

"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*
VACUNA ANTIPERTUSSIS ACELULAR CON TOXOIDES DIFTÉRICO Y TETÁNICO ADSORBIDOS, ANTIHEPATITIS B (ADNr), ANTIPOLIOMIELITICA INACTIVADA Y CONJUGADO DE <i>Haemophilus influenzae</i> TIPO b		
La vacuna DTPa-Hepatitis B (ADNr)-IPV-Hib es una preparación de toxoides diftérico y tetánico, a la cual se le adicionan componentes antigénicos purificados de <i>Bordetella pertussis</i> , antígeno de superficie de hepatitis B (AgsHB), 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). Los antígenos en la vacuna pueden ser adsorbidos en		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>un acarreador mineral que puede ser hidróxido o fosfato de aluminio.</p> <p>La vacuna se puede presentar como una preparación líquida hexavalente en un mismo envase o como una formulación líquida pentavalente con el componente <i>Haemophilus</i> liofilizado en un envase por separado y el contenido se mezcla antes de su uso con los otros componentes. Los toxoides son preparados a partir de las toxinas producidas por <i>Corynebacterium diphtheriae</i> y <i>Clostridium tetani</i> respectivamente.</p> <p>La vacuna contiene toxoide pertussis o una proteína similar a la toxina pertussis libre de las propiedades tóxicas, producida por expresión de una forma modificada genéticamente del gene correspondiente. El toxoide pertussis se prepara a partir de la toxina pertussis por un método que permite la obtención de toxina inocua que mantiene las propiedades inmunogénicas adecuadas e impide la reversión a toxina. El componente pertussis acelular puede contener hemaglutinina filamentosas, pertactina (proteína de membrana externa de 69 kDa) y otros componentes antigénicos 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 antígeno de superficie de hepatitis B es un</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>componente protéico del virus de la hepatitis B, obtenido por tecnología ADN recombinante. 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>		
<p>FABRICACIÓN</p>		
<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 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 o muere de difteria o tétanos, 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>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. El contenido de endotoxinas bacterianas en el granel purificado de toxoide diftérico, toxoide tetánico, componentes de <i>pertussis</i>, antígeno de superficie de hepatitis B purificado y cosechas de poliovirus monovalente inactivado y el granel PRP conjugado 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.</p>		
<p>Estudios de desarrollo y consistencia. Durante los estudios de desarrollo, si es necesario se hará una revalidación que: demuestre la ausencia de pirógenos cuando son inoculados conejos con una dosis determinada del lote final, también se demostrará en pruebas en animales que la vacuna induce una respuesta inmune a PRP conjugado en células B dependientes de las células T. La estabilidad del lote final y productos intermedios, son evaluados utilizando uno o más indicadores de prueba. Para el componente <i>haemophilus</i>, las pruebas pueden incluir la determinación del tamaño molecular, determinación de PRP libre en el conjugado y cinética de despolimerización. Tomando en cuenta los resultados de las pruebas de estabilidad, los requisitos de liberación son utilizados como indicadores de las pruebas que aseguran que la vacuna será satisfactoria al término del período de validación.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<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 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>		
GRANEL PURIFICADO DE LOS COMPONENTES		
<p>La producción de los componentes cumple con los requisitos de las monografías del <i>Toxoides diftérico purificado</i>, <i>Toxoides tetánico purificado</i>, <i>Vacuna pertussis acelular adsorbida</i>, <i>Vacuna hepatitis B (ADNr)</i>, <i>Vacuna poliomiélica inactivada</i> y <i>Vacuna conjugada de Haemophilus influenzae tipo b</i>.</p>		
GRANEL FINAL		
<p>Vacuna con todos los componentes en el mismo envase. El granel final de la vacuna se prepara por adsorción, del granel purificado de los componentes de: toxoide diftérico, toxoide tetánico, pertussis acelular y antígeno de superficie de hepatitis B en un acarreador mineral como hidróxido o fosfato de aluminio y se añade a la mezcla del granel de PRP conjugado y las cosechas movalentes de poliovirus humano tipos 1, 2 y 3 purificados e inactivados o una mezcla</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
trivalente de las cosechas monovalentes. Se puede adicionar un preservativo.		
<p>Vacuna con el componente haemophilus en envase separado. El granel final de los componentes de difteria, tétanos, pertussis, hepatitis B y poliovirus es preparado por adsorción con un acarreador mineral como el hidróxido o fosfato de aluminio. El granel final de la vacuna se prepara de manera separada y se puede adicionar un preservativo. El granel final del componente <i>haemophilus</i> se prepara por dilución del granel conjugado para obtener la concentración final. Se puede adicionar un estabilizador. 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. Utilizar 10 mL para cada medio.</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. Cuando aplique, 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>POTENCIA</p>		
<p>Fracción tetánica. MPB 0960. Utilizar en cada lote de producto cualquiera de los dos métodos descritos para toxoide tetánico. <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). <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. <i>Método 1.</i> La mezcla de sueros de cobayo contiene mínimo 2.0 UI de antitoxina diftérica por mililitro de suero. <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>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Fracción pertussis. MPB 1060. 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.</p> <p>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.</p> <p>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 de 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.</p> <p>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.</p>		
<p>Prueba <i>in vivo</i>. Cumple con la prueba <i>in vivo</i> de la Vacuna antipoliomiélica inactivada.</p>		
<p>PRODUCTO TERMINADO</p>		
<p>Cuando el componente <i>haemophilus</i> está en un envase por separado, el granel final es liofilizado.</p> <p>Sólo cuando un lote final que cumpla los siguientes</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>requisitos será liberado para su distribución. Si la prueba de osmolalidad, 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 ser omitidos en el producto terminado.</p> <p>Si el contenido de formaldehído libre ha sido determinado en los graneles de los antígenos purificados y las cosechas monovalentes purificadas o la mezcla trivalente de poliovirus 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 granel final.</p> <p>Si la prueba de albúmina sérica bovina ha sido realizada y se obtuvieron resultados satisfactorios en la mezcla trivalente de las cosechas monovalentes inactivadas de poliovirus o en el granel final de la vacuna, puede ser omitida en el producto terminado.</p> <p>Si se utiliza una prueba <i>in vivo</i> para el componente de hepatitis B y se obtuvieron resultados satisfactorios en el granel final de la vacuna, puede omitirse en el producto terminado.</p> <p>Si los ensayos <i>in vivo</i> para el componente poliomiélitis han sido llevados a cabo y se obtuvieron resultados satisfactorios en el granel final, puede omitirse para el producto terminado.</p> <p>El ensayo <i>in vivo</i> para el componente poliomiélitis puede omitirse una vez que ha sido demostrado</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>para un producto determinado y para cada tipo de poliovirus que los criterios de aceptación para la determinación del antígeno D demuestran correlación con los resultados de la prueba <i>in vivo</i> en términos de aceptación o rechazo de un lote.</p> <p>Cuando hay un cambio significativo en el proceso de fabricación de los antígenos o en su formulación, e impactan en las pruebas <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>, deberá ser evaluado y será necesario considerar la revalidación.</p>		
<p>DESCRIPCIÓN. El envase con la mezcla de los cinco componentes, corresponde a una suspensión homogénea de color blanco o ligeramente amarillo que se resuspende fácilmente al agitar. Libre de partículas y grumos.</p> <p>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 seis componentes) corresponde a una suspensión homogénea de color blanco o ligeramente amarilla que se resuspende al agitar, libre de partículas y grumos.</p> <p>El producto en presentación líquida con los seis componentes 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> <p>Si el producto se presenta con el</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>componente <i>haemophilus</i> en envase separado, las pruebas para toxina residual e irreversibilidad de toxoide pertussis, formaldehído libre, aluminio, preservativo y esterilidad son realizados en el envase que contiene los componentes de difteria, tétanos, pertussis, poliomielitis y hepatitis B; las pruebas para PRP, agua, preservativo (cuando aplique), aluminio (cuando aplique) y esterilidad, son realizados en el envase que contiene el componente <i>haemophilus</i>.</p> <p>Algunas pruebas para el componente <i>haemophilus</i> son realizadas en el producto liofilizado, más bien que en el granel conjugado ya que el proceso de liofilización puede afectar este componente.</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. Prueba de floculación para toxinas y toxoides. <i>MPB 0940, Método 2.</i> 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>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
D. El componente de hepatitis B es identificado por un método inmunoquímico o electroforético o por ELISA.		
E. 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 (prueba de inmunoadsorción enzimática).		
F. El PRP y su proteína acarreadora son identificados por un método inmunoquímico.		
Las pruebas de identidad A, B, C, D y E son realizadas en el envase que contiene los componentes de difteria, tétanos, <i>pertussis</i> , hepatitis B y poliomiélitis; la prueba de identidad F se realiza en el envase que contiene el componente <i>haemophilus</i> sólo.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.		
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.		
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 <i>Prueba de Pirógenos MGA 0711</i> .		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
TOXINA RESIDUAL DE PERTUSSIS E IRREVERSIBILIDAD DE TOXOIDE PERTUSSIS. Cumple los requisitos.		
PRP LIBRE. <i>MPB 1250.</i> 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.		
POTENCIA. Si las pruebas se llevaron a cabo en los componentes del granel final, para los componentes diftérico, tetánico, <i>pertussis</i> , poliomiélitis, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b y hepatitis B, pueden omitirse en el producto terminado.		
PRP. <i>MPB 1250.</i> 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.		
FRACCIÓN HEPATITIS B. <i>MPB 1040.</i> Cumple los requisitos, o <i>MPB 1240.</i> <i>Cumple los requisitos.</i>		
OSMOLALIDAD. <i>MGA 0621.</i> La osmolalidad de la vacuna reconstituida cuando aplique, estará dentro de los límites aprobados para la preparación particular.		
ADYUVANTE. <i>MPB 0120.</i> No más de 1.25 mg de aluminio por dosis de vacuna.		
PRESERVATIVO. Se podrá utilizar un preservativo seleccionado por el fabricante cuya concentración		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>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 granel final, puede omitirse en el producto terminado.</p>		
<p>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 granel final, puede omitirse en el producto terminado.</p>		
<p>HUMEDAD. No más de 3.0 % (m/v), en el componente <i>haemophilus</i> liofilizado.</p>		
<p>VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981. Cumple los requisitos, para la presentación líquida.</p>		
<p>CONSERVACIÓN. Entre 2 y 8 °C. No congelar.</p>		

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