

"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 ROTAVIRUS ORAL</p> <p>Las vacunas para rotavirus son preparaciones de virus atenuados de cepas de origen humano y/o animal, producidas en cultivos de células. Debido a que la mayoría de los casos de enfermedad son producidos por los cinco serotipos de rotavirus designados con las letras G1, G2, G3, G4 y G9 (con base en la composición molecular de VP7) las vacunas actuales contienen virus de esos serotipos que han sido atenuados con múltiples pases en cultivos celulares o bien a través de la construcción de virus con rearrreglos genéticos.</p> <p>Las vacunas comercialmente disponibles corresponden a dos tipos de vacunas: la primera es una vacuna monovalente con un serotipo viral de origen humano G1P1 y la segunda es una vacuna con cinco serotipos (G1, G2, G3, G4 y P1) desarrolladas a partir de cepas de rotavirus de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>origen humano y bovino (WC3). Ambas vacunas han mostrado su eficacia para prevenir la gastroenteritis severa. Todos los virus utilizados en producción, son propagados a través de un sistema lote semilla.</p>		
<p>FABRICACIÓN El uso de líneas celulares continuas, como las células Vero o células diploides, utilizadas para la producción de estas vacunas se basan en el sistema lote semilla y cumplirá con los requisitos relacionados al uso de células animales como sustrato de producción. El número máximo de pases permitidos se documentará y cuando se utilicen células Vero, se examinará la presencia de retrovirus y tumorigenicidad en modelos animales. Asimismo, se demostrará la ausencia de agentes adventicios en los bancos celulares. Las células al nivel de pase de la producción se someten a pruebas de identidad ya sea bioquímicas, inmunológicas, citogenéticas o de marcadores genéticos. El suero utilizado estará libre de contaminantes virales, bacterianos, hongos, endotoxinas y micoplasmas. De igual forma, la tripsina utilizada para preparar los cultivos celulares estará libre de contaminantes, en especial de parvovirus bovinos y porcinos, según su origen.</p>		
<p>SEMILLAS VIRALES Las cepas de rotavirus usadas en la producción se identifica a través de registros históricos, los cuales incluirán información sobre: el origen de cada</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cepa, método de atenuación, clonación de las cepas si se llevó a cabo antes de la generación de los lotes de semilla maestros, en su caso, información de la secuencia genética, caracterización genotípica y fenotípica del lote semilla y del lote maestro y el nivel de pase efectuado para la atenuación (conforme los resultados de ensayos clínicos). Asimismo, se demostrará la seguridad y eficacia en humanos e inmunogenicidad de cada cepa.</p> <p>Los lotes semilla virales se preparan en el mismo tipo de células y por el mismo proceso de producción que el utilizado para la producción de la vacuna al nivel de pase establecido en los estudios de desarrollo de la vacuna y los ensayos clínicos.</p> <p>Las características de las diferentes semillas utilizadas en la producción de vacunas para rotavirus deberán ser evaluadas con sus respectivas referencias. Las semillas virales (maestra y de trabajo) cumplirán con los siguientes requisitos:</p>		
<p>IDENTIDAD. Cada lote semilla se identifica por ensayos inmunológicos o por secuenciación. La electroferotipificación permite la identificación molecular de los rotavirus, de igual forma pueden utilizarse métodos como: hibridación ARN:ARN, mapas de enzimas de restricción o secuencias genéticas de segmentos del gen VP7 amplificados por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>CARACTERIZACIÓN GENOTÍPICA/FENOTÍPICA. Se debe asegurar la uniformidad de los lotes de vacuna demostrando la estabilidad genética y fenotípica de los lotes semilla sujetos a pases. La caracterización genética incluye la determinación de secuencias de nucleótidos del genoma viral completo, análisis molecular de las bases de los fenotipos atenuados y la determinación de la estabilidad genética, por comparación con la secuencias de nucleótidos del genoma viral a diferentes niveles de pase.</p>		
<p>TITULACIÓN. En cada lote de semilla viral se evalúa la infectividad en cultivo celular. Pueden utilizarse los ensayos de inmunofocos o de formación de placas en células MA-104, Vero u otras células sensibles a la infección que permitan determinar la concentración viral. Alternativamente se puede utilizar la determinación cuantitativa de la replicación del genoma viral en un sistema de cultivo celular mediante PCR.</p>		
<p>MICOPLASMA. MPB 0740. Cumple los requisitos.</p>		
<p>PRUEBAS PARA AGENTES ADVENTICIOS EN CULTIVO CELULAR UTILIZANDO VIRUS NEUTRALIZADO. MPB 1300. Cumple los requisitos. Utilizar semillas virales neutralizadas o tratadas en medios libres de tripsina. Las células inoculadas se observan microscópicamente en busca de efecto citopático; al final del periodo de observación las células se evalúan para virus hemadsorbentes. Cada semilla viral también se prueban en animales como: cobayos, ratones y</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>huevos embrionados. Pruebas adicionales para virus específicos pueden ser evaluadas a través de técnicas de amplificación como PCR.</p>		
<p>PROPAGACIÓN DEL VIRUS Y COSECHA Cultivos celulares control. De la suspensión celular usada para preparar los cultivos celulares para la producción, se debe utilizar no menos de 5 % o 500 mL de la suspensión celular, lo que sea mayor, para preparar controles celulares. Estos serán observados microscópicamente en busca de cambios atribuibles a la presencia de agentes adventicios durante por lo menos 14 días después de la inoculación de los cultivos utilizados en la producción, o al tiempo de la cosecha final de virus, si ésta es posterior. Al final del periodo de observación, los sobrenadantes de los cultivos control se deben cosechar e investigar la presencia de agentes adventicios. Las muestras que no se analizan inmediatamente se almacenan a 60 °C bajo cero o menos. En caso de detectar agentes adventicios en los cultivos control, las cosechas virales no serán utilizadas.</p>		
<p>PRUEBAS PARA VIRUS HEMADSORBENTES. Al final del periodo de observación, no menos de 25 % de las células control se evalúan para la presencia de virus hemadsorbentes utilizando eritrocitos de cobayo.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos. Un volumen de por lo menos 20 mL de los</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
sobrenadantes de los cultivos utilizados para producción será evaluado.		
<p>COSECHAS INDIVIDUALES Y MEZCLA DE VIRUS MONOVALENTE Se utilizarán las cosechas y mezclas que cumplan con los siguientes requisitos:</p>		
<p>IDENTIDAD. Cada cosecha individual o mezcla viral monovalente será identificada como el serotipo de rotavirus correspondiente utilizando ensayos inmunológicos o por ensayos moleculares como: electroferotipificación, hibridación ARN:ARN o PCR.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.</p>		
<p>MICOPLASMA. MPB 0740. Cumple los requisitos.</p>		
<p>AGENTES ADVENTICIOS. MPB 1300. Cumple los requisitos. El volumen de cada cosecha individual o mezcla viral utilizado para la prueba de neutralización será de al menos 10 mL, tomados a partir de una muestra de por lo menos 50 mL o el equivalente de 500 dosis de vacuna final, lo que sea mayor. Utilizar cultivos apropiados de acuerdo a la historia de pases de la semilla viral y antisueros para neutralizar a los rotavirus. Los cultivos se observarán microscópicamente en busca de efecto citopático. Al final del periodo de observación los cultivos celulares se someten a prueba de hemadsorción. Las muestras que no se analicen inmediatamente se almacenan a 60 °C bajo cero o menos. En caso de detectar agentes adventicios en los cultivos control, las cosechas virales no serán utilizadas.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>TITULACIÓN. Pueden utilizarse los ensayos de inmunofocos o de formación de placas en células MA-104, Vero u otras células sensibles a la infección que permitan determinar la concentración viral. Alternativamente se puede utilizar la determinación cuantitativa de la replicación del genoma viral en un sistema de cultivo celular mediante PCR.</p>		
<p>CONSISTENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS VIRALES Estas pruebas son realizadas durante el desarrollo de la vacuna y del proceso de validación y no se utilizan con fines de liberación de lotes. Los virus en las mezclas de cosechas mantendrán las características genotípicas y fenotípicas con referencia a la semilla maestra, incluyendo características de crecimiento <i>in vitro</i>, estabilidad térmica, además de otras determinadas por el fabricante. La consistencia de producción se puede evaluar además con la cuantificación de impurezas y residuos como proteínas de la célula hospedera, ADN celular residual, endotoxinas, suero bovino, tripsina y antibióticos además de otras pruebas determinadas por el fabricante. Las mezclas de virus se almacenan a las temperaturas que aseguren su estabilidad hasta su formulación.</p>		
<p>GRANEL MONOVALENTE. El granel monovalente viral puede ser clarificado para eliminar restos celulares. Tomar las muestras inmediatamente después de la clarificación. Las muestras que no</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
se analizan el mismo día se almacenan a 60 °C bajo cero o menos. Este cumplirá con los siguientes requisitos:		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.		
TITULACIÓN. Pueden utilizarse los ensayos de inmunofocos o de formación de placas en células MA-104, Vero u otras células sensibles a la infección que permitan determinar la concentración viral. Alternativamente se puede utilizar la determinación cuantitativa de la replicación del genoma viral en un sistema de cultivo celular mediante PCR.		
ADN CELULAR RESIDUAL. Los virus que se propagan en líneas celulares continuas serán evaluados para ADN residual. El nivel no será mayor de 100 µg de ADN celular por dosis individual humana. Esta prueba puede ser eliminada como prueba de rutina, si el proceso de producción es validado.		
GRANEL FINAL. Es preparado a partir de una o más cosechas monovalentes purificadas y puede contener más de un tipo de virus. Si es necesario, pueden adicionarse estabilizadores. Sólo se utiliza para preparar el lote final, un granel que cumple con las siguientes pruebas:		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.		
PRODUCTO TERMINADO. La vacuna granel final es distribuida asépticamente en contenedores estériles.		
DESCRIPCIÓN. Preparación transparente incolora o ligeramente amarilla, libre de partículas. La		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>presentación liofilizada es de apariencia pulverulenta o de sólido poroso frágil de color rosa claro, libre de partículas. El diluyente es agua de calidad inyectable, libre de partículas.</p>		
<p>IDENTIDAD. Cada uno de los serotipos de virus que forma parte de la formulación se identifican utilizando métodos como ensayo de inmunofocos, neutralización de placas utilizando sueros antirotavirus específicos o bien técnicas moleculares. Las pruebas de potencia pueden ser utilizadas como pruebas de identidad.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.</p>		
<p>TITULACIÓN VIRAL. Utilizar al menos tres envases de vacuna. Puede utilizarse en vacuna monovalente el ensayo de inmunofocos o formación de placas en células MA-104, Vero u otra línea celular sensible. Pueden asimismo utilizarse en vacuna polivalente ensayos moleculares como PCR cuantitativo. Las vacunas liofilizadas se reconstituyen con su diluyente o bien algún diluyente validado por el fabricante. La titulación será de acuerdo al método validado por el fabricante. La vacuna cumplirá con las especificaciones del fabricante.</p>		
<p>ESTABILIDAD TÉRMICA. Cumple con las especificaciones del fabricante en cuanto a la temperatura, tiempo y pérdida de título.</p>		
<p>HUMEDAD. Para la presentación liofilizada. MGA 0041. No más de 3.0 % (m/v) MGA 0671. No más de 2.0 % (m/v).</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
pH. MGA 0701. Cumple con la especificación del fabricante. En el caso de las vacunas liofilizadas, el pH se mide después de la reconstitución con el diluyente de la vacuna.		
DILUYENTE. El diluyente cumplirá con las pruebas de identidad, apariencia, pH, volumen, esterilidad y el contenido de los principales componentes, señalados por el fabricante.		
VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981. Cumple los requisitos.		
CONSERVACIÓN. Entre 2 y 8 °C. No congelar.		

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

CONSULTA