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. Composición proteica. Se determina por una selección de técnicas de caracterización que pueden incluir mapeo peptídico, Western blot, CLAR, electroforesis en gel, electroforesis capilar, espectrometría de masas y otras técnicas seleccionadas por el fabricante para monitorear la integridad y pureza. La composición proteica es comparable a la de la preparación de referencia establecida por el fabricante.		
B. Distribución de tamaño molecular. MGA 0241. Usando cromatografía de exclusión molecular, la distribución del tamaño molecular es		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
comparable a la de la preparación de referencia establecida por el fabricante.		
C. Mapa Mapeo peptídico. MGA 0241, CLAR. No hay diferencia significativa entre la proteína de prueba y la preparación de referencia establecida por el fabricante El perfil del cromatograma obtenido con la preparación de la muestra corresponde al obtenido con la preparación de referencia.		
Relación de carbohidratos/ácido siálico. La uniformidad lote a lote se determina mediante el contenido de monosacáridos y el grado de sialización sialilación o determinación de oligosacáridos, y corresponde al de las preparaciones de referencia del fabricante.		
PRODUCTO TERMINADO MEDICAMENTO BIOTECNOLÓGICO		
Cumple con los requisitos señalados en producto a granel purificado (ADNr) y los que se señalan a continuación.		
Reconstituir la preparación como se señala en la etiqueta o instructivo, inmediatamente antes de llevar a cabo las pruebas, excepto las de solubilidad y humedad cuando apliquen.		
ADITIVOS. Contiene entre 80 y 120 % de lo declarado en la etiqueta, cuando el producto contenga aditivos . Determinar por un método validado por el fabricante el contenido de sustancias incluidas en la formulación del producto .		
DESCRIPCIÓN. El liofilizado se puede presentar como una masa friable o polvo blanco o		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
ligeramente amarillo. Una vez reconstituido se forma una solución incolora o ligeramente amarilla transparente o ligeramente opalescente.		
SOLUBILIDAD. El producto se disuelve por completo antes de 5 min. Adicionar lentamente al producto la cantidad de agua inyectable (indicada en la etiqueta) entre 20 y 25 °C. Mezclar por rotación evitando la formación de espuma.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. La distribución de las bandas de péptidos características corresponden con las de la preparación de referencia del fabricante (SDS-PAGE o Western Blot).		
B. La prueba de actividad también puede ser utilizada como prueba de identidad.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. Menos de 3 UI en el volumen que contiene 100 UI de actividad de factor VIII.		
ACTIVIDAD. MPB 0420. La potencia estimada es de 80 a 125 % de la actividad declarada. El intervalo de confianza (IC = 0.95) no excede los límites del 80 al 120 %, de la actividad medida.		
HUMEDAD. MGA 0041. No más de 3 %.		
OSMOLALIDAD. MGA 0621. No menos de 240 mOsmol/kg.		
pH. MGA 0701. Entre 6.5 y 7.5.		
CADUCIDAD. De acuerdo a estudios de estabilidad validados por el fabricante y aceptados por la Autoridad Regulatoria Nacional.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
CONSERVACIÓN. De acuerdo a lo establecido en la etiqueta del producto y protegidos de la luz.		
ETIQUETADO 1. Cantidad de factor VIII expresada en Unidades Internacionales. 2. Concentración de proteínas totales en la solución final en gramos por mililitro. 3. Estabilizador utilizado. 4. La preparación una vez reconstituida se aplica inmediatamente. 5. No usarse si no se reconstituye completamente. 6. El contenido se usa sólo una vez. 7. Nombre y cantidad de sustancias añadidas. 8. Tipo de diluyente y volumen usado para la reconstitución. 9. 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.