

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de mayo y hasta el 30 de junio de 2022, 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.

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*
<p>VACUNA ANTIPERTUSSIS ACELULAR CON TOXOIDES DIFTÉRICO Y TETÁNICO ADSORBIDOS Y ANTIPOLIOMIELITICA INACTIVADA (DTPa-IPV) Y CONJUGADO DE <i>Haemophilus influenzae</i> TIPO b</p>		
<p>La vacuna DTPa-IPV-Hib es una preparación de toxoides diftérico y tetánico purificados en un acarreador mineral que puede ser hidróxido o fosfato de aluminio, a la cual se le adiciona componentes antigénicos purificados de <i>pertussis</i> y poliovirus tipo 1, 2 y 3 propagados en cultivo de células e inactivados por un método validado y una preparación de polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (polirribosil ribitol fosfato, comúnmente denominado PRP, unido por enlaces covalentes a una proteína acarreadora). La vacuna se puede presentar como una preparación líquida tetravalente con el</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>componente <i>Haemophilus</i> liofilizado en un envase por separado y el contenido se mezcla antes de su uso con los otros componentes. También se puede presentar como una preparación líquida pentavalente en un mismo envase. Los toxoides son preparados a partir de las toxinas producidas por <i>Corynebacterium diphtheriae</i> y <i>Clostridium tetani</i> respectivamente.</p> <p>El componente <i>pertussis acelular</i> puede contener hemaglutinina filamentosa, pertactina (proteína de membrana externa a 69 kDa) y otros componentes antigénicos tales como fimbria-2 y fimbria-3 estos últimos pueden ser copurificados. La composición antigénica y características están basadas en la evidencia de protección y de que están libres de reacciones inesperadas en la población a utilizar.</p> <p>El PRP es un copolímero lineal compuesto de unidades repetidas de 3-β-D-ribofuranosil-(1→1)-ribitol-5-fosfato [(C₁₀H₁₉O₁₂P)<i>n</i>], de tamaño molecular definido y derivado de una cepa de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b. La proteína acarreadora cuando se conjuga a PRP es capaz de inducir una respuesta inmune al polisacárido, de células B dependientes de células T.</p>		
FABRICACIÓN		
<p>El proceso de fabricación demostrará que se obtienen de manera consistente vacunas comparables con las vacunas que demostraron eficacia y seguridad en los ensayos clínicos.</p> <p>Toxicidad específica de los componentes de difteria y tétanos. El método de producción es</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>validado para demostrar que el producto, si es probado, cumplirá con la siguiente prueba: inyectar subcutáneamente en una sola vez, cinco dosis individuales humanas en cada uno de cinco cobayos sanos con un peso individual de 250 a 350 g que no hayan sido tratados previamente con ningún material que pueda interferir con la prueba. Si dentro de los 42 días de la inyección, alguno de los animales, muestra signos de difteria o tétanos o muere, la vacuna no cumple con la prueba. Si más de un animal muere de causas no específicas, repetir la prueba; si más de un animal muere en la segunda prueba, la vacuna no cumple con la prueba.</p>		
<p>ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. El contenido de endotoxinas bacterianas en el granel purificado de toxoide diftérico, toxoide tetánico, componentes de <i>pertussis</i> y cosechas de poliovirus monovalente inactivado y <i>Vacuna conjugada de Haemophilus influenzae</i> tipo b es determinado para monitorear el procedimiento de purificación y para limitar la cantidad en la vacuna final. Para cada componente, el contenido de endotoxinas bacterianas es menor que el límite aprobado para la vacuna en particular y es tal que la vacuna en su envase final contiene menos de 100 UI por dosis individual humana.</p> <p>Estudios de desarrollo y consistencia. Durante los estudios de desarrollo, si es necesario se hará una revalidación que demostrará en pruebas en animales que la vacuna induce una respuesta</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>inmune a PRP de células B dependientes de células T. Cuando la presentación del componente de <i>haemophilus</i> está en un envase separado, y como parte de los estudios de consistencia, las determinaciones de los componentes de difteria, tétanos, <i>pertussis</i> y poliomielitis serán realizados en un número determinado de envases de vacuna reconstituida, tal como se utiliza en la práctica. Para control rutinario subsecuente, las determinaciones de estos componentes pueden realizarse sin mezclar con el componente <i>haemophilus</i>. Cuando la presentación del componente de <i>haemophilus</i> está en un envase separado, el método de producción será validado y cumplirá con la prueba de pirógenos, al inocular por kilogramo de peso del conejo: 1 µg de PRP de una vacuna con toxoide diftérico o proteína diftérica CRM 197 como acarreador; 0.1 µg de PRP para una vacuna con toxoide tetánico como acarreador; 0.025 µg de PRP para una vacuna con OMP (complejo proteico de membrana externa meningocócica del grupo B) como acarreador.</p> <p>Vacunas de referencia. Se pueden utilizar vacunas de referencia de monocomponentes, sin embargo sí se sabe que existe interferencia entre los componentes de vacunas combinadas, utilizar un lote de producción de la vacuna que tenga todos los antígenos que mostró ser efectiva en ensayos clínicos, o bien otro lote representativo del producto a evaluar. Para la preparación de un lote representativo se requiere apego estricto al</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>proceso de producción de la vacuna de prueba. La vacuna de referencia puede ser estabilizada por un método en que se ha demostrado que no tiene efecto sobre el método de ensayo.</p>		
<p>GRANEL PURIFICADO DE LOS COMPONENTES El granel purificado de cada componente es preparado de acuerdo a las monografías correspondientes de: <i>Toxoide diftérico</i>, <i>Toxoide tetánico</i>, <i>Vacuna pertussis acelular</i>, <i>Vacuna poliomiéltica inactivada</i> y <i>Vacuna conjugada de Haemophilus influenzae</i> tipo b respectivamente y cumplen con los requisitos descritos en ellas.</p>		
<p>GRANEL FINAL El granel final de la vacuna se prepara por adsorción de los graneles purificados de los toxoides diftérico y tetánico, componentes de <i>pertussis</i> acelular y los graneles monovalentes purificados del poliovirus tipo 1, 2 y 3 o de una mezcla trivalente de los graneles monovalentes purificados en el acarreador mineral, como hidróxido o fosfato de aluminio. El granel puede ser adicionado con un preservativo, excepto de tipo fenólico ya que afecta la actividad antigénica. Cuando la presentación de la vacuna es con los cinco componentes en un mismo envase, el granel final es preparado por la adición de la cantidad necesaria del granel de <i>Haemophilus</i> conjugado al granel tetravalente. Cuando la presentación del componente <i>Haemophilus</i> es en envase por separado, el granel final es preparado por dilución</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>del granel conjugado con la cantidad necesaria de diluyente para el liofilizado. Se puede adicionar un estabilizador.</p> <p>Sólo cuando el granel final de cada componente que cumpla con los siguientes requisitos podrá ser utilizado en la preparación del lote final.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos. Usar 10 mL para cada medio.</p>		
<p>POTENCIA</p>		
<p>Fracción tetánica. MPB 0960. Utilizar en cada lote de producto cualquiera de los dos métodos descritos para toxoide tetánico.</p> <p><i>Método 1.</i> La mezcla de sueros de cobayo contiene mínimo 2.0 UI de antitoxina tetánica por mililitro de suero. La titulación del suero puede llevarse a cabo por un método <i>in vitro</i> validado como: ELISA (prueba de inmunoadsorción enzimática), ToBI (prueba de inhibición de la unión de la toxina) o KPA (prueba de aglutinación de partículas).</p> <p><i>Método 2.</i> El límite inferior de confianza de la potencia estimada ($IC = 0.95$) no es menor de 40 UI/dosis y el intervalo de confianza al 95 % de las pruebas quedará comprendido entre 50 y 200 %.</p>		
<p>Fracción diftérica. MPB 0940. Utilizar para cada lote de producto cualquiera de los dos métodos descritos para toxoide diftérico.</p> <p><i>Método 1.</i> La mezcla de sueros de cobayo contiene mínimo 2.0 UI de antitoxina diftérica por mililitro de suero.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><i>Método 2.</i> El límite inferior de confianza de la potencia estimada ($IC = 0.95$) no es menor de 30 UI/dosis y el intervalo de confianza al 95 % de las pruebas quedará comprendido entre 50 y 200 %.</p>		
<p>Fracción pertussis. La capacidad de la vacuna para inducir la formación de anticuerpos específicos es comparada con la misma capacidad de una preparación de referencia evaluada en paralelo; los anticuerpos son determinados por métodos inmunoquímicos como ELISA. La prueba en ratón utiliza un modelo de tres puntos, después de la validación, para las pruebas de rutina se puede utilizar el método de una sola dilución. La capacidad de la vacuna a evaluar para inducir anticuerpos para cada antígeno de pertussis acelular incluido no es significativamente menor ($P = 0.95$) que la vacuna de referencia.</p>		
<p>Fracción Poliomiélica. Como una medida de la consistencia de producción, determinar el contenido de antígeno D para cada uno de los poliovirus tipo 1, 2 y 3 por un método inmunoquímico, utilizando una preparación de referencia internacional calibrada en Unidades Internacionales de antígeno D. Para cada tipo, el contenido, expresado con referencia a la cantidad de antígeno D marcada en la etiqueta, estará dentro de los límites aprobados para el producto en particular. Si el contenido del antígeno D ha sido realizado</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>con resultados satisfactorios durante la preparación del granel final antes de la adición del adsorbente, puede omitirse la prueba en el envase final.</p> <p>Prueba <i>in vivo</i>. Cumple con la prueba <i>in vivo</i> de la vacuna poliomielítica inactivada.</p> <p>Si los ensayos <i>in vivo</i> para el componente poliomielitis han sido llevados a cabo con resultados satisfactorios en el granel final, puede omitirse para el producto terminado.</p> <p>Cuando se demuestre correlación de la prueba <i>in vivo</i> con la prueba <i>in vitro</i>, puede eliminarse la prueba <i>in vivo</i>.</p>		
<p>Fracción <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b. MPB 0600. Establecer por comparación con un patrón del polisacárido, por la técnica de inmunodifusión radial o contra inmunoelectroforesis.</p>		
<p>ALBÚMINA SÉRICA BOVINA. Se determina en los componentes de poliomielitis, después de la cosecha viral y antes de la adición del adsorbente en la preparación del granel final de la vacuna. La cantidad de albúmina sérica bovina es tal que el contenido en el lote final no debe exceder de 50 ng por dosis individual humana.</p>		
<p>PRESERVATIVO. Se podrá utilizar un preservativo seleccionado por el fabricante cuya concentración es no mayor de 115 % de lo indicado en la etiqueta y no menor de lo demostrado como efectivo y seguro.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>FORMALDEHÍDO LIBRE RESIDUAL. MPB 0500. Máximo 0.2 g/L.</p>		
<p>PRODUCTO TERMINADO</p>		
<p>Sólo cuando un lote final cumpla con los siguientes requisitos será liberado para su uso. Las pruebas de toxina pertussis residual, irreversibilidad de toxoide pertussis, el contenido de preservativo y los ensayos para los componentes diftérico, tetánico y pertussis que se hayan realizado en el granel final y obtenido resultados satisfactorios, pueden omitirse en el producto terminado. Si el contenido de formaldehído libre ha sido determinado en los graneles de los antígenos purificados o en el granel final y se ha demostrado que el contenido en el lote final no excede de 0.2 g/L, esta prueba puede omitirse en el envase final.</p>		
<p>DESCRIPCIÓN. El envase con la mezcla de los cuatro componentes, corresponde a una suspensión homogénea de color blanco o ligeramente amarillo que se resuspende fácilmente al agitar. Libre de partículas y grumos. El envase con la vacuna de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b es un liofilizado de apariencia pulverulenta o de un sólido poroso, frágil de color blanco o amarillo claro, libre de partículas. El producto reconstituido (conteniendo los cinco componentes) corresponde a una suspensión homogénea de color blanco o ligeramente amarilla que se resuspende al agitar, libre de partículas y</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>grumos. El producto en presentación líquida pentavalente en un mismo envase, corresponde a una suspensión homogénea de color blanco o ligeramente amarilla que se resuspende al agitar y está libre de partículas y grumos.</p>		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
<p>A. Actividad protectora específica. Potencia de los componentes: <i>Fracción tetánica MPB 0960, Fracción diftérica MPB 0940 y Fracción pertussis.</i></p>		
<p>B. <i>MPB 0940, Método 2.</i> Prueba de floculación para toxinas y toxoides. A 10.0 mL de los toxoides purificados adicionar citrato de sodio en polvo hasta alcanzar un pH de 9.0. Incubar la mezcla a 37 °C, durante 16 h. Una vez disuelta la sal de aluminio, centrifugar y utilizar el sobrenadante para realizar la prueba de floculación.</p>		
<p>C. Prueba serológica para <i>pertussis</i> con suero específico de los componentes de la vacuna, utilizando el sobrenadante del inciso B.</p>		
<p>D. Demostrar que la vacuna contiene poliovirus tipos 1, 2 y 3 aplicando un método inmunoquímico como la determinación de antígeno D mediante un ensayo de ELISA. La formulación de la vacuna se sustenta en estudios clínicos.</p>		
<p>E. Componente <i>Vacuna de Haemophilus influenzae</i> tipo b. <i>MPB 0600.</i> Establecer por comparación con un patrón del polisacárido, por la técnica de inmunodifusión radial o contra inmunoelectroforesis.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Las pruebas de identidad A, B, C y D son realizadas en el envase que contiene los componentes de difteria, tétanos, <i>pertussis</i> y poliomielitis; la prueba de <i>Identidad E</i> se realiza en el envase que contiene los cinco componentes, o en el envase que contiene únicamente el componente <i>Haemophilus</i>.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.</p>		
<p>INOCUIDAD. MPB 0680. Cumple los requisitos. Inyectar por lo menos media dosis de la vacuna, pero no más de 1.0 mL, a cada miembro de un grupo de cinco ratones y por lo menos una dosis pero no más de 1.0 mL, a cada uno de dos cobayos.</p>		
<p>PRP LIBRE. MPB 1250. La presencia de PRP libre será determinada en el granel conjugado, previo a la adición de otros componentes o en la fracción no adsorbida en la combinación final. La cantidad de PRP libre no es mayor que la cantidad aprobada para el producto en particular.</p>		
<p>ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. Cumple los requisitos aprobados por la Autoridad Regulatoria Nacional, para el componente <i>haemophilus</i> del producto en particular. Si cualquiera de los componentes de la vacuna impide la determinación de endotoxina, se realizará una prueba de <i>Pirógenos MGA 0711</i>.</p>		
<p>POTENCIA. Si las pruebas se llevaron a cabo en los componentes del granel final, para los componentes diftérico, tetánico, <i>pertussis</i>,</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
poliomielitis, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, pueden omitirse en el producto terminado.		
HUMEDAD. MGA 0041. No más de 3.0 % (m/v), para el componente <i>haemophilus</i> liofilizado.		
OSMOLALIDAD. MGA 0621. La osmolalidad de la vacuna está dentro de los límites aprobados para la preparación particular. Puede omitirse esta prueba si se realizó en <i>granel final</i> .		
PRP. MPB 1250. Mínimo 80 % de la cantidad de PRP indicada en la etiqueta. El PRP es determinado por evaluación de ribosa o fósforo, por un método inmunoquímico, o por cromatografía líquida de intercambio aniónico con detección amperométrica pulsada.		
ADYUVANTE. MPB 0120. No más de 1.25 mg de aluminio por dosis de vacuna.		
PRESERVATIVO. Cuando aplique, se podrá utilizar un preservativo seleccionado por el fabricante cuya concentración no es mayor de 115 % de lo indicado en la etiqueta y no menor de lo demostrado como efectivo y seguro. Si ya se realizó este ensayo en el <i>granel final</i> , puede omitirse en el producto terminado.		
FORMALDEHÍDO LIBRE RESIDUAL. MPB 0500. No más de 0.02 % (m/v), por cualquiera de los dos métodos descritos. Si ya se realizó este ensayo en el <i>granel final</i> , puede omitirse en el producto terminado.		
VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981. Cumple los requisitos, para la presentación líquida.		
CONSERVACIÓN. Entre 2 y 8 °C. No congelar.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

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

CONSULTA