

"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 agosto y hasta el 30 de septiembre 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: _____

MONOGRAFÍA NUEVA

Dice	Debe decir	Justificación*
ANTIINFLUENZA DE VIRUS VIVOS, ATENUADOS, NASAL, VACUNA		
La vacuna de influenza es una suspensión de virus vivos atenuados de cepas tipo A o de tipo B, o una mezcla de ambos tipos, los cuales se han producido de manera individual en huevos embrionados de gallina, El producto está disponible en presentación para su administración nasal.		
FABRICACIÓN		
La producción se basa en el sistema lote semilla. El proceso de fabricación validado demostrará consistencia de producción, para dar cumplimiento con los requerimientos de inmunogenicidad, seguridad y estabilidad.		
ELECCIÓN DE LA CEPAS VACUNAL		
La Organización Mundial de la Salud revisa la situación epidemiológica mundial dos veces al año y si es necesario recomienda nuevas cepas de vacunas. Estas cepas, o cepas relacionadas antigénicamente, son utilizadas en la producción de vacunas.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La cepa viral atenuada donadora y la cepa del virus de la vacuna atenuada pueden generarse por el propio fabricante por métodos clásicos de reasortantes o genética reversa (por ejemplo, rescate de plásmidos). Las cepas de virus silvestre utilizadas para la producción del lote semilla del virus de la vacuna atenuada serán aprobadas por la Autoridad Reguladora Nacional.</p> <p>La historia completa de la producción de la cepa del virus de la vacuna atenuada incluyendo la descripción de la derivación de las semillas de la(s) cepa(s) de virus atenuada y de la(s) cepa(s) de virus silvestre recomendadas por la OMS será aprobada por la Autoridad Reguladora Nacional.</p> <p>Durante el desarrollo y cada vez que un nuevo subtipo HA del virus de la influenza A (por ejemplo, no-subtipo H1, no subtipo H3) o un nuevo tipo de virus de la influenza B diferentes a los linajes genéticos que circulan normalmente serán incluidos en la vacuna, la neurovirulencia del Lote Semilla Maestro del virus se evaluará utilizando modelos animales adecuados (por ejemplo, en ratones) comparándolo con la cepa de virus atenuado. La cepa nueva no será más neurovirulenta que la de referencia.</p> <p>La caracterización genotípica y fenotípica de las cepas virales atenuadas donadoras incluirá el uso de técnicas para identificación de marcadores de atenuación y secuencia de nucleótidos.</p>		
<p>SUSTRATO PARA LA PROPAGACIÓN DE VIRUS.</p> <p>La semilla del virus de influenza que se utilizará en la producción de la vacuna se propaga en huevos embrionados provenientes de parvadas de gallinas libres de patógenos específicos (SPF).</p>		
<p>HUEVOS UTILIZADOS PARA LA PRODUCCIÓN DE SEMILLAS VIRALES. Los huevos utilizados para la producción de las semillas virales provienen de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>colonias de gallinas controladas, libres de patógenos específicos aviáres, como: tuberculosis, infecciones por virus como: viruela, leucosis aviar, retrovirus, enfermedad de Newcastle, laringotraqueitis, encefalomielitis, parainfluenza, retículo endoteliosis, enfermedad de Marek, enfermedad infecciosa bursal y otros patógenos como: <i>Haemophilus paragallinarum</i>, <i>Salmonella gallinarum</i>, <i>Salmonella pullorum</i>, <i>Mycoplasma gallisepticum</i> y <i>Mycoplasma synoviae</i>. Para las vacunas derivadas de huevo solamente se cosecha el líquido amniótico o alantoideo.</p>		
<p>HUEVOS UTILIZADOS PARA LA PRODUCCIÓN DE VACUNA. Para la producción de la vacuna se pueden utilizar huevos embrionados libres de patógenos específicos (SPF) o en su defecto huevos libres de anticuerpos específicos (SAN) siempre y cuando se demuestre la vigilancia y monitoreo de las parvadas y el cumplimiento con los requisitos de la autoridad correspondiente encargada de salud animal y por la Autoridad Reguladora Nacional. El monitoreo de las parvadas puede variar por región geográfica y los métodos utilizados serán aprobados por la autoridad de salud animal correspondiente.</p>		
<p>LOTE SEMILLA DE VIRUS</p> <p>Las cepas virales atenuadas donadoras y las cepas de virus silvestre utilizadas en la producción del Lote Semilla Maestro atenuado (LSM) estarán identificadas por registros históricos, que incluyan el origen y las pruebas utilizadas en su caracterización. Solo se utilizarán para la producción cepas de virus maestro atenuado que han demostrado por métodos adecuados (por ejemplo, prueba de PCR multiplex) que están libres de patógenos respiratorios humanos y que pueden replicarse en huevos para la producción de vacunas. Este ensayo se omite si se utiliza el método de genética reversa (por ejemplo, rescate de plásmidos). La</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>producción del Lote Semilla Maestro de virus atenuado será aprobada por la Autoridad Reguladora Nacional. El Lote Semilla Maestro de virus atenuado tiene las mismas características que la cepa viral atenuada donadora. El número de pases para la preparación del Lote Semilla Maestro de virus atenuado, que el fabricante realice a partir de la cepa viral atenuada donadora será limitado y aprobado por la Autoridad Reguladora Nacional. A menos que se justifique lo contrario y autorice, el inóculo para infectar los huevos utilizados en la producción de la vacuna será una cosecha de virus sin un pase intermedio, por lo que ningún virus de la vacuna es más que un pase de un Lote Semilla Maestro de virus atenuado que han aprobado todas las pruebas de seguridad.</p> <p>Cada lote semilla de virus utilizado para la propagación debe pasarse a través de un filtro de retención de bacterias.</p>		
<p>El Lote Semilla Maestro de virus atenuado tiene que expresar la hemaglutinina y neuraminidasa de la cepa del virus silvestre recomendado por la OMS y otras proteínas de la cepa viral atenuada donadora.</p> <p>La caracterización del Lote Semilla Maestro de virus atenuado cumplirá con las siguientes pruebas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Análisis de genotipo utilizando técnicas validadas de amplificación de ácido nucleico. - Secuenciación del lote semilla viral y comparación de las secuencias de codificación de la siguiente manera; las secuencias de los genes de la hemaglutinina y neuraminidasa con los de las cepas recomendadas y las secuencias de los 6 genes restantes con los de la cepa de virus atenuada. - Estabilidad genética mediante secuenciación, adaptada en frío y determinación de fenotipos 		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>sensibles a la temperatura y atenuación en varios pases del sustrato.</p> <p>Solo un Lote Semilla Maestro de virus atenuado que cumpla con los siguientes requisitos puede utilizarse en la preparación de la cosecha.</p>		
<p>IDENTIDAD. Para cada Lote Semilla Maestro de virus atenuado, la identidad del antígeno de hemaglutinina y neuraminidasa se determina por un método validado.</p>		
<p>FENOTIPO DE ADAPTACIÓN AL FRÍO Y DE SENSIBILIDAD A LA TEMPERATURA. La prueba se realiza en cultivos celulares para demostrar el fenotipo de adaptación al frío y sensibilidad a la temperatura del lote semilla. El Lote Semilla Maestro de virus atenuado cumple con la prueba:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fenotipo de adaptación al frío. La pérdida del título del virus entre la incubación a 25 °C y 33 °C no es mayor de 2.0 log₁₀ de Unidades Infecciosas expresadas en Unidades de Focos Fluorescentes (UFF). EAE <p>Para la sensibilidad a la temperatura, si la pérdida del título del virus entre la incubación a 33 °C y 37 °C (para las cepas B) o 39 °C (para las cepas A) es no menos de 2.0 log₁₀ de Unidades Infecciosas expresadas en Unidades de Focos Fluorescentes (UFF).</p>		
<p>PRUEBA DE ATENUACIÓN. Para cada Lote Semilla Maestro de virus atenuado, se lleva a cabo una prueba de atenuación <i>in vivo</i> en hurones. Las condiciones de la prueba, como la dosis inoculada y el tiempo de observación se establecen en la validación respectiva. La prueba de atenuación se realiza por inoculación intranasal en hurones, libres de anticuerpos contra el virus de la influenza, con el lote semilla del virus maestro atenuado. Los animales son monitoreados después de la inoculación por un número definido de días con la presencia de la enfermedad, signos de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>influenza, incluyendo secreción nasal, estornudos frecuentes, letargo severo o fiebre.</p>		
<p>Al finalizar el periodo de observación, los animales son sacrificados. Los cornetes nasales y tejido pulmonar se recolectan y analizan en busca de virus infecciosos utilizando un ensayo de infectividad. Para que un Lote Semilla Maestro de virus se identifique como atenuado, el virus debe detectarse en las muestras de tejido de los cornetes nasales y tejido pulmonar de cada animal, y demostrar que el crecimiento del virus está restringido o no hay replicación del virus. Además, no hay signos de enfermedad similar a la influenza en los animales inoculados.</p>		
<p>CONCENTRACIÓN DEL VIRUS. La concentración de virus de cada Lote Semilla Maestro de virus atenuados se determina por valoración en cultivos celulares utilizando un ensayo de cultivo <i>in vitro</i> validado (por ejemplo, ensayo de focos fluorescentes) para monitorear la consistencia de producción.</p>		
<p>AGENTES ADVENTICIOS. MPB 1300. El Lote Semilla Maestro de virus atenuado cumple los requisitos para el lote semilla de virus.</p>		
<p>VIRUS DE LEUCOSIS AVIAR. MPB 1300. Cada Lote Semilla Maestro de virus atenuado cumple con la prueba del virus de leucosis aviar.</p>		
<p>PROPAGACIÓN Y COSECHA. Todo el procesamiento de los huevos fertilizados se realiza bajo condiciones en un área donde no hay otros agentes infecciosos o las células se manejan al mismo tiempo. Después de la inoculación e incubación a temperatura controlada, solo se cosechan huevos que contengan embriones vivos y típicos. El porcentaje de huevos rechazados se anotan. Después de la homogenización y clarificación por centrifugación, el líquido alantoideo aclarado es probado como se describe</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>a continuación y se mantiene a -70 °C o más frío hasta su posterior procesamiento. No se añade proteína humana a la suspensión del virus en cualquier etapa durante la producción. Si se adicionan estabilizadores, se demostrará que no tienen propiedades antigénicas o sensibilizantes para el hombre.</p>		
<p>AGENTES ADVENTICIOS. <i>MPB 1300.</i> Cada cosecha monovalente o mezcla de las cosechas monovalentes cumplen con las pruebas para agentes adventicios a excepción de las pruebas para micobacterias y esterilidad que no se requieren para esta etapa de la producción.</p>		
<p>VIRUS DE LEUCOSIS AVIAR. <i>MPB 1300.</i> Cada cosecha monovalente o mezcla de cosechas monovalentes cumplen con la prueba del virus de leucosis aviar.</p>		
<p>LÍMITES MICROBIANOS. <i>MGA 0571.</i> La prueba de biocarga de filtración de membrana se lleva a cabo empleando medios selectivos en cada cosecha individual o en cada mezcla de monovalentes para determinar el recuento de organismos mesofílicos aerobios y verificar la ausencia de levaduras y hongos. Contiene no más de 100 UFC/mL de organismos mesofílicos aerobios. Contiene no más de 10 UFC/mL de hongos filamentosos y levaduras. La ausencia de <i>Vibrio</i>, <i>Shigella</i> y <i>Salmonella</i> se lleva a cabo utilizando técnicas específicas validadas.</p>		
<p>GRANEL MONOVALENTE</p>		
<p>Se prepara mezclando las cosechas individuales aprobadas o la mezcla de cosechas monovalentes del mismo virus. La mezcla de virus monovalente cosechada es concentrada y purificada por ultracentrifugación u otros métodos disponibles, posteriormente se pasa a través de un filtro de retención de bacterias. Sólo el granel monovalente que cumpla con los siguientes requisitos, podrá ser utilizado para preparar el granel final de la vacuna.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
IDENTIDAD. Cada granel monovalente estará identificado como virus de influenza del tipo correspondiente utilizando ensayos específicos para hemaglutinina.		
CONCENTRACIÓN DEL VIRUS. La concentración de virus de cada granel monovalente se determina por valoración utilizando un ensayo de cultivo <i>in vitro</i> validado (por ejemplo, ensayo de focos fluorescentes).		
FENOTIPO ADAPTADO AL FRÍO Y SENSIBILIDAD A LA TEMPERATURA. Cada granel monovalente cumple con la prueba como se describe en el lote semilla viral.		
PRUEBA DE ATENUACIÓN. La prueba de atenuación se realiza por inoculación intranasal en hurones libres de anticuerpos contra el virus de la influenza, con cada muestra de granel monovalente como se describe en el lote semilla del virus.		
Si hay suficientes datos de consistencia disponibles y aprobados por la Autoridad Reguladora Nacional, solo los primeros 3 graneles monovalentes después de la introducción de un nuevo Lote Semilla Maestro de virus atenuado se prueban en hurones. O por métodos alternativos moleculares <i>in vitro</i> validados por el fabricante, adecuados para determinar los marcadores de atenuación viral.		
GENOTIPIFICACIÓN. El genotipo de cada granel monovalente se verifica utilizando técnicas de amplificación de ácidos nucleicos validadas (NAT).		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos. Utilizar 10 mL para cada medio.		
PROTEÍNA TOTAL. MPB 0860. No más de 0,25 mg por dosis individual humana antes de la adición de cualquier estabilizador.		
GRANEL FINAL El granel final se formula asépticamente a partir de la mezcla de graneles monovalentes de cada cepa de virus.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>El granel final de la vacuna se distribuye asépticamente en contenedores estériles. El granel final formulado cumple con las pruebas y las especificaciones. Se puede adicionar un estabilizador.</p> <p>Sólo se utilizarán graneles finales para la fabricación de la vacuna que cumplan con los siguientes requisitos.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos. Utilizar 10 mL para cada medio.</p>		
<p>PRODUCTO TERMINADO</p> <p>Una concentración mínima aprobada de virus para la liberación del producto <u>se establece</u> para cada cepa de virus fundamentada en los datos de estabilidad, para asegurar que la concentración mínima indicada en la etiqueta estará presente al final del periodo de validez. Sólo un lote final de la vacuna que cumpla con los siguientes requisitos, puede ser liberado para su uso.</p>		
<p>DESCRIPCIÓN. Preparación ligeramente blanquecina y opalescente, libre de partículas extrañas en suspensión.</p>		
<p>IDENTIDAD. La identidad del tipo y serotipo se determina por un método validado.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos. Utilizar 10 mL para cada medio.</p>		
<p>ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. No más de 6 UE por dosis individual humana.</p>		
<p>TITULACIÓN VIRAL</p> <p>Titular la vacuna para el virus infeccioso en cultivos celulares, utilizando al menos 3 envases independientes de la vacuna e inoculando un número adecuado de pocillos para cada etapa de dilución. Titular un envase de una preparación de referencia apropiada de virus, hacer el ensayo por triplicado para demostrar validez. La concentración del virus de la preparación de referencia se controla mediante una gráfica de control y el título para cada cepa de virus se establece por cada fabricante basándose en los datos históricos. Si la vacuna contiene más de una cepa de virus de la</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
influenza, titular cada cepa de virus por separado, empleando un antisuero apropiado para cada tipo específico		
Utilizando los métodos estadísticos (por ejemplo, ensayos de respuesta cuantitativa), calcular la concentración de virus individual para cada envase de la vacuna y para cada preparación de referencia, así como para las concentraciones de virus combinadas correspondientes. Para cada cepa de virus, la concentración de virus combinada para los 3 envases de la vacuna estará dentro del rango señalado en la etiqueta.		
<p>El ensayo es válido si:</p> <ul style="list-style-type: none"> - para cada cepa de virus, el intervalo de confianza ($P = 0.95$) de la concentración de virus estimada de la preparación de referencia para las 3 réplicas combinadas no es mayor que $\pm 0.3 \log_{10}$ unidades infecciosas expresadas como unidades de focos fluorescentes (UFF); - para cada cepa de virus, la concentración de virus de la preparación de referencia no difiere en más de $0.5 \log_{10}$ en UFF del valor establecido. 		
Si el ensayo no es válido repetir la prueba; los datos obtenidos de ensayos válidos sólo se combinan mediante los métodos estadísticos habituales para calcular la concentración del virus de la muestra. El intervalo de confianza ($P = 0.95$) de la concentración de virus combinada no es mayor que $\pm 0.3 \log_{10}$ UFF.		
PROTEÍNA TOTAL. MPB 0860. No más de la cantidad que indica la etiqueta y en algunos casos no será mayor de 2.2 mg por dosis individual humana.		
ESTABILIDAD TÉRMICA. Mantener no menos de 3 contenedores del lote final a una temperatura elevada durante un periodo definido de tiempo, utilizando condiciones que se consideren adecuadas para el producto aprobado por la Autoridad Reguladora Nacional. Determinar la concentración del virus en los		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
tres contenedores como se describe en el ensayo, en paralelo con la vacuna calentada y para la vacuna en condiciones de temperatura recomendada para el almacenamiento. Para cada cepa de virus, la concentración de virus de los contenedores que han sido calentados no disminuye más de la cantidad aprobada durante el periodo de exposición.		
OVOALBÚMINA. No más de la cantidad que indica la etiqueta y en algunos casos no será mayor de 1 µg por dosis individual humana determinada por un método inmunológico validado.		
VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981. Cumple los requisitos.		
CONSERVACIÓN. Cumple las especificaciones del fabricante.		

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