

REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS E HEMOTERÁPICOS

BASES LEGAIS – COLETÂNEA

**BRASÍLIA/2011
COORDENAÇÃO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS E HEMOTERÁPICOS/CPBIH**

INDICE:

RESOLUÇÃO - RDC Nº- 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010.....pag. 03
RESOLUÇÃO - RDC Nº. 315, DE 26 DE OUTUBRO DE 2005.....pag. 15
RESOLUÇÃO - RDC Nº. 233, DE 17 DE AGOSTO DE 2005.....pag. 41
RESOLUÇÃO - RDC nº 323, de 10 de novembro de 2003.....pag. 68
RESOLUÇÃO-RDC Nº 46, DE 18 DE MAIO DE 2000.....pag. 89
RESOLUÇÃO - RDC Nº 61, DE 25 DE AGOSTO DE 2008.....Pag. 133

**AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
DIRETORIA COLEGIADA**

**RESOLUÇÃO - RDC Nº- 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010
Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos
biológicos e dá outras providências.**

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso V e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº- 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 13 de dezembro de 2010, adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

**CAPÍTULO I
DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS**

**Seção I
Objetivo**

Art. 1º Esta Resolução possui o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos para o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos no país, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos.

**Seção II
Definições**

Art. 2º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I - alérgenos: são substâncias, geralmente de origem protéica, presentes em animais ou vegetais, capazes de induzir uma resposta IgE e/ou uma reação de alérgica do tipo I;

II - anticorpos monoclonais: são imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja clonagem e propagação se efetuam em linhas de células contínuas;

III - atividade biológica: é a habilidade específica ou capacidade do produto atingir um efeito biológico definido;

IV - biomedicamentos: são medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal ou medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos;

V - comparabilidade: é a comparação científica, no que diz respeito a parâmetros não-clínicos e clínicos em termos de qualidade, eficácia e segurança, de um produto biológico com um produto biológico comparador, com o objetivo de estabelecer que não existam diferenças detectáveis em termos de qualidade, eficácia e segurança entre os produtos;

VI - contaminantes: são impurezas indesejadas de natureza química, microbiológica ou de corpos estranhos, introduzidos nas matérias-primas ou produtos intermediários durante a produção, amostragem, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte;

VII - dossiê completo: é o conjunto total de documentos apresentados à Anvisa para demonstração dos atributos de qualidade, segurança e eficácia de um produto biológico. Esse dossiê é composto pela caracterização completa do produto e descrição detalhada do processo produtivo, demonstrando a consistência na manufatura do medicamento, além de substanciais evidências de segurança e eficácia clínicas, demonstradas por meio de estudos não-clínicos e clínicos de fases I, II e III;

VIII - embalagem primária: é a embalagem que mantém contato direto com o medicamento;

IX - embalagem secundária: é a embalagem externa do produto, que está em contato com a embalagem primária ou envoltório intermediário, podendo conter uma ou mais embalagens primárias;

X - hemoderivados: são produtos farmacêuticos obtidos a partir do plasma humano, submetidos a processos de industrialização e normatização que lhes conferem qualidade, estabilidade, atividade e especificidade;

XI - impureza: é qualquer componente da substância ativa ou do produto acabado, que não seja a entidade química definida como substância ativa, um excipiente ou outros aditivos do produto acabado;

XII - imunogenicidade: é a habilidade de uma substância ativar uma resposta ou reação imune, tais como o desenvolvimento de anticorpos específicos, respostas de células T, reações alérgicas ou anafiláticas;

XIII - princípio ativo: é a substância com efeito farmacológico para a atividade terapêutica pretendida, utilizada na produção de determinado produto biológico;

XIV - probióticos: são preparações ou produtos contendo microrganismos definidos e viáveis em quantidade suficiente para alterar a microbiota, por implantação ou colonização, de um compartimento do hospedeiro e, assim, exercer efeito benéfico sobre a saúde desse hospedeiro;

XV - produto biológico: é o medicamento biológico não novo ou conhecido que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de produto biológico para uso);

XVI - produto biológico comparador: é o produto biológico já registrado na Anvisa com base na submissão de um dossiê completo, e que já tenha sido comercializado no País;

XVII - produto biológico a granel: é o produto biológico que tenha completado todas as etapas de produção, formulado em sua forma farmacêutica final, a granel, contido em recipiente único, estéril, se aplicável, e liberado pelo controle de qualidade do fabricante;

XVIII - produto biológico em sua embalagem primária: é o produto biológico que tenha completado todas as etapas de produção, formulado em sua forma farmacêutica final, contido em seu recipiente final (embalagem primária), estéril, se aplicável, sem incluir o processo de rotulagem e embalagem e liberado pelo controle de qualidade do fabricante;

XIX - produto biológico intermediário: é o produto farmacêutico, de origem biológica, parcialmente processado, que será submetido às subseqüentes etapas de fabricação, antes de se tornar um produto a granel;

XX - produto biológico novo: é o medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de medicamento biológico novo para uso);

XXI - produto biológico terminado: é o produto farmacêutico, de origem biológica, que tenha completado todas as fases de produção, incluindo o processo de rotulagem e embalagem;

XXII - produto biotecnológico: é o produto farmacêutico, de origem biológica, obtido por processo biotecnológico, com finalidades profiláticas, curativas, paliativas ou para fins de diagnóstico "in vivo";

XXIII - soros hiperimunes: são imunoglobulinas heterólogas inteiras ou fragmentadas, purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com substâncias tóxicas originadas de animais, microorganismos ou vírus;

XXIV - vacinas: são medicamentos imunobiológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculadas, são capazes de induzir imunidade específica ativa, a fim de proteger contra, reduzir a severidade ou combater a(s) doença(s) causada(s) pelo agente que originou o(s) antígeno(s);

XXV - via de desenvolvimento por comparabilidade: é a via regulatória que poderá ser utilizada por um produto biológico para obtenção de registro junto à autoridade regulatória, na qual foi utilizado o exercício de comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, entre o produto desenvolvido para ser comparável e o produto biológico comparador; e

XXVI - via de desenvolvimento individual: é a via regulatória que poderá ser utilizada por um produto biológico para obtenção de registro junto à autoridade regulatória, na qual é necessária a apresentação de dados totais sobre o desenvolvimento, produção, controle de qualidade e dados não-clínicos e clínicos para demonstração da qualidade, eficácia e segurança do produto, de acordo com o estabelecido nesta Resolução.

Seção III Abrangência

Art. 3º Esta Resolução se aplica aos produtos biológicos novos e produtos biológicos a serem submetidos à análise para concessão de registro.

Art. 4º São produtos biológicos para fins desta Resolução:

I - vacinas;

II - soros hiperimunes;

III - hemoderivados;

IV - biomedicamentos classificados em:

a) medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal; e

b) medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos.

V - anticorpos monoclonais;

VI - medicamentos contendo microorganismos vivos, atenuados ou mortos;

Art. 5º Esta Resolução não se aplica aos antibióticos e estrógenos conjugados semi-sintéticos (anovulatórios), probióticos e alérgenos, sendo estes regulamentados em norma própria.

CAPÍTULO II DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 6º Somente os produtos biológicos novos e produtos biológicos registrados na Anvisa, fabricados ou importados por estabelecimentos devidamente autorizados pelo governo federal e licenciados pelo governo estadual, poderão ser comercializados e distribuídos no País.

Art. 7º Devido à origem biológica de seus princípios ativos e à diversidade dos processos tecnológicos utilizados na sua obtenção, todas as solicitações de registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos serão analisadas de acordo com os requisitos estabelecidos nesta Resolução e legislação sanitária vigente.

Art. 8º No momento de protocolar a solicitação de registro, a empresa deve comprovar o pagamento da taxa de fiscalização sanitária correspondente.

Art. 9º A empresa, ao protocolar a solicitação de registro, deve apresentar 1 (uma) via de toda a documentação solicitada e 1 (um) CD-ROM com as mesmas informações gravadas em linguagem eletrônica em formato pdf (o número de série do disco deve estar explicitado na documentação).

Art. 10. A documentação protocolada deve ter as páginas sequencialmente numeradas pela empresa e deve ser assinada pelo representante e pelo responsável técnico da empresa, o qual também deve rubricar todas as páginas do relatório técnico da documentação.

Parágrafo único. A seqüência de páginas numeradas deve estar de acordo com o índice constante no início da documentação apresentada.

Art. 11. A empresa, ao protocolar a solicitação de registro, deve organizar a documentação apresentada de acordo com a ordem disposta nesta Resolução.

Art. 12. Todos os documentos encaminhados à Anvisa, assim como todas as informações contidas em rótulos, bulas, cartuchos e todo o material impresso, devem estar escritos em língua portuguesa, atendendo à legislação vigente.

Art. 13. Os documentos oficiais em língua estrangeira, apresentados para fins de registro, devem ser acompanhados de tradução juramentada na forma da lei.

Art. 14. A Anvisa poderá, a qualquer momento e a seu critério, exigir provas adicionais de identidade e qualidade dos componentes do produto biológico novo ou produto biológico, e/ou requerer novos estudos para comprovação de eficácia e segurança clínica, caso ocorram fatos que dêem ensejo a avaliações complementares, mesmo após a concessão do registro.

Art. 15. O detentor do registro de produto biológico novo ou produto biológico que tenha seu registro caducado ou cancelado somente poderá obter um novo registro do mesmo medicamento se reiniciar os procedimentos necessários para obter o registro do produto biológico novo ou produto biológico, de acordo com a legislação sanitária vigente.

Art. 16. O registro de produto biológico novo ou produto biológico fabricado em outros países somente poderá ser concedido pela Anvisa se o medicamento estiver registrado e liberado para uso em seu país de fabricação, de acordo com a legislação sanitária vigente.

Parágrafo único. Excepcionalmente, produtos biológico novo e produto biológico não registrados em seu país de fabricação, mas registrados em outro país por necessidade epidemiológica,

poderão ser registrados na Anvisa, após avaliação da documentação apresentada, desde que comprovado o impacto epidemiológico de sua utilização no Brasil.

Art. 17. A empresa, ao protocolar sua solicitação de registro, deve indicar o nome e endereço de todos os fabricantes envolvidos na produção do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente, do adjuvante e do local de liberação do lote.

Parágrafo único. Todas as empresas envolvidas na fabricação de um produto biológico novo ou produto biológico devem cumprir as boas práticas de fabricação, e apresentar o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) emitido pela Anvisa.

Art. 18. Todas as indicações terapêuticas solicitadas no registro, para o produto biológico novo ou produto biológico, devem estar documentalmente demonstradas nos relatórios dos estudos clínicos apensados ao dossiê de registro do produto, conforme estabelecido nesta Resolução.

§ 1º Os estudos clínicos devem ser conduzidos com o produto biológico novo ou produto biológico apresentado para o registro.

§ 2º Os estudos clínicos devem ser aprovados pela autoridade sanitária do país onde se realizou a pesquisa clínica.

§ 3º Todas as pesquisas clínicas conduzidas no Brasil, com produto biológico novo ou produto biológico, devem ter autorização prévia da Anvisa, de acordo com a legislação sanitária vigente.

Art. 19. A extrapolação de dados de segurança e eficácia para outras indicações terapêuticas dos produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade será estabelecida por meio de guias específicos.

§ 1º Os casos previstos no caput deste artigo serão possíveis depois de demonstrada a comparabilidade em termos de segurança e eficácia entre os produtos.

§ 2º O modelo do teste clínico utilizado para a comprovação da segurança e eficácia deve ser capaz de detectar diferenças potenciais, se existentes, entre os produtos.

§ 3º O mecanismo de ação e receptores envolvidos para as diferentes indicações pretendidas devem ser os mesmos.

§ 4º A segurança e a imunogenicidade do produto biológico devem estar suficientemente caracterizadas.

Art. 20. Não será possível a extrapolação de dados de segurança e eficácia para outras indicações terapêuticas dos produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento individual.

Art. 21. Os relatórios dos estudos clínicos deverão seguir o disposto no "Guia para elaboração de relatórios de estudos clínicos para fins de registro e/ou alterações pós-registro de produtos biológicos", disponível na página eletrônica da Anvisa.

Art. 22. Caso o processo de produção do produto biológico novo ou produto biológico inclua a utilização de substâncias derivadas de animais ruminantes, a empresa solicitante do registro deverá apresentar a documentação de acordo com a legislação vigente para o controle de encefalopatia espongiforme transmissível (EET).

Art. 23. Excepcionalmente, a empresa poderá requerer o registro de produto biológico novo utilizado no tratamento ou prevenção de doenças graves e/ou de alta mortalidade, com estudos clínicos fase II já concluídos e com estudos fase III em andamento, desde que seja demonstrada uma alta eficácia terapêutica ou preventiva e/ou não exista outra terapia ou droga alternativa comparável para aquele estágio da doença.

§ 1º Se o registro for concedido pela Anvisa, a segurança e eficácia deverão ser monitoradas e avaliadas continuamente no Brasil, pelo sistema de Farmacovigilância da empresa detentora, atendendo à legislação vigente.

§ 2º Nos casos previstos no caput deste artigo, além da documentação descrita nas Seções I e II do Capítulo III desta Resolução, no ato do protocolo de pedido de registro, a empresa solicitante deverá apresentar os seguintes documentos:

I - cronograma de realização e finalização dos estudos clínicos de fase III;

II - resultados preliminares dos estudos clínicos de fase III, caso disponíveis.

§ 3º Os resultados dos estudos clínicos de fase III devem ser apresentados à ANVISA tão logo estejam disponíveis, conforme apontado no cronograma de realização.

Art. 24. A empresa solicitante, ao protocolar a solicitação de registro, deve apresentar documentação referente à validação da cadeia de transporte.

Art. 25. Para o registro de produtos biológicos novos, deverá ser apresentado um dossiê completo.

Art. 26. Os produtos biológicos podem ser registrados pela via de desenvolvimento individual ou pela via de desenvolvimento por comparabilidade.

Art. 27. O produto biológico a ser utilizado como comparador no exercício de comparabilidade deverá ser o produto registrado na Anvisa, cujo registro tenha sido embasado por um dossiê completo.

§ 1º Em caso de comprovada indisponibilidade comercial do produto biológico comparador no mercado nacional e internacional, a eleição do medicamento a ser utilizado no exercício de comparabilidade deverá ser previamente discutida e anuída pela Anvisa.

§ 2º Na situação prevista no parágrafo anterior, será candidato a comparador o produto biológico novo registrado por outra autoridade regulatória que adote critérios técnico-científicos semelhantes aos da Anvisa e quando haja possibilidade de acesso total e irrestrito às informações de registro para a Anvisa.

§ 3º O mesmo produto biológico comparador deverá ser utilizado em todas as etapas do exercício de comparabilidade.

Art. 28. Independentemente da via de desenvolvimento utilizada, no ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico novo ou produto biológico, a empresa deverá apresentar relatório do estudo de imunogenicidade.

Art. 29. Independentemente da via de desenvolvimento utilizada, no ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico novo ou produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar um plano de farmacovigilância e um plano de minimização de risco de acordo com a legislação sanitária vigente.

CAPÍTULO III

DO REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS NOVOS E DE PRODUTOS BIOLÓGICOS

Seção I

Documentação para o Registro de Produtos Biológicos Novos e Produtos Biológicos

Art. 30. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto biológico novo ou produto biológico, a empresa solicitante deverá protocolar um processo único, apresentando os seguintes documentos:

I - formulários de petição de registro - FP1 e FP2, devidamente preenchidos;

II - via original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária, devidamente autenticada e/ou carimbada pelo banco, ou comprovante de isenção quando for o caso;

III - declaração do enquadramento do porte (capacidade econômica) da empresa;

IV - cópia da Licença de Funcionamento da Empresa e/ou do Alvará Sanitário;

V - cópia do Certificado de Autorização de Funcionamento da Empresa ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU);

VI - cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia, comprovando que a empresa solicitante e/ou fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim;

VII - justificativa técnica para o registro do produto;

VIII - cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) expedido pela Anvisa para todos os fabricantes do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante;

IX - cópia do CBPF, emitido pela autoridade sanitária competente do país onde se localiza o fabricante do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante;

X - histórico da situação de registro do produto biológico em outros países, quando for o caso;

XI - cópia do comprovante de registro no país de origem do produto biológico, emitido pela respectiva Autoridade Sanitária competente;

XII - cópia do modelo de bula aprovada pela autoridade sanitária competente do país de origem, acompanhada de tradução juramentada;

XIII - modelos de bula e embalagens primária e secundária, de acordo com a legislação vigente;

XIV - dados de farmacovigilância atualizados, de acordo com a legislação sanitária vigente, obtidos de estudos clínicos e da comercialização do produto, quando aplicável;

- XV - código de barras (GTIN), para toda(s) a(s) apresentação(ões) ou mecanismos de identificação e segurança que possibilitem o rastreamento do produto de acordo com a legislação sanitária vigente;
- XVI - cópia do compêndio nacional, internacional ou interno da empresa com a determinação das especificações do produto biológico terminado;
- XVII - informações adicionais de acordo com a legislação vigente sobre o controle de EET, quando aplicável;
- XVIII - relatório técnico;
- XIX - relatório de experimentação terapêutica; e
- XX - relatório de farmacovigilância.

Seção II

Relatório Técnico do Produto Biológico Novo e Produto Biológico

Art. 31. No ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico novo ou produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar relatório técnico contendo as seguintes informações:

- I - nome e endereço do fabricante e do local de armazenamento do banco de células;
- II - nome e endereço de todos os fabricantes do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante;
- III - nome e endereço do emissor do certificado de liberação dos lotes do produto terminado;
- IV - dados gerais sobre o produto:
 - a) forma farmacêutica e apresentação;
 - b) composição completa da formulação, com todos os seus componentes especificados pelos nomes técnicos correspondentes e sinônimos de acordo com a Denominação Comum Brasileira - DCB, se houver, ou Denominação Comum Internacional - DCI ou, na sua ausência, a denominação Chemical Abstracts Service - CAS; indicando as unidades de medidas utilizadas;
 - c) funções que cada substância desempenha na fórmula;
 - d) via(s) de administração;
 - e) instruções de uso, quando for o caso;
 - f) indicações, finalidade ou uso a que se destina;
 - g) contra-indicações;
 - h) efeitos colaterais;
 - i) reações adversas;
 - j) restrições ou cuidados que devem ser considerados;
 - k) precauções e advertências;
 - l) interações medicamentosas e alimentares;
 - m) alteração nos testes laboratoriais;
 - n) sinais, sintomas e condutas, em caso de superdoses;
 - o) prazo de validade;
 - p) cuidados de conservação;
 - q) temperatura de conservação;
 - r) temperatura de transporte;
 - s) especificações do material da embalagem primária e secundária; e
 - t) códigos ou convenções utilizados pela empresa para identificação dos lotes de princípio ativo, produto biológico a granel, produto biológico em sua embalagem primária e produto biológico terminado;
- V - histórico do desenvolvimento do produto, apontando a finalidade de uso de cada lote produzido (estudo de estabilidade, estudos pré-clínicos e clínicos);
- VI - informações sobre as etapas de fabricação:
 - a) protocolo resumido de produção na forma de fluxograma, com identificação dos controles em processo;
 - b) lista dos principais equipamentos utilizados na fabricação;
 - c) descrição detalhada de todas as etapas de fabricação do produto biológico, do diluente e do adjuvante;
 - d) identificação e justificativa para a seleção das etapas críticas do processo de fabricação;
 - e) descrição dos controles em processo e justificativa para determinação das especificações;

f) escala de produção em todas as etapas de fabricação, apontando os tamanhos mínimo e máximo do lote industrial a ser produzido para comercialização;

g) descrição e justificativas para mudanças efetuadas no processo de produção, durante o desenvolvimento do produto biológico terminado;

h) relatório da validação dos procedimentos de remoção e/ou eliminação virais utilizados, quando aplicável;

i) relatório de validação das etapas críticas do processo de fabricação; e

j) validação e justificativa para os reprocessos;

VII - informações sobre o controle de qualidade:

a) descrição de todos os testes de controle de qualidade realizados, desde o princípio ativo até o produto terminado;

b) descrição dos padrões de referência utilizados;

c) validação de metodologias analíticas de acordo com a legislação sanitária vigente; e

d) referência e justificativa para cada especificação determinada nos testes de controle de qualidade;

VIII - descrição dos cuidados de armazenamento do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico intermediário, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante;

IX - descrição dos recipientes e formas de acondicionamento do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico intermediário, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante e condições a serem mantidas para garantir a qualidade dos produtos;

X - validação da cadeia de transporte:

a) qualificação de operação e desempenho das caixas a serem utilizadas para o transporte e validação dos procedimentos de transporte do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico intermediário, do produto biológico em sua embalagem primária e do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante; e

b) qualificação de operação e desempenho das caixas a serem utilizadas para o transporte do produto biológico terminado em território nacional;

XI - descrição das soluções, componentes e meios de cultura usados na fabricação do produto biológico;

XII - informações sobre os excipientes:

a) descrição das propriedades físico-químicas, microbiológicas e demais controles de qualidade;

b) especificações dos excipientes;

c) descrição de possíveis interações químicas dos excipientes com o princípio ativo;

d) estudo demonstrando a eficácia do conservante utilizado, para aqueles produtos que contenham algum conservante em sua formulação final;

XIII - protocolo e relatório dos estudos de estabilidade de acordo com a legislação sanitária vigente;

XIV - contaminantes e impurezas:

a) caracterização dos contaminantes e impurezas;

b) descrição dos processos envolvidos para diminuição/remoção das impurezas originadas pela decomposição do produto ou pelo processo de fabricação;

c) justificativas para as especificações de impurezas no produto acabado; e

d) avaliação da segurança para agentes adventícios dos materiais de partida de origem biológica;

e

XV - descrição e especificações das embalagens primária e secundária.

§ 1º As quantidades de cada substância, necessárias para o atendimento do previsto na alínea b do inciso IV do caput deste artigo, devem ser expressas no sistema métrico decimal ou unidade padrão.

§ 2º Sempre que uma unidade internacional de atividade biológica tiver sido definida pela Organização Mundial da Saúde, esta deve ser utilizada.

§ 3º A empresa solicitante deve apresentar documentação comprobatória do registro do hemoderivado na Anvisa, quando este for parte da composição do produto biológico e, caso o hemoderivado não seja registrado no país, a empresa deverá apresentar documentação conforme disposto nas seções II e III deste capítulo.

§ 4º Deverá ser utilizado padrão de referência internacional, quando disponível.

§ 5º Todas as metodologias de análise adotadas pelo importador devem ser detalhadamente descritas.

§ 6º Na existência de mais de um local de fabricação do princípio ativo, do produto biológico intermediário, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do diluente e do adjuvante, deve ser enviado um relatório comparativo do processo de fabricação e dos produtos fabricados entre os diversos locais, comprovando a manutenção das características do produto.

§ 7º O relatório a que se refere o parágrafo anterior deve conter, além de outras informações, os seguintes documentos:

I - descrição e avaliação das diferenças no processo produtivo entre os locais alternativos de fabricação;

II - estudo de comparabilidade que comprove a manutenção das características físico-químicas e biológicas e dos parâmetros de segurança e eficácia da molécula; e

III - estudo de estabilidade de acordo com a legislação sanitária vigente, para cada local alternativo de fabricação.

Seção III

Documentação de Produção e Controle de Qualidade de Hemoderivados

Art. 32. Especificamente para os hemoderivados, além da documentação descrita nas Seções I e II deste Capítulo, no ato do protocolo de pedido de registro, a empresa solicitante deverá apresentar as seguintes informações:

I - declaração da origem do plasma, emitida pela autoridade sanitária competente do país de fabricação do hemoderivado;

II - declaração da origem das pastas utilizadas na produção do hemoderivado;

III - declaração da origem do plasma utilizado para a produção das pastas, emitida pela autoridade sanitária competente do país de fabricação das pastas;

IV - lista dos centros de coleta de plasma autorizados pela autoridade sanitária competente do país de fabricação do hemoderivado;

V - lista dos testes sorológicos realizados:

a) em cada unidade de plasma ou de plasmáfereze;

b) em cada mini-pool de plasma, indicando a quantidade de unidades de plasma ou de plasmáfereze que constitui o mini-pool; e

c) no lote de fracionamento (pool), indicando o volume médio do lote de fracionamento;

VI - controles sorológicos da bolsa de sangue ou plasma no banco de sangue, no pool de fracionamento e no produto terminado, sendo obrigatória a realização de testes para:

a) vírus da imunodeficiência humana - HIV 1 e HIV 2;

b) vírus da hepatite C - HCV;

c) vírus da hepatite B - HBV;

d) antígenos de hepatite B - HBsAg; e

e) sífilis;

VII - descrição dos testes para agentes infecciosos epidemiologicamente importantes no país de origem do plasma, relacionados com as doenças transmissíveis pelo sangue e seus derivados;

VIII - descrição dos testes da reação em cadeia da polimerase (teste de amplificação do ácido nucléico) - PCR (NAT), realizados em cada unidade de plasma ou unidade de plasmáfereze, em cada mini-pool de plasma, e no lote de fracionamento;

IX - validação dos métodos sorológicos e de PCR (NAT) utilizados;

X - relatório com a descrição dos procedimentos de remoção, redução ou eliminação e inativação virais utilizados e suas respectivas validações.

Seção IV

Documentação de Produção e Controle de Qualidade de Vacinas

Art. 33. Especificamente para as vacinas, além da documentação descrita nas Seções I e II deste Capítulo, no ato do protocolo de pedido de registro, a empresa solicitante deverá apresentar os seguintes documentos:

I - relatório com dados sobre as matérias-primas utilizadas, contendo as seguintes informações:

- a) descrição das cepas utilizadas, com informação sobre sua origem, identificação, processos de obtenção ou construção, processos de atenuação e certificados de análise, de acordo com o tipo de vacina;
- b) descrição dos lotes-semente mestre e de trabalho do vírus e linhagem celular utilizada, incluindo identificação, origem, caracterização, estabilidade, determinação de agentes estranhos/adventícios, controles, métodos utilizados na sua elaboração e frequência de realização dos ensaios;
- c) descrição do sistema de bancos de célula mestre e de trabalho, incluindo identificação, certificados analíticos, origem, caracterização, estabilidade, controles em processo, métodos utilizados na sua elaboração, frequência de realização dos ensaios e definição do número de passagens;
- d) demonstração de que as características das células se mantêm inalteradas durante os passos empregados na produção;
- e) descrição das características do doador original, tais como tecido ou órgão de origem, origem étnica e geográfica, idade, sexo e condição fisiológica geral, para o caso de linhagens de células humanas;
- f) descrição das condições do doador original e das características gerais, tais como espécie, linhagem, tecido ou órgão de origem, origem geográfica, idade e sexo, resultados de testes para agentes patogênicos e condição fisiológica para linhagens de células animais;
- g) descrição do organismo do qual provém o substrato celular e das características gerais, tais como espécie, linhagem, genótipo, fenótipo, patogenicidade, produção de toxinas, resistência a antibióticos e informações de biossegurança para linhagens de microorganismos;
- h) descrição da origem, identificação e apresentação de certificados de qualidade para os ovos embrionados;
- i) determinação da idade celular máxima in vitro;
- j) descrição do processo de fabricação e do controle de qualidade da proteína carreadora;
- k) descrição do processo de conjugação e/ou modificação; e
- l) descrição do processo de inativação ou detoxificação.

Seção V

Documentação de Produção e Controle de Qualidade de Produtos Biotecnológicos

Art. 34. Especificamente para os produtos biotecnológicos, além da documentação descrita nas Seções I e II deste Capítulo, no ato do protocolo de pedido de registro, a empresa solicitante deverá apresentar as seguintes informações:

I - descrição dos bancos de células mestre e de trabalho utilizados na fabricação do produto biotecnológico, sendo obrigatória a apresentação de:

- a) seqüência do gene clonado;
- b) descrição dos métodos de seleção de clones e controle de expressão;
- c) descrição do método de inserção do vetor na célula;
- d) documentação relacionada à estabilidade genética do vetor na célula hospedeira;
- e) descrição da cepa/linhagem da célula hospedeira;
- f) determinação da idade celular máxima in vitro;
- g) descrição do vetor de expressão usado para o desenvolvimento do banco de células mestre;
- h) descrição do sistema de banco de células, identificando o número do lote do banco de célula mestre e de trabalho utilizado para a produção dos lotes clínicos e industriais;
- i) descrição das atividades de controle de qualidade e estabilidade durante a produção e estocagem dos bancos de células mestre e de trabalho; e
- j) relação e frequência de realização dos testes utilizados para a avaliação da estabilidade dos bancos de células mestre e de trabalho;

II - caracterização da substância ativa, sendo obrigatória a apresentação de:

- a) estrutura primária, indicando os sítios de modificações pós-traducionais;
- b) estruturas secundária, terciária e quaternária;
- c) massa molecular relativa;
- d) comparação entre a molécula produzida e a molécula original;
- e) caracterização das formas resultantes de modificações pós-traducionais;
- f) descrição e justificativa para modificações realizadas na molécula pós-cultivo, quando aplicável;

- g) determinação da atividade biológica;
 - h) determinação do grau de pureza;
 - i) dados sobre agregados; e
 - j) determinação das propriedades físico-químicas e imunoquímicas;
- III - caracterização da substância ativa no produto biológico terminado, sendo obrigatória a apresentação de:
- a) estruturas secundária, terciária e quaternária;
 - b) determinação da atividade biológica;
 - c) determinação do grau de pureza;
 - d) dados sobre agregados; e
 - e) determinação das propriedades físico-químicas e imunoquímicas.

Seção VI

Relatório de Experimentação Terapêutica

Art. 35. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto biológico novo, a empresa solicitante deverá apresentar, além do disposto na documentação descrita nas Seções I e II deste Capítulo, o relatório completo de todos os estudos não-clínicos, como também os protocolos e relatórios completos dos estudos clínicos, fases I, II e III.

Art. 36. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto biológico a empresa solicitante deverá apresentar, além do disposto na documentação descrita nas Seções I e II deste Capítulo, os relatórios completos de todos os estudos não-clínicos e clínicos, conforme disposto nesta Resolução.

CAPÍTULO IV

DO REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS PELA VIA DE DESENVOLVIMENTO INDIVIDUAL

Art 37. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto biológico pela via de desenvolvimento individual, a empresa solicitante deverá apresentar a documentação descrita nas Seções I, II, e VI do Capítulo III desta Resolução.

Parágrafo único. A documentação solicitada no caput deste artigo deverá ser complementada com a documentação descrita na Seção III, IV ou V, de acordo com o produto que se pretende registrar.

Art. 38. Os dados de produção e controle de qualidade deverão atender aos padrões de qualidade já estabelecidos para o produto que se pretende registrar.

Art. 39. A extensão dos estudos não-clínicos poderá ser reduzida, considerando fatores como complexidade da molécula, grau de caracterização da estrutura, extensão da caracterização do grau de impureza do produto, mecanismo de ação do produto, potencial de toxicidade e índice terapêutico.

Art. 40. Os estudos clínicos de fases I e II, quando necessários, não serão obrigatoriamente comparativos.

Art. 41. Os estudos clínicos de fase III serão sempre necessários.

Parágrafo único. Os estudos clínicos de fase III deverão ser comparativos (não-inferioridade, equivalência clínica ou superioridade) em relação ao produto biológico novo, com exceção dos hemoderivados, vacinas e produtos biológicos com indicação oncológica.

Art. 42. Quando disponíveis, os resultados de estudos clínicos de fase IV deverão ser apresentados.

CAPÍTULO V

DO REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS PELA VIA DE DESENVOLVIMENTO POR COMPARABILIDADE

Seção I

Documentação para o Registro de Produtos Biológicos

Art. 43. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto biológico pela via de desenvolvimento por comparabilidade, além da documentação descrita nas Seções I e II do Capítulo III desta Resolução, a empresa solicitante deverá apresentar os seguintes documentos:

I - relatório com dados sobre o produto biológico, sendo obrigatórias as seguintes informações:

a) descrição das técnicas analíticas utilizadas para detectar diferenças potenciais entre o produto biológico e o produto biológico comparador; e

b) dados da caracterização biológica e físico-química relacionados aos atributos de qualidade do produto biológico;

II - declaração indicando o nome do produto biológico comparador;

III - declaração com comprovação de que o mesmo produto biológico comparador foi utilizado ao longo dos estudos de desenvolvimento do produto biológico;

IV - informações sobre o sistema de expressão utilizado para a fabricação do produto biológico e produto biológico comparador;

V - comparação das moléculas do produto biológico e produto biológico comparador;

VI - relatórios dos resultados das análises comparativas entre os princípios ativos sempre que necessário;

VII - relatório contendo descrição detalhada das etapas do exercício de comparabilidade, com indicação da capacidade de detectar diferenças nos atributos de qualidade entre o produto biológico e o produto biológico comparador;

VIII - relatórios dos estudos de estabilidade comparativos, gerados em condições aceleradas e de estresse, de acordo com a legislação vigente;

IX - relatório contendo descrição das diferenças observadas no perfil de pureza e impureza entre o produto biológico e o produto biológico comparador;

X - avaliação dos contaminantes e impurezas identificados no produto biológico, com discussão do potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia;

XI - caracterização analítica do produto biológico e do produto biológico comparador;

XII - resultados dos ensaios biológicos comparativos necessários para a determinação do grau de comparabilidade; e

XIII - relatório conclusivo com demonstração da comparabilidade, contendo informações suficientes para prever se as diferenças detectadas nos atributos de qualidade resultam em impactos adversos na segurança e eficácia do produto biológico.

§ 1º Caso seja necessário isolar a substância ativa do produto biológico comparador utilizado no exercício de comparabilidade, a empresa solicitante do registro deve apresentar estudos que demonstrem que o princípio ativo não foi alterado pelo processo de isolamento.

§ 2º Um produto biológico não pode ser considerado comparável quando os procedimentos analíticos utilizados não forem suficientes para apontar diferenças relevantes, que possam impactar a segurança e eficácia do produto e/ou a relação entre os atributos de qualidade específicos, segurança e eficácia não estiver estabelecida.

§ 3º Todos os estudos do programa de desenvolvimento do produto biológico devem ser de natureza comparativa.

Seção II **Informação Não-clínica e Clínica**

Art. 44. No ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar os relatórios completos dos estudos não-clínicos.

Parágrafo único. Os estudos devem ser comparativos e desenhados para detectar diferenças significativas entre o produto biológico e o produto biológico comparador.

Art. 45. No ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar os relatórios dos seguintes estudos não-clínicos in-vivo:

I - estudos de farmacodinâmica relevantes para as indicações terapêuticas pretendidas; e

II - estudos de toxicidade cumulativa (dose-repetida), incluindo a caracterização dos parâmetros da cinética de toxicidade, conduzidos em espécie(s) relevante(s).

Art. 46. No ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar os protocolos e relatórios dos seguintes estudos clínicos:

I - estudos de farmacocinética;

II - estudos de farmacodinâmica; e

III - estudo(s) pivotal(is) de segurança e eficácia clínica.

§ 1º Os estudos de farmacodinâmica podem ser combinados com estudos de farmacocinética, desde que caracterizada a relação farmacocinética/farmacodinâmica.

§ 2º Os estudos clínicos comparativos são necessários para demonstrar a comparabilidade dos perfis de eficácia e segurança entre o produto biológico e o produto biológico comparador.

§ 3º O desenho e as margens de comparabilidade dos estudos de segurança e eficácia previstos no inciso III deste artigo devem ser especificados e respaldados estatística e clinicamente.

§ 4º Quando disponíveis, os resultados de estudos fase IV deverão ser apresentados.

CAPÍTULO VI DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 47. No momento do registro do produto biológico novo e produto biológico, será divulgada informação na página eletrônica da ANVISA com as bases técnicas para a aprovação do produto. Parágrafo único. Em se tratando de produtos biológicos, será incluída informação sobre a via de desenvolvimento utilizada (individual ou por comparabilidade).

Art. 48. Fica revogado o item 2 do Capítulo III do Anexo da Resolução de Diretora Colegiada - RDC nº 315, de 26 de outubro de 2005.

Art. 49. A empresa solicitante de registro de produto biológico poderá contatar a Coordenação de Produtos Biológicos – CPBIH para discutir aspectos relacionados ao desenvolvimento do produto, antes da submissão da documentação de registro, devendo utilizar os mecanismos disponíveis na Agência.

Art. 50. Serão realizados pela Anvisa, de ofício ou a pedido da empresa, painéis técnicos, mediante autorização da Diretoria Colegiada, com vistas a dirimir dúvidas decorrentes da análise dos pedidos de registro de produto biológico novo ou produto biológico, conforme procedimento específico divulgado no sítio eletrônico da ANVISA.

Art. 51. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 52. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº. 315, DE 26 DE OUTUBRO DE 2005

Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidações dos Produtos Biológicos Terminados

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da Anvisa, aprovado pelo Decreto no 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o art. 111, inciso I, alínea "b", § 1º do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº. 593, de 25 de agosto de 2000, republicada em 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 24 de outubro de 2005.

considerando as disposições da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 em seu art. 12 e o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, alterado pelo Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001, art. 14, que regulamenta a Lei nº 6.360/76;

considerando o art.10.inciso IV, da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, que determina a necessidade do registro do produto expedido pelo órgão competente, bem como estabelece os requisitos específicos para registro de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos;

considerando a necessidade de regulamentar os procedimentos de registro, alterações e inclusões pós- registro e revalidação de registro dos Produtos Biológicos Terminados.

adotou a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados, conforme documento anexo e esta Resolução.

Art. 2º Fica revogada a RDC 80, de 18 de março de 2002.

Art.3º Esta Resolução da Diretoria Colegiada entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO DOS PROCEDIMENTOS DE REGISTRO, DE ALTERAÇÃO PÓS-REGISTRO E REVALIDAÇÃO DE REGISTRO DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS TERMINADOS.

Os procedimentos de Registro dos produtos biológicos terminados, na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (ANVISA/MS), são determinados pela origem biológica do princípio ativo e pelas tecnologias de fabricação utilizadas.

Os medicamentos biológicos considerados neste Regulamento são:

1. Vacinas;
2. Soros Hiperimunes;
3. Hemoderivados;
4. Biomedicamentos;

4.1 - Medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal.

4.2 - Medicamentos obtidos por procedimentos Biotecnológicos.

5 - Anticorpos monoclonais;

6.- Medicamentos contendo microorganismos vivos, atenuados ou mortos;

7.- Probióticos;

8.- Alérgenos.

Este Regulamento não inclui os antibióticos e estrógenos conjugados semi-sintéticos (Anovulatórios).

Este Regulamento estabelece os critérios para registro, alterações pós-registro e revalidações de registro dos produtos biológicos terminados.

Capítulo I: GLOSSÁRIO

As definições apresentadas abaixo se aplicam aos termos utilizados neste Regulamento. Elas podem ter significados diferentes em outros contextos.

1.- Anticorpos Monoclonais:

Imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja clonagem e propagação se efetuam em linhas de células contínuas.

2.- Alergenos:

Substâncias (antígenos) capazes de desencadear processos de hipersensibilidade.

3.- Certificado de Boas Práticas de Fabricação

Documento legal, emitido pela Autoridade Sanitária competente do país de fabricação, atestando que determinada linha de produção de uma empresa cumpre com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) estabelecidos pela legislação vigente. No caso de produtos biológicos terminados, o Certificado de BPF se refere à linha de produção do produto biológico (princípio ativo, produto biológico a granel e produto biológico terminado)

4.- Detentor do Registro (Titular do Registro)

Pessoa jurídica que possui o registro de um produto biológico, detentora de direitos sobre ele e responsável pelo produto até o consumidor final.

5.- Hemoderivados

Medicamentos biológicos obtidos a partir do plasma humano, submetidos a processos de industrialização, normalização e controle de qualidade, que lhes conferem qualidade, estabilidade, atividade e especificidade.

6.- Embalagem secundária

Acondicionamento que está em contato com a embalagem primária e que constitui envoltório ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, podendo conter uma ou mais embalagens primárias.

7.- Embalagem primária

Recipiente que está em contato com o produto.

8.- Fabricação

Todas as operações que incluem a aquisição de materiais, todas as etapas de produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição e os controles relacionados.

9.- Fabricante

Detentor da Autorização de Funcionamento, expedida pela Autoridade Sanitária Competente do país onde está instalada a fábrica, conforme previsto na legislação sanitária vigente do país de fabricação.

9.1.- Fabricante de Princípio Ativo

Responsável por todas as operações de aquisição dos materiais necessários para a produção do Princípio Ativo (produção e purificação), pela liberação do lote para uso de acordo com especificações pré-estabelecidas por normativas internas, nacionais ou internacionais, pelo armazenamento, pela expedição do lote do princípio ativo e pelos controles de qualidade relacionados.

9.2.- Fabricante do Produto Biológico a Granel

Responsável por todas as operações de aquisição dos materiais necessários para a produção do Produto Biológico a Granel (formulação e acondicionamento em recipiente único), pela liberação do lote para uso de acordo com especificações pré-estabelecidas por normativas internas, nacionais ou internacionais, pelo armazenamento, pela expedição do lote de Produto Biológico a Granel e pelos controles de qualidade relacionados.

9.3.- Fabricante do Produto Biológico em sua embalagem primária

Responsável por todas as operações de aquisição dos materiais necessários para a produção do Produto Biológico em sua embalagem primária (formulação e acondicionamento no recipiente primário), pela liberação do lote para uso de acordo com especificações pré-estabelecidas por normativas internas, nacionais ou internacionais, pelo armazenamento, pela expedição do lote de Produto Biológico em sua embalagem primária e pelo controle de qualidade relacionado.

9.4.- Fabricante do Produto Biológico Terminado

Responsável por todas as operações de aquisição dos materiais necessários para a produção do Produto Biológico Terminado (rotulado e acondicionado no embalagem secundária), pela liberação do lote para uso de acordo com especificações pré-estabelecidas por normativas internas, nacionais ou internacionais, pelo armazenamento, pela expedição do lote de Produto Biológico Terminado e pelos controles de qualidade relacionados.

10.- Formulação

Processo tecnológico que consiste em formular o(s) princípio(s) ativo(s), em sua forma farmacêutica final, em conformidade com as especificações registradas e autorizadas pela Autoridade Sanitária Competente do país de fabricação.

11.- Importador

Pessoas jurídicas, responsáveis pela entrada do princípio ativo, ou produto biológico a granel ou do produto biológico em sua embalagem primária ou produto biológico terminado procedente do exterior no território nacional.

12. País de fabricação do princípio ativo

Local onde é (são) produzido(s) ou obtido(s) o(s) componente(s) ativo(s) do Produto Biológico a Granel e/ou do Produto Biológico Terminado.

13.- País de fabricação do produto biológico a granel

Local onde é produzido o Produto Biológico a Granel, na formulação farmacêutica final (formulação), em conformidade com as especificações autorizadas pela Autoridade Sanitária Competente do país de fabricação.

14.- País de fabricação do produto biológico em sua embalagem primária

Local onde é realizada a embalagem primária do Produto Biológico a Granel, em conformidade com as especificações autorizadas pela Autoridade Sanitária Competente do país de fabricação.

15.- País de fabricação do produto biológico terminado

Local onde é produzido o Produto Biológico Terminado, na forma farmacêutica final, em conformidade com as especificações autorizadas pela Autoridade Sanitária Competente do país de fabricação.

16. Princípio ativo

Substância com o efeito farmacológico principal para a atividade terapêutica pretendida, utilizada na produção de determinado produto biológico.

17.- Probióticos

Produtos biológicos terminados, que contêm microrganismos vivos ou inativados para prevenir ou tratar doenças humanas por interação com a microbiota ou com o epitélio intestinal ou com as células imunes associadas ou por outro mecanismo de ação.

18. Produto Biológico Terminado

Produto farmacêutico, de origem biológica, tecnicamente obtida ou elaborada, com finalidades profiláticas, curativas, paliativas ou para fins de diagnóstico "in vivo".

18.1.- Medicamento Biológico Novo

Medicamento Biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrada no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de medicamento biológico novo para uso).

18.2.- Medicamento Biológico

Medicamento Biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrada no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de produto biológico para uso).

19.- Produto biológico em sua embalagem primária

Produto biológico que tenha completado todas as etapas de produção, formulado em sua forma farmacêutica final, contido em seu recipiente final (embalagem primária), estéril se aplicável, sem incluir o processo de rotulagem e embalagem e liberada pelo controle de qualidade do fabricante.

20. Produto biológico a granel

Produto biológico que tenha completado todas as etapas de produção, formulado em sua forma farmacêutica final, a granel, contido em recipiente único, estéril, se aplicável, e liberado pelo controle de qualidade do fabricante.

21.- Registro de lote

Conjunto de documentos relacionados à fabricação de um determinado lote de princípio ativo, produto biológico a granel, produto biológico em sua embalagem primária e produto biológico terminado. Tais documentos descrevem os procedimentos de produção e registram todas as operações relacionadas à qualidade do lote, incluindo o Certificado de Liberação do Lote.

22.- Soros Hiperimunes:

Produtos biológicos terminado, que contém imunoglobulinas específicas, de origem heteróloga, purificadas, que quando inoculado, são capazes de neutralizar seus antígenos específicos.

23.- Vacinas:

Produtos biológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculados, são capazes de induzir imunidade específica ativa e proteger contra a doença causada pelo agente infeccioso que originou o antígeno.

Capítulo II: Aspectos Gerais.

1.- Somente os Produtos Biológicos Terminados, registrados na ANVISA/MS, fabricados ou importados por estabelecimentos devidamente autorizados pelo governo federal e licenciados pelo governo estadual, podem ser comercializados e distribuídos no país.

2.- No momento de protocolar a solicitação de registro, a empresa solicitante deve pagar a taxa de fiscalização sanitária correspondente.

2.1.- Para os Medicamentos Biológicos, a taxa de fiscalização sanitária tem o mesmo valor da cobrada para os medicamentos similares.

3.-Todas as solicitações de Registro, de Alterações de registro ou Revalidação de registro de Produtos Biológicos Terminados, devido à origem biológica de seus princípios ativos e à diversidade dos processos tecnológicos utilizados na sua obtenção, serão analisadas de acordo com os requerimentos estabelecidos no Capítulo III (Documentos necessários à formação de processos de Registro de Produtos Biológicos Terminados) deste Regulamento.

4.-O Medicamento Biológico registrado, que solicitar nova indicação terapêutica no país, será reclassificado como Medicamento Biológico Novo.

5.- Na documentação de pedido de Registro do Produto Biológico Terminado, o proponente deve indicar o nome do fabricante e país de fabricação do(s) princípio(s) ativo(s), do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária e do produto biológico terminado, enumerar os testes de controle de qualidade realizados no lote de princípio ativo, no lote de

produto biológico a granel e no lote de produto biológico terminado, informar o local onde são realizados os respectivos testes de controle de qualidade e deve indicar a documentação normativa onde estão estabelecidas as especificações.

6.- Todos os documentos encaminhados à ANVISA, assim como todas as informações contidas em rótulos, bulas, cartuchos e todo material impresso, devem estar escritos em língua portuguesa atendendo à legislação em vigor. Os documentos oficiais em língua estrangeira apresentada para fins de Registro devem ser acompanhados de tradução juramentada na forma da lei.

7.- O Registro de Medicamento Biológico Novo, não registrado no país fabricante, será somente concedido no Brasil, se o mesmo apresentar comprovante de registro emitido por Autoridade Sanitária competente (outro país) e reconhecida pela ANVISA.

8.- O Registro de Medicamentos Biológicos, fabricados em outros países, somente pode ser concedido no Brasil, se o mesmo estiver registrado e liberado para uso, em seu país de fabricação, de acordo com a legislação vigente.

8.1.- Excepcionalmente, Medicamentos Biológicos não registrados em seu país de fabricação, mas registrados em outro país por necessidade epidemiológica, após análise da documentação apresentada pelo solicitante, desde que comprovem o impacto epidemiológico de sua utilização, poderão ser registrados no Brasil.

8.2.- Medicamentos Biológicos registrados em seu país de fabricação e não liberados para uso pelo país que concedeu o registro, não serão registrados no Brasil.

9.- Caso o solicitante, no ato do protocolo do pedido de Registro de Produto Biológico terminado, não disponha de todos os documentos relacionados abaixo, terá no prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para apresentá-los à ANVISA:

9.1.-Comprovante de Registro do produto no país fabricante, conforme legislação vigente, acompanhado do respectivo texto da bula original aprovadas pela Autoridade Sanitária do país de fabricação, ou do país que concedeu o registro (de acordo com item 7 do capítulo II deste Regulamento).

9.2.-Certificado de Boas Práticas de Fabricação, ou documento equivalente, expedido pela Autoridade Sanitária do país de fabricação do(s) princípio(s) ativo(s), do produto biológico a granel e do produto biológico terminado e as normas legais adotadas para a Certificação das BPF.

10.- Caso o detentor do registro do Produto Biológico Terminado não seja o fabricante do Princípio Ativo, o solicitante do Registro do Produto Biológico terminado deve informar, na solicitação do Registro, o fabricante do princípio ativo.

10.1.- O registro de Produto Biológico Terminado está diretamente relacionado com a origem do(s) Princípio(s) Ativo(s) declarados na solicitação do registro, portanto, o detentor do registro do Produto Biológico Terminado não pode alterar o fabricante do Princípio Ativo, exceto no caso de hemoderivados (plasma).

10.2.- Ao protocolar o pedido de registro do Medicamento Biológico Novo, a empresa solicitante deve entregar a documentação referente à fabricação e ao controle de qualidade de pelo menos 01 (um) lote Princípio Ativo do produto a registrar.

10.3.- Ao protocolar o pedido de registro do Medicamento Biológico, a empresa solicitante deve entregar a documentação referente à fabricação e ao controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos do Princípio Ativo do produto a registrar.

10.4.- Se o detentor do registro do Produto Biológico Terminado trocar a empresa fabricante do Princípio Ativo, deve solicitar um novo registro do produto biológico e não poderá utilizar o nome de marca do produto biológico terminado anteriormente registrado.

11.- Caso o detentor do registro do Produto Biológico Terminado não seja o fabricante do Produto Biológico a Granel, a empresa solicitante do Registro deve declarar, na solicitação do Registro, a empresa fabricante do produto biológico a granel.

11.1.- Se o detentor do registro do Produto Biológico Terminado trocar a empresa fabricante do Produto Biológico a Granel, deve solicitar um novo registro do produto biológico terminado e não pode utilizar o nome de marca do produto biológico terminado anteriormente registrado, a não ser que:

11.1.1.- exista uma transferência de tecnologia à nova empresa que deve ser devidamente comprovada através da apresentação do contrato de transferência tecnológica, entre as empresas envolvidas;

11.1.2.- comprove mediante estudos comparativos, que as propriedades do produto biológico terminado a granel (segurança e atividade), após a troca da empresa fabricante, mantêm-se inalteradas.

12.- Caso o detentor do registro do Produto Biológico Terminado não seja o fabricante do Produto Biológico em sua embalagem primária, a empresa solicitante do Registro deve declarar, na solicitação do Registro, a empresa fabricante do produto biológico em sua embalagem primária.

12.1.- Se o detentor do registro do Produto Biológico Terminado trocar a empresa fabricante do Produto Biológico em sua embalagem primária, deve solicitar um novo registro do produto, a não ser que:

12.1.1.- comprove mediante estudos comparativos, que as propriedades do produto biológico terminado (segurança e atividade), após a troca da empresa fabricante, mantêm-se inalterada.

13.- Todas as atividades terapêuticas solicitadas para o Produto Biológico Terminado a ser registrado devem estar documentalmente comprovadas por estudos clínicos, que devem constar do dossiê de registro do produto. Os estudos clínicos realizados devem ter sido aprovados pela autoridade sanitária do país onde se realizou a pesquisa clínica. Os estudos clínicos apresentados devem ter sido realizados com o Produto Biológico Terminado apresentado para o registro.

14.- O Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) emitida pela Autoridade Sanitária Competente do país onde se localiza a fábrica (item 2.13 do Capítulo III deste Regulamento), apresentado no ato de protocolar a solicitação de registro ou revalidação do registro, pode ser aceito ou não pela ANVISA quando da análise técnica. No caso de não aceitação, a Gerência Geral de Inspeção de Medicamentos da anvisa deve realizar uma inspeção na fábrica, para que a UPBIH/GGMED possa deferir ou não a solicitação de registro.

15.- O solicitante do Registro ou Revalidação de registro de Hemoderivados, ao protocolar sua petição, deve apresentar o documento emitido pelo fabricante do hemoderivado, declarando o país de origem do plasma utilizado como matéria prima, a lista dos centros coletores do referido plasma com o correspondente número de registro e nome da Autoridade Sanitária competente responsável por sua fiscalização.

16.- O solicitante do Registro ou Revalidação de registro de Hemoderivados, ao protocolar sua petição, deve apresentar certificado do fabricante declarando que a matéria prima utilizada é proveniente de unidades de sangue total e/ou de plasmáfêrese obtidas e controladas de acordo com a legislação brasileira vigente.

16.1.- O solicitante de Registro ou Revalidação do registro de Hemoderivados, ao protocolar sua petição, deve apresentar documentação sobre os testes sorológicos realizados em cada unidade de plasma ou unidade de plasmaférese, em cada mini-pool de plasma (indicando a quantidade de unidades de plasma ou de plasmaférese que constitui o mini-pool), e no lote de fracionamento (indicando o volume médio do lote de fracionamento).

16.2.- O solicitante de Registro ou Revalidação do registro de Hemoderivados, ao protocolar sua petição, deve apresentar documentação sobre os testes de PCR (NAT) realizados em cada unidade de plasma ou unidade de plasmaférese, em cada mini-pool de plasma (indicando a quantidade de unidades de plasma ou de plasmaférese que constitui o mini-pool) e no lote de fracionamento (indicando o volume médio do lote de fracionamento).

16.3.- O solicitante de Registro ou Revalidação do registro de Hemoderivados, ao protocolar sua petição, deve apresentar documentação sobre a validação dos métodos sorológicos e de PCR (NAT) utilizados.

17.- O solicitante de Registro ou Revalidação do registro de Hemoderivados, ao protocolar sua petição, deve apresentar documentação sobre os procedimentos de inativação viral utilizados e suas respectivas validações realizadas com o hemoderivado a ser registrado.

18.- Caso o Produto Biológico Terminado a ser registrado contenha algum Hemoderivado na sua formulação, o solicitante do Registro deve apresentar documentação que comprove que o hemoderivado está registrado no Brasil, caso contrário, deve apresentar toda a documentação estabelecida nos itens nº 15, 16 e 17 do Capítulo II deste Regulamento.

19.- Caso o processo de produção do Produto biológico terminado inclua a utilização de derivados de animais ruminantes, o solicitante do Registro deve apresentar declaração do fabricante, de que o derivado de origem ruminante utilizado no processo de produção, cumpre com a Legislação vigente relacionada à utilização de derivados de origem de ruminante.

20.- O solicitante de Registro de Produto Biológico Terminado ao protocolar sua petição, deve entregar a documentação referente à fabricação e ao controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos do Produto Biológico Terminado a registrar.

21.- No momento de iniciar a análise da documentação do processo de registro a UPBIH, determinará se deve ou não submeter a controle analítico no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS, os 03 (três) lotes consecutivos do produto biológico terminado, cuja documentação foi entregue junto com o pedido de Registro (item 20 do Capítulo II deste Regulamento).

22.- Caso o Princípio Ativo, ou Produto Biológico a Granel ou Produto Biológico em sua embalagem primária ou Produto Biológico Terminado seja fabricado por uma empresa que possua mais de um local de fabricação, o solicitante do registro deve entregar a documentação referente à produção e ao controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos do produto biológico a granel, produto biológico em sua embalagem primária, produto biológico terminado e pelo menos um (1) lote no caso de princípio ativo, proveniente de cada local de fabricação. O solicitante deve informar na documentação de registro o local de fabricação de cada produto.

22.1.- Caso a empresa fabricante do Produto Biológico Terminado já registrado no país, informe ao detentor do registro no Brasil que o Princípio Ativo ou o Produto Biológico a Granel ou o Produto Biológico Terminado será fabricado em local diferente, mas já declarado na solicitação de registro, o detentor do registro deve submeter a ANVISA a solicitação de Alteração do registro.

23.- Caso a empresa fabricante do Produto Biológico Terminado já registrado no país, informe ao detentor de registro no Brasil que está alterando o fornecedor do princípio ativo ou de produto

acabado a granel por outra empresa fabricante o detentor do registro no Brasil deve solicitar novo registro e não poderá utilizar o nome do produto aprovado no registro anterior.

24.- Caso o Produto Biológico Terminado esteja registrado, o detentor de registro deve submeter a ANVISA a solicitação de alteração do registro caso se altere o processo de fabricação do princípio ativo, o processo de fabricação do produto biológico a granel, do processo de fabricação do produto biológico em sua embalagem primária ou do processo de fabricação do produto biológico terminado.

25.- O detentor do registro de Produto Biológico Terminado que importe Princípio Ativo ou Produto Biológico a Granel para fabricar o Produto Biológico Terminado no país, deve ter autorização de funcionamento como fabricante e contar com uma estrutura de Controle de Qualidade que permita realizar todos os testes de controle de qualidade para a liberação do lote, de acordo com a legislação nacional ou internacional vigente e informada na solicitação de registro

26.- A Unidade de Produtos Biológicos e Hemoterápicos (UPBIH), de acordo com a Alteração do Registro aprovada e deferida, pode solicitar ao detentor do Registro, que os primeiros 3 lotes produzidos sejam submetidos a Controle de Qualidade pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS).

27.- No caso de Alteração do Registro por Transferência de Titularidade, o solicitante deve informar, no momento de registrar a solicitação, se os locais de fabricação do Princípio Ativo, do Produto Biológico a Granel, do Produto Biológico em sua embalagem primária e do Produto Biológico Terminado permanecerão os mesmos do registro anterior, caso contrário, deve solicitar Alteração do local de Fabricação ou novo registro.

28.- O Registro de Produto Biológico Terminado tem validade de 5 (cinco) anos. O detentor do Registro de Produto Biológico deve solicitar sua revalidação 6 (seis) meses antes de expirar sua validade, comprovando também, documentalmente, que durante o período de validade de seu Registro o produto foi comercializado no país, de acordo com a legislação vigente.

29.- O Produto Biológico Terminado cuja solicitação de revalidação de Registro não for protocolada na ANVISA/MS, dentro dos prazos determinados pela legislação vigente, terá seu Registro caducado pela ANVISA/MS, depois de expirada sua validade.

30.- O detentor de registro de produto que tenha seu Registro cancelado, somente poderá obter um novo Registro do mesmo produto, se iniciar novamente os trâmites necessários para obter o Registro de Produto Biológico Terminado, de acordo com a legislação vigente.

31.- Após ter sido protocolada a documentação estabelecida no Capítulo III deste Regulamento, os prazos para emissão do parecer final pela ANVISA/MS são:

31.1. Registro de Medicamento Biológico Novo: 180 dias (06 meses)

31.2. Registro de Medicamento Biológico: 120 dias (04 meses).

31.3. Alteração de Registro: 90 dias (03 meses).

31.4. Revalidação de Registro: 60 dias (02 meses).

31.5. Outras solicitações de alterações, tais como: I) Cancelamento de Registro; II) Suspensão Temporária ou Reativação de Fabricação; III) Desarquivamento de Processos; e IV) Retificação de Publicação de Registro: 30 dias.

32.- Os prazos concedidos ao solicitante para o cumprimento de exigência, assim como as prorrogações de prazos requeridas pelo solicitante do Registro, serão somados ao prazo estabelecido para emissão do parecer final pela ANVISA/MS.

33.- Os prazos necessários para que o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) realize os testes analíticos de controle de qualidade e/ou análise a documentação apresentada e emita os laudos correspondentes, serão somados ao prazo estabelecido para emissão do parecer final pela ANVISA/MS que não deve ser superior a 60 dias.

34.- O Registro do Produto Biológico Terminado, a Alteração de Registro e a Revalidação de Registro somente serão válidos após publicação de seu deferimento, conforme legislação vigente.

35.- As notificações de Alteração do texto de Bula e Alteração de rotulagem, somente serão válidas depois de aceitação da referida notificação pela UPBIH/GGMED.

36.- Excepcionalmente, no caso de Medicamento Biológico Novo utilizado no tratamento ou prevenção de doenças graves e/ou de alta mortalidade, com estudos clínicos fase II já concluídos e os estudos clínicos fase III em andamento que demonstram uma alta eficácia terapêutica ou preventiva e/ou se não existir outra terapia ou droga alternativa comparável para aquele estágio da doença, o solicitante pode requerer o registro do produto a ANVISA/MS. Se o registro for concedido pela ANVISA sua segurança e eficácia será monitorada e avaliada continuamente no Brasil, pelo sistema de Farmacovigilância.

37.- Ao protocolar o pedido de registro do Produto Biológico Terminado, a empresa solicitante, deve entregar a documentação referente à validação do procedimento de transporte do produto a registrar.

38.- A Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA/MS poderá dar o primeiro registro no mundo para Medicamento Biológico Novo nacional ou importado sempre que o fabricante do produto, além da documentação requerida no Capítulo III deste Regulamento, apresente os seguintes documentos a ANVISA/MS.

38.1.- Para aprovação da ANVISA:

38.1.1.- Todos os Protocolos dos estudos clínicos fase I, fase II e fase III.

38.2.- Para a avaliação da ANVISA:

38.2.1.- Toda a documentação do desenvolvimento tecnológico do produto.

38.2.2. Toda a documentação dos resultados dos estudos pré-clínicos.

38.2.3.- Toda a documentação do desenvolvimento dos testes de controle de qualidade

38.2.4.- Toda a documentação dos resultados dos estudos clínicos realizados com o produto.

Capítulo III: DOCUMENTOS NECESSÁRIOS À FORMAÇÃO DE PROCESSOS DE REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS TERMINADOS

1.- ASPECTOS GERAIS

1.1.- Documentos

1.1.1.- A empresa solicitante, ao protocolar a solicitação de Registro, suas Alterações, e Revalidação, deve apresentar 1 (uma) via de toda a documentação solicitada e 1 (um) CD-ROM

com as mesmas informações gravadas em linguagem eletrônica tipo pdf (o número de série do disco deve estar explicitado na documentação).

1.1.2.- A documentação deve ter as páginas seqüencialmente numeradas pela empresa e deve ser assinada pelo representante legal e pelo responsável técnico da empresa, o qual também deverá rubricar todas as páginas da parte técnica da documentação.

1.1.3.- A empresa solicitante, ao protocolar sua solicitação de Registro deve ordenar a documentação apresentada de acordo com a numeração indicada no item 2.- (Documentos necessários) do Capítulo III desta resolução.

1.1.4.- A empresa solicitante, ao protocolar sua solicitação de Registro deve informar sobre as normativas Internacionais, Nacionais ou Internas da empresa, utilizada, na determinação das especificações do Produto Biológico Terminado.

1.1.5.- A empresa solicitante, ao protocolar sua solicitação de Registro deve informar o nome e endereço do fabricante do princípio ativo, do fabricante do produto biológico a granel, do fabricante do produto biológico em sua embalagem primária e do fabricante do Produto Biológico Terminado. Deve também informar nome e endereço do emissor do Certificado de liberação do lote de Produto Biológico Terminado.

1.1.6.- A empresa solicitante, ao protocolar sua solicitação de Registro, deve apresentar a documentação de produção e controle de qualidade de pelo menos 1 (um) lote do princípio ativo do Medicamento Biológico Novo ou de 3 (três) lotes de princípio ativo do Medicamento Biológico e a documentação de produção e controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos do Medicamento Biológico Novo.

1.1.7.- Caso a documentação apresentada na ANVISA/MS pelo solicitante seja considerada incompleta após análise da área técnica, as seguintes medidas serão tomadas pela UPBIH:

1.1.7.1.- A UPBIH deve requerer a complementação da documentação ao solicitante que tem prazo máximo de 30 (trinta) dias a partir da data em que foi informado, para enviar a documentação. Este prazo, a pedido do solicitante, pode ser prorrogado por mais 60 (sessenta) dias.

1.1.7.2.- Se ao final do prazo concedido, a documentação solicitada não tiver sido recebida pela UPBIH, a solicitação será indeferida por falta da documentação necessária.

1.2.- Controle de Qualidade

1.2.1.- A UPBIH, de acordo com a análise da documentação recebida, dos antecedentes disponíveis sobre o produto a registrar e/ou fabricante e a possibilidade de ter tecnologias de controle de qualidade estabelecidas e validadas no Instituto de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS, determinará, se submeterá a controle de qualidade analítico os 03 (três) lotes do Produto Biológico Terminado, cuja documentação foi entregue na solicitação do Registro. Neste caso, a UPBIH informará ao INCQS esta definição e pedirá ao solicitante do Registro no prazo máximo de 30 dias, o envio das amostras necessárias ao INCQS.

1.2.2.- O solicitante do Registro tem prazo de 30 (trinta) dias para entregar as amostras ao INCQS e pode requerer, por escrito, até 02 (duas) prorrogações deste prazo. Caso o solicitante não entregue as amostras ao INCQS até o último prazo concedido, este último, deve informar o fato imediatamente a UPBIH, e o pedido de Registro será indeferido pelo não recebimento das amostras solicitadas, nos prazos estabelecidos.

1.2.3.- Caso o fabricante não disponha de amostras dos 3 (três) lotes constantes da solicitação de Registro, o mesmo deve informar à UPBIH e ao INCQS que está enviando amostras e a

documentação de outros 3 (três) lotes consecutivos do Produto Biológico Terminado. Esta nova documentação deve ser também enviada à UPBIH para formar parte do processo de registro.

1.2.4.- O INCQS pode fazer exigências sobre qualquer das atividades de sua responsabilidade ao solicitante do Registro que tem prazo de 30 (trinta) dias para entregar a informação ou documento solicitado. Se o solicitante não puder cumprir com a exigência dentro do prazo estabelecido, poderá pedir oficialmente (por escrito) até 2 (duas) prorrogações do prazo de entrega. Se ao final do prazo concedido, a informação e/ou a documentação solicitada não tiver sido recebida, o INCQS deve informar imediatamente a UPBIH, que indeferirá a solicitação de Registro por falta das informações e/ou documentos solicitados nas exigências.

2.- Documentos Necessários:

Registro de Medicamento Biológico Novo

Registro de Medicamento Biológico

2.1.- Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber.

2.2.- Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticada e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.

2.3.- Documento 03:

Cópia da Licença de Funcionamento da Empresa e/ou do Alvará Sanitário; cópia do Certificado de Autorização de Funcionamento da Empresa ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU).

2.4.- Documento 04:

Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica atualizada, emitida pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que a empresa solicitante e/ou fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim.

2.5.- Documento 05:

Comprovante de Registro no país de fabricação do Produto Biológico Terminado ou do país que registro o produto de acordo com o item 7 do Capítulo II deste Regulamento, acompanhado das respectivas bulas, aprovadas pela Autoridade Sanitária Competente do país que concedeu o registro.

2.6.- Documento 06:

Histórico da situação de Registro em outros países, quando for o caso.

2.7.- Documento 07:

Quando aplicável, apresentar Relatório de Farmacovigilância atualizado, de acordo com a legislação em vigor, com dados obtidos de estudos clínicos e da comercialização do produto.

2.8.- Documento 08:

Documento indicando:

- Nome e endereço do fabricante do princípio ativo.
- Nome e endereço do fabricante do produto biológico a granel.
- Nome e endereço do fabricante do produto biológico em sua embalagem primária.
- Nome e endereço do fabricante do produto biológico terminado.
- Nome e endereço do emissor do Certificado de liberação dos lotes de Produto Biológico Terminado.

2.9.- Documento 09

Cópia do documento normativo Internacional, Nacional ou Interno da empresa que determina as especificações do Produto Biológico Terminado.

2.10.--Documento 10:

Relatório Técnico do produto contendo:

2.10.1.- Dados Gerais:

- a) Forma Farmacêutica e apresentação;
- b) Fórmula de composição, indicando os componentes básicos por dose a ministrar ou, se possível, por grama, mililitro, unidade padrão internacional, relação sal/base e excessos utilizados;
- c) Vias de administração;
- d) Instruções de uso, quando for o caso;
- e) Indicações, finalidade ou uso a que se destina;
- f) Contra-indicações;
- g) Efeitos colaterais;
- h) Reações adversas;
- i) Restrições ou cuidados que devem ser considerados;
- j) Precauções e advertências;
- k) Interação medicamentosa e alimentar;
- l) Alteração nos testes laboratoriais, quando houver;
- m) Super dose: sinais, sintomas e condutas;
- n) Prazo de validade;

o) Cuidados de Conservação.

p) Temperatura de conservação

q) Temperatura de transporte

2.10.2.- Farmacodinâmica:

a) Mecanismo(s) de ação;

b) Posologia e modo de usar;

c) Justificativas das doses indicadas;

d) Índice terapêutico, quando aplicável.

2.10.3.- Farmacocinética (Biomedicamentos)

a) Absorção;

b) Distribuição;

c) Biotransformação;

d) Excreção/Eliminação.

2.10.4.- Produção e Controle de Qualidade:

a) Composição completa da formulação com todos os seus componentes especificados pelos nomes técnicos correspondentes e sinônimos de acordo com a Denominação Comum Brasileira - DCB (se houver), ou DCI ou, na sua ausência, a denominação CAS. As quantidades de cada substância devem ser expressas no sistema métrico decimal ou unidade padrão, informando ainda as substâncias utilizadas como veículo ou excipiente;

b) Funções que as substâncias desempenham na fórmula;

c) Descrição de todas as etapas do processo de fabricação do princípio ativo:

d) Descrição de todas as etapas do processo de fabricação do produto biológico a granel;

e) Relatório descritivo de controle de qualidade, incluindo as provas físico-químicas, biológicas microbiológicas, realizadas com o(s) princípio(s) ativo(s) e com o produto biológico terminado;

f) Os métodos analíticos e padrões de referência utilizados pelo fabricante devem ser detalhadamente descritos, bem como a metodologia de análise a ser adotada pelo importador;

g) Limites de tolerância para os ensaios realizados;

h) Código ou convenção utilizados pela empresa para identificação dos lotes do produto biológico terminado;

i). Cuidados de armazenagem e procedimentos utilizados durante o transporte do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária e do produto

biológico terminado, quando for o caso, bem como as formas de acondicionamento e condições a serem mantidas para garantir a qualidade do produto.

j) Documentação de validação dos procedimentos de transporte do produto biológico em sua embalagem primária e do produto biológico terminado.

k) No caso de produto termolábil, deve-se anexar uma declaração da empresa de que o armazenamento e transporte atendem aos requisitos da cadeia de frio.

l) Relatório do Processo de Inativação viral e a respectiva documentação de validação (Hemoderivados).

m) Relatório dos processos de controle de qualidade (sorologia e PCR) realizados com a matéria-prima (plasma) e a respectiva documentação de validação (Hemoderivados).

2.10.5.- Estudos de estabilidade

Descrição dos estudos de estabilidade do produto biológico terminado, compatíveis com o prazo de validade solicitado, realizados com no mínimo 03 (três) lotes do produto, na concentração, na forma farmacêutica, no acondicionamento primário e nas condições ambientais em que foram realizados tais estudos. Os dados dos estudos de estabilidade devem ser apresentados sob a forma de tabelas a fim de facilitar sua análise. Deverão constar dos estudos de estabilidade, as análises referentes às características físico-químicas, biológicas e microbiológicas, bem como, a data de fabricação e o código de identificação dos lotes do produto, conforme os critérios descritos na legislação vigente sobre o assunto.

Também serão aceitos os testes realizados segundo os critérios internacionalmente estabelecidos pelo MERCOSUL e pela OMS. Como referências complementares, serão considerados subsidiariamente os critérios estabelecidos pelo EMEA, ICH e FDA.

2.10.6.- Dados Complementares:

a) Citar a inscrição da substância ou componentes básicos da fórmula em farmacopéia, formulários ou publicações oficiais de padronização farmacêutica e ou periódicos de conceituação científica;

b) Anexar a bibliografia sobre o produto e a literatura pertinente. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Ministério da Saúde poderá solicitar trabalhos que considere necessários à avaliação da documentação científica, com duplicata para arquivo;

c) Apresentar as vantagens da fórmula proposta, com justificativa sob o ponto de vista clínico;

d) Produtos constituídos por associação de duas ou mais substâncias ativas devem fornecer evidência científica que comprove a eficácia e a segurança da associação e demonstre o benefício que justifique a mesma;

e) Outros elementos que sejam próprios ou necessários, inclusive os destinados a ajuizar causa e efeito, de modo a facilitar conclusões corretas por parte das autoridades sanitárias.

2.11.- Documento 11:

Textos de bulas e embalagens primária e secundária, em duas vias, de acordo com a legislação vigente.

2.12.- Documento 12:

Relatório de Experimentação Terapêutica, elaborado e apresentado de acordo com o disposto nas legislações vigentes. Os dados devem estar organizados nas seguintes seções:

2.12.1.- Estudos pré-clínicos (exceto para os Hemoderivados):

- a) Toxicidade aguda;
- b) Toxicidade sub-aguda;
- c) Toxicidade crônica;
- d) Toxicidade reprodutiva;
- e) Atividade mutagênica;
- f) Potencial oncogênico.

2.12.2.- Estudos Clínicos

- a) Estudos Clínicos Fase I;
- b) Estudos Clínicos Fase II;
- c) Estudos Clínicos Fase III;
- d) Estudos Clínicos Fase IV - Pós-comercialização, se houver;
- e) Estudos realizados no Brasil, em qualquer uma das fases, deverão ser apresentados acompanhados de declaração do estágio atual da pesquisa pelo grupo responsável, quando houver.
- f) No caso de Medicamento Biológico, o solicitante do registro, pode apresentar Estudos clínicos de não inferioridade, como demonstração da atividade terapêutica e segurança.

2.13.- Documento 13:

- a) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) expedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no caso de produtos fabricados no Brasil.
- b) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF), emitido pela Autoridade Sanitária Competente do país onde se localiza a fábrica do Produto Biológico a Granel ou do Produto Biológico em sua embalagem primária ou do Produto Biológico Terminado.
- c) Comprovante de Registro e comercialização do Medicamento Biológico no país fabricante, conforme legislação vigente. No caso de Medicamento Biológico Novo não registrado no país fabricante, comprovante de Registro do Produto emitido por Autoridade Sanitária competente onde o mesmo está registrado que deve ser reconhecida pela ANVISA.

2.14.-Documento 14

Código de barra (GTIN), para toda(s) a(s) apresentação(ões).

2.15.- Documento 15

- a). Documentação de produção e controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos, do princípio ativo na solicitação de registro de Medicamento Biológico, no caso, de Medicamento Biológico Novo de pelo menos 1 (um) lote.
- b). Documentação de produção e controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos, do Produto Biológico Terminado.

2.16.- Documento 16 (para Hemoderivados).

- a). Declaração da Origem do Plasma emitido pela Autoridade Sanitária Competente do país de fabricação do Hemoderivado.
- b). Declaração da origem das pastas utilizadas na produção do hemoderivados.
- c). Declaração da Origem do Plasma utilizado para a produção das pastas, emitida pela Autoridade Sanitária Competente do país onde são produzidas.

2.17.- Documento 17 (para Hemoderivados)

Lista dos Centros de Coleta de Plasma autorizados pela Autoridade Sanitária competente do país de fabricação do Hemoderivado.

2.18.-Documento 18 (para Hemoderivados)

Relatórios de validação dos procedimentos de Inativação Viral.

3.- ALTERAÇÃO DE REGISTRO DE PRODUTO BIOLÓGICO

3.1.- A Alteração do Registro de Produto Biológico pode ser:

- a) Alteração do processo de fabricação do(s) princípio(s) ativo(s) do produto biológico
- b) Alteração do processo de fabricação do produto biológico a granel
- c) Alteração do processo de fabricação do produto biológico em sua embalagem primária
- d) Alteração do processo de fabricação de produto biológico terminado
- e) Alteração do local de fabricação do(s) princípio(s) ativo(s), sempre que a nova fábrica de produção do(s) princípio(s) ativo(s) seja da mesma empresa.
- f) Alteração do local de fabricação do produto biológico a granel.
- g) Alteração do local de fabricação do produto biológico em sua embalagem primária
- h) Alteração do local de fabricação do produto biológico terminado
- i) Alteração do prazo de validade
- j) Alteração dos cuidados de conservação
- k) Alteração de excipiente

- l) Alteração de acondicionamento
- m) Alteração de posologia
- n) Alteração da via de administração
- o) Alteração de embalagem externa
- p) Inclusão do local de fabricação do produto biológico a granel
- q) Inclusão do local de fabricação do produto biológico em sua embalagem primária
- r) Inclusão do local de fabricação do produto biológico terminado
- s) Inclusão de nova indicação terapêutica já aprovada no país
- t) Inclusão de nova indicação terapêutica no país
- u) Inclusão de nova forma farmacêutica
- v) Inclusão de nova concentração
- w) Inclusão de nova apresentação comercial
- x) Inclusão de novo acondicionamento
- y) Inclusão de nova via de administração
- z) Atualização das cepas de produção da vacina contra a gripe
- aa) Ampliação de uso
- bb) Notificação de alteração de rotulagem
- cc) Notificação de alteração de texto de bula

3.2.- Documentos Necessários:

3.2.1.- Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber .

3.2.2.- Documento 02 (exceto notificações):

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticada e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.

3.2.3.- Documento 03 (exceto notificações):

Cópia da Licença de Funcionamento da Empresa e/ou do Alvará Sanitário; cópia do Certificado de Autorização de Funcionamento da Empresa ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU).

3.2.4.- Documento 04 (exceto notificações):

Certificado de Responsabilidade Técnica emitida pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que a empresa solicitante e/ou fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim.

3.2.5.- Documento 05 (exceto notificações):

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação no Diário Oficial da União - DOU) e cópia do protocolo da última revalidação de Registro do produto, (quando for o caso).

3.2.6.- Documento 06:

Justificativa técnica referente à solicitação pretendida.

3.2.7.- Documento 07 (exceto notificações):

Certificado de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), emitido pela Autoridade Sanitária Competente do país de fabricação do produto.

3.2.8.- DOCUMENTOS COMPLEMENTARES:

Além dos documentos acima referidos e de acordo com a modificação pretendida, devem ser entregues os seguintes documentos:

3.2.8.1.- Documento A

Relatório Técnico do produto, conforme descrito nos itens 2.10.4 e 2.10.5 do Capítulo III deste Regulamento, caso a alteração solicitada seja:

Alteração do processo de fabricação do(s) princípio(s) ativo(s) do produto biológico

Alteração do processo de fabricação do produto biológico a granel

Alteração do processo de fabricação do produto biológico em sua embalagem primária

Alteração do processo de fabricação de produto biológico terminado

Alteração do local de fabricação do(s) princípio(s) ativo(s), sempre que a nova fábrica de produção do(s) princípio(s) ativo(s) seja da mesma empresa.

Alteração do local de fabricação do produto biológico a granel.

Alteração do local de fabricação do produto biológico em sua embalagem primária

Alteração do local de fabricação do produto biológico terminado

Inclusão do local de fabricação do produto biológico a granel

Inclusão do local de fabricação do produto biológico em sua embalagem primária

Inclusão do local de fabricação do produto biológico terminado

Inclusão de nova forma farmacêutica

Inclusão de nova concentração

Inclusão de nova apresentação comercial

Inclusão de novo acondicionamento

Atualização das cepas de produção da vacina contra a gripe

3.2.8.2.- Documento B

Modelos de rótulos, bulas e embalagens, em duas vias, nos casos de:

Alteração do local de fabricação do(s) princípio(s) ativo(s), sempre que a nova fábrica de produção do(s) princípio(s) ativo(s) seja da mesma empresa.

Alteração do local de fabricação do produto biológico a granel.

Alteração do local de fabricação do produto biológico em sua embalagem primária

Alteração do local de fabricação do produto biológico terminado

Alteração do prazo de validade

Alteração dos cuidados de conservação

Alteração de excipiente

Alteração de acondicionamento

Alteração de posologia

Alteração da via de administração

Alteração de embalagem externa

Inclusão do local de fabricação do produto biológico a granel

Inclusão do local de fabricação do produto biológico em sua embalagem primária

Inclusão do local de fabricação do produto biológico terminado

Inclusão de nova indicação terapêutica já aprovada no país

Inclusão de nova indicação terapêutica no país

Inclusão de nova forma farmacêutica

Inclusão de nova concentração

Inclusão de nova apresentação comercial

Inclusão de novo acondicionamento

Inclusão de nova via de administração

Atualização das cepas de produção da vacina contra a gripe

Ampliação de uso

Notificação de alteração de rotulagem

Notificação de alteração de texto de bula

3.2.8.3.- Documento C

Relatório descritivo do estudo de estabilidade, nos casos de:

Alteração do processo de fabricação de produto biológico terminado

Alteração do local de fabricação do produto biológico a granel

Alteração do prazo de validade

Alteração dos cuidados de conservação

Alteração de excipiente

Alteração de acondicionamento

Inclusão de nova forma farmacêutica

Inclusão de nova concentração

Inclusão de novo acondicionamento

3.2.8.4.- Documento D

Relatório dos estudos clínicos de acordo com o item 2.12.2 do Capítulo III deste Regulamento

Inclusão de nova indicação terapêutica já aprovada no país

Inclusão de nova indicação terapêutica no país

Alteração de posologia

Inclusão de nova forma farmacêutica

Inclusão de nova concentração

Inclusão de nova via de administração

Ampliação de uso

3.3.- OUTRAS SOLICITAÇÕES DE ALTERAÇÕES DE REGISTRO

3.3.1.- Suspensão Temporária de Fabricação a pedido:

O solicitante deve aguardar a aprovação da ANVISA para suspender a fabricação.

3.3.1.1.- Documentos Necessários:

3.3.1.1.1.- Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber .

3.3.1.1.2.- Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.

3.3.1.1.3.- Documento 03:

Justificativa da solicitação pretendida, indicando a validade e o número do último lote produzido, quando for o caso.

3.3.1.1.4.- Documento 04:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação no Diário Oficial da União - DOU) e cópia do protocolo da última revalidação, (quando for o caso).

3.3.2. Cancelamento do Registro da Apresentação do Medicamento a pedido:

O solicitante deve aguardar a aprovação da ANVISA para suspender a fabricação da apresentação do medicamento.

3.3.2.1.- Documentos Necessários:

3.3.2.1.1.- Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber.

3.3.2.1.2.- Documento 02:

Justificativa para o cancelamento, indicando a validade e o número do último lote produzido, quando for o caso.

3.3.2.1.3.- Documento 03:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação no Diário Oficial da União - DOU), e cópia do protocolo da última revalidação de Registro do produto, (quando for o caso).

3.3.3. Cancelamento do Registro do Medicamento a pedido:

3.3.3.1.- Documentos Necessários:

3.3.3.1.1.- Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber.

3.3.3.1.2.- Documento 02:

Justificativa para o cancelamento,

3.3.3.1.3.- Documento 03:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação no Diário Oficial da União - DOU), e cópia do protocolo da última revalidação de Registro do produto, (quando for o caso).

3.3.4. Desarquivamento de Processos:

3.3.4.1- Documentos Necessários:

3.3.4.1.1.- Documento 01:

Formulários de Petição FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber.

3.3.4.1.2.- Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticada e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.

3.3.4.1.3.- Documento 03:

Justificativa quanto à solicitação pretendida.

3.3.5. Retificação de Publicação

3.3.5.1.- Documentos Necessários:

3.3.5.1.1.- Documento 01:

Formulários de Petição - FP1 e FP2, preenchidos, no que couber.

3.3.5.1.2.- Documento 02:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação no Diário Oficial da União - DOU) e cópia do protocolo da última revalidação, (quando for o caso).

3.3.5.1.3.- Documento 03:

Ofício Explicativo.

3.3.6. Reativação de Fabricação do Produto e Notificação de Lançamento de Produto Biológico Terminado

3.3.6.1- Documentos Necessários

3.3.6.1.1. Documento 01

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticada e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.

3.3.6.1.2. Documento 02

Formulários de Petição - FP1 e FP2, preenchidos, no que couber.

3.3.6.1.3. Documento 03

Ofício Explicativo

3.3.7. Autorização de fabricação para fim Exclusivo de Exportação de Medicamentos

3.3.7.1. Documentos Necessários.

3.3.7.1.1. Documento 01:

Ofício Explicativo.

3.3.8. Certidão de Registro para exportação de medicamentos

3.3.8.1. Documentos Necessários:

3.3.8.1.1. Documento 01:

Formulários de Petição FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias).

3.3.8.1.2. Documento 02:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação no Diário Oficial da União - DOU) e cópia do protocolo da última revalidação, (quando for o caso).

3.3.8.1.3. Documento 03:

Documento comprobatório da necessidade do certificado de registro.

4. Transferência de Titularidade do Registro (por fusão, incorporação, sucessão ou cisão de Empresas)

4.1.- Documentos Necessários:

4.1.1.- Documento 01:

Formulários de Petição FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber.

4.1.2.- Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticada e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.

4.1.3.- Documento 03:

Cópia dos documentos legais, comprovando a alteração de razão social por fusão, cisão, sucessão ou incorporação de empresas, devidamente legalizadas.

4.1.4.- Documento 04:

Cópia da Licença de Funcionamento da Empresa ou do Alvará Sanitário; cópia do Certificado de Autorização de Funcionamento ou de sua publicação no Diário Oficial da União (DOU), da empresa cessionária.

4.1.5.- Documento 05:

Certificado de Responsabilidade Técnica emitido pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que a empresa cessionária tem assistência de farmacêutico responsável habilitado para aquele fim.

4.1.6.- Documento 06:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU), e cópia do protocolo da última revalidação de Registro do produto, (quando for o caso).

4.1.7.- Documento 07:

Comunicação da empresa cedente da cessação de fabricação do produto, caso o mesmo esteja sendo industrializado e comercializado, indicando o número do último lote fabricado, quando for o caso.

4.1.8.- Documento 08:

Relação do(s) produto(s) a ser(em) transferido(s), informando os números de processo, número(s) de Registro do produto(s) e das respectivas apresentações.

4.1.9.- Documento 09:

Cópia dos textos de bula e de embalagens primária e secundária.

4.1.10.- Documento 10:

Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação do novo fabricante do produto, expedido ou aceito pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, nos casos de Produtos de Fabricação no Brasil ou Importados.

4.1.11.- Observações:

- A solicitação de Transferência de Titularidade do Registro poderá ser feita em uma única etapa para a totalidade dos produtos pretendidos, ou seja, todos os produtos poderão passar ao novo titular em pedido feito de uma única vez a esta Agência.

- A empresa cedente deverá, simultaneamente ao processo de Mudança de Titularidade, proceder ao cancelamento dos Registros que estão sendo transferidos.

5. REVALIDAÇÃO DE REGISTRO DE PRODUTO BIOLÓGICO TERMINADO

Medicamento Biológico Novo

Medicamento Biológico

5.1.- Documentos Necessários:

5.1.1.- Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber.

5.1.2.- Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.

5.1.3.- Documento 03:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU) e cópia do protocolo da última revalidação, (quando for o caso).

5.1.4.- Documento 04:

Certificado de Responsabilidade Técnica emitido pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que a empresa solicitante e/ou fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim.

5.1.5.- Documento 05:

Comprovante de comercialização ou industrialização do produto (pode ser um documento comprobatório da participação em licitações públicas).

5.1.6.- Documento 06:

Relatório Técnico de acordo com os itens 2.10.1 e 2.10.4 e texto de bula de acordo com item 2.11 do Capítulo III deste Regulamento.

5.1.7.- Documento 07:

Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação, expedido ou aceito pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, nos casos de Produtos de Fabricação no Brasil ou Importados.

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº. 233, DE 17 DE AGOSTO DE 2005.

Aprova Regulamento Técnico de Produção e Controle de Qualidade para Registro, Alteração Pós-Registro e Revalidação dos Extratos Alergênicos e dos Produtos Alergênicos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11 inciso IV do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº. 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o art. 111, inciso I, alínea "b", § 1º do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº. 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada 9 de agosto de 2005,

considerando as disposições da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 em seu art. 12 e o Decreto nº. 79.094, de 5 de janeiro de 1977, alterado pelo Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001, art. 14, que regulamenta a Lei nº 6.360/76;

considerando o art.10.inciso IV, da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, que determina a necessidade do registro do produto expedido pelo órgão competente, bem como estabelece os requisitos específicos para registro de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos;

considerando que os Produtos Alergênicos utilizados para Diagnóstico "in vivo" e Imunoterapia, possuem uma transcendência sanitária universalmente reconhecida;

considerando que não obstante esta circunstância, não existe uma regulamentação técnica específica que contemple os requisitos mínimos para autorizar a importação, fabricação, distribuição, comercialização e exportação dos Produtos Alergênicos, assim como, os procedimentos de controle de qualidade;

considerando que a complexidade técnica destes produtos, as características especiais das matérias-primas, produtos intermediários e produtos terminados, fazem necessário determinar uma regulamentação técnica específica que estabeleça os requisitos para garantir a segurança, eficácia e qualidade dos Produtos Alergênicos com finalidades de Diagnóstico "in vivo" e Imunoterapia;

adotou a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1 Aprovar o REGULAMENTO TÉCNICO DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE PARA REGISTRO, ALTERAÇÃO PÓS-REGISTRO E REVALIDAÇÃO DOS EXTRATOS ALERGÊNICOS E DOS PRODUTOS ALERGÊNICOS, conforme Regulamento Técnico anexo a esta resolução.

Art. 2 Este regulamento técnico refere-se tanto aos Extratos Alergênicos e aos Produtos Alergênicos produzidos industrialmente, disponibilizados no mercado, quanto aos fornecidos como produto "nominal ao paciente" ou ao "profissional habilitado".

Art. 3º Fica revogada a RDC 324, de 10 de novembro de 2003.

Art.4º Esta Resolução da Diretoria Colegiada entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE PARA REGISTRO, ALTERAÇÃO E REVALIDAÇÃO DOS REGISTROS DOS EXTRATOS ALERGÊNICOS E DOS PRODUTOS ALERGÊNICOS

Esse regulamento técnico tem a finalidade de regulamentar os Procedimentos de Produção e Controle de Qualidade para obter o Registro, Alterar e Revalidar os registros dos Extratos Alergênicos e dos Produtos Alergênicos.

CAPITULO I.- DEFINIÇÕES

As definições apresentadas abaixo se aplicam aos termos utilizados neste Regulamento. Elas podem ter significados diferentes em outros contextos.

Alérgenos

Substâncias, geralmente de origem protéica, presentes em animais ou vegetais, que causam ou provocam hipersensibilidades. Podem também ser haptenos originados de produtos químicos ou drogas.

Alérgeno Representante

Alérgeno principal, escolhido com a finalidade de documentar a qualidade por grupos ou famílias alergênicas.

Alérgeno de referência

Alérgeno escolhido com finalidade de extrapolação de dados relevantes no processo de registro do mesmo grupo ou família alergênicos.

Alérgeno de Referência Internacional

Alérgeno ou extrato alergênico de composição e potência estabelecidas pelos diferentes Organismos reconhecidos internacionalmente (WHO, IUIS, etc) frente aos quais o Produto-Padrão Interno de Referência (PPIR) é calibrado.

Concentração

Quantidade de substância(s) ativa(s) ou inativa(s) do produto em determinada unidade, que pode ser de atividade, de massa, de volume ou uma relação de proporção (peso/volume).

Controle em processo

Verificações realizadas durante a produção, a fim de monitorar e, se necessário, ajustar o processo de forma a assegurar que o produto esteja em conformidade com as suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos pode também ser considerada parte integrante do controle em processo.

Documentação de Registro

Documentação necessária para obter o registro do produto.

Especificação

Parâmetros ou limites documentados a que devem atender os produtos ou materiais utilizados ou obtidos durante o processo de fabricação.

Extrato Alergênico

Insumo farmacêutico obtido por extração dos princípios ativos de substâncias animais, vegetais, químicas ou biotecnológicas, contendo um único alérgeno. Obtidos através de técnicas laboratoriais aceitas internacionalmente, acondicionados a granel, na forma liofilizada ou em solução concentrada.

Extrato alergênico padronizado

É um extrato alergênico definido, no qual se conhece a atividade alergênica total (potência) e do qual se conhece também, seu componente alergênico relevante (qualidade).

Fabricação

Todas as operações que incluem a aquisição de materiais, produção, Controle da Qualidade, liberação, estocagem, expedição de extratos alergênicos e dos produtos acabados e os controles relacionados.

Fabricante

Detentor da Autorização de Funcionamento e do Registro do Produto expedido pelo órgão competente do Ministério da Saúde, conforme previsto na legislação sanitária vigente.

Local (estabelecimento) autorizado

Local autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para manipular produtos alergênicos do tipo "nominal ao paciente ou ao "profissional habilitado" e que deve cumprir as normas das Boas Práticas de Manipulação de Preparações Estéreis (BPMPE).

Lote

Quantidade definida de matéria-prima, de extrato alergênico de produto terminado ou material de embalagem fabricado em um único processo ou série de processos, cuja característica essencial é a homogeneidade e qualidade dentro dos limites especificados. Na fabricação contínua, o lote corresponde a uma fração definida da produção.

Lote Semente

Quantidade de ampolas contendo microorganismo preservado, de composição uniforme, obtida a partir de uma cepa preservada de procedência conhecida.

Material de embalagem

Qualquer material, empregado no processo de embalagem de determinado extrato alergênico ou produto farmacêutico.

Matéria-prima (Insumo farmacêutico)

Qualquer substância ativa ou inativa, com especificação definida, utilizada na produção do extrato alergênico e de produtos alergênicos.

Medicamento

Produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidades profiláticas, curativas, paliativas ou para fins de diagnóstico.

Número de lote

Combinação definida de números e/ou letras que identificam um determinado lote.

Número de referência

Número em código que identifica cada preparação de produto individual e permite a sua rastreabilidade.

Potência

Atividade terapêutica do extrato alergênico ou produto alergênico conforme indicado por ensaios de laboratório (in vitro), ou por dados clínicos (in vivo) desenvolvidos e controlados adequadamente, descrita em unidades internacionalmente aceitas, tais como, unidades biológicas, massa ou na expressão de conteúdo protéico. A potência dos extratos alergênicos deve ser constante lote a lote.

Prazo de Validade

Data limite para a utilização de um produto com garantia das especificações estabelecidas, com base na sua estabilidade.

Procedimento Operacional Padrão (POP)

Procedimentos escritos e autorizados que dão instruções detalhadas para a realização de operações específicas na produção de produto farmacêutico e outras atividades de natureza geral.

Processo de registro

Submissão oficial da documentação necessária para obter o registro de produto apresentado às autoridades competentes, para a avaliação correspondente.

Produto Alergênico

Medicamento elaborado a partir de extratos alergênicos registrados, que tem como finalidade identificar a etiologia de uma doença alérgica ou induzir um estado de tolerância imunológica ao mesmo alérgeno. Podem ser utilizados como diagnóstico, em provas cutâneas de leitura imediata ou tardia, em provas de provocação (oral, nasal ou brônquica) e em teste de contato, também são utilizados no tratamento, como vacinas alergênicas, visando o controle das doenças alérgicas.

Produto "nominal ao paciente" e/ou ao "profissional habilitado"

Formulações alergênicas preparadas, a partir de extratos alergênicos, sob prescrição médica individual ou para uso interno na clínica, consultórios e hospitais utilizados para diagnóstico ou imunoterapia alérgeno-específica. São preparações com composição variável, contendo um único alérgeno ou misturas de alérgenos ou em uma concentração específica ou em uma diluição adequada à sensibilidade do paciente, conforme definido na prescrição médica individual.

Produto alergênico de diagnóstico

Qualquer produto produzido a partir de extrato alergênico, contendo um único alérgeno ou mistura definidas de alérgenos, com concentrações específicas, com a finalidade de identificar ou induzir uma alteração específica adquirida na resposta imunológica a um agente alergizante.

Produto intermediário

Produto parcialmente processado, que deve sofrer subseqüentes etapas de produção.

Produto-Padrão Interno de Referência (PPIR)

Extrato alergênico, produzido por um fabricante, de qualidade comprovada e potência conhecida estabelecido e calibrado pelo alérgeno de referência internacional, armazenado sob condições ótimas reconhecidas internacionalmente. O PPIR é utilizado para controlar a qualidade e potência de outros extratos alergênicos de um mesmo alérgeno, produzidos pelo mesmo fabricante.

Produto terminado

Produto que tenha passado por todas as etapas de fabricação e de manipulação.

Produtos industrialmente produzidos

Produtos terminados produzidos em lotes. Podem ser tanto produtos terminados produzidos em lotes, contendo apenas um único alérgeno ou misturas de alérgenos.

Vacinas alergênicas industrializadas

Produtos alergênicos disponíveis no mercado como medicamentos produzidos a partir de extratos alergênicos contendo um único alérgeno ou mistura de alérgenos, com concentrações específicas, utilizados em imunoterapia alérgeno-específica, que modificam a resposta imunológica nas doenças alérgicas, capazes de promover a redução ou eliminação dos sintomas associados à exposição subseqüente ao alérgeno causal.

Validação

Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados.

CAPITULO II.- ASPECTOS GERAIS

1.- Somente poderão extrair, produzir, fabricar, transformar, sintetizar, purificar, fracionar, embalar, reembalar, importar, exportar, armazenar, manipular ou expedir os produtos de que trata este Regulamento Técnico, as empresas detentoras dos respectivos Registros e que possuam Autorização de Funcionamento da ANVISA/MS, cujos estabelecimentos tenham sido licenciados pelo órgão sanitário das Unidades Federativas em que se localizam.

2.- Os fabricantes, distribuidores e importadores nacionais deverão ter um responsável-técnico farmacêutico qualificado, devidamente registrado no Conselho Regional de Farmácia.

3.- Este regulamento técnico refere-se tanto aos produtos produzidos industrialmente, disponibilizados no mercado como medicamentos, quanto aos fornecidos como produto "nominal ao paciente ou ao profissional habilitado".

4.- Para o propósito desse regulamento técnico, os produtos alergênicos são divididos em 2 (duas) categorias:

4.1.- Produtos Alergênicos Registrados (produtos produzidos industrialmente)

4.1.1- Extratos alergênicos: Produtos alergênicos produzidos industrialmente, contendo um único alérgeno, produzido em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação, de acordo com a legislação do país de origem e de acordo com o Registro aprovado no Brasil.

4.1.2.- Produtos alergênicos para diagnóstico industrializados: Produtos alergênicos disponibilizados no mercado como medicamentos com propósitos diagnósticos "in vivo", produzidos a partir de Extratos Alergênicos registrados, contendo um único alérgeno ou misturas definidas de alérgenos, com concentrações específicas. As misturas de alérgenos não podem conter extratos conhecidamente incompatíveis que possam reduzir a potência definida de cada um. Devem ser produzidos em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos e de acordo com o Registro aprovado.

4.1.3.- Vacinas alergênicas industrializadas: Produtos alergênicos disponibilizados no mercado como medicamentos com propósitos terapêuticos, produzidos a partir de Extratos Alergênicos registrados, contendo um único alérgeno ou misturas definidas de alérgenos, com concentrações específicas. As misturas de alérgenos não podem conter extratos conhecidamente incompatíveis que possam reduzir a potência definida. Devem ser produzidos em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos e de acordo com o Registro aprovado.

4.2.- Produtos Alergênicos não registrados (produtos produzidos por manipulação).

4.2.1.- Produtos alergênicos para diagnóstico individual: Produtos alergênicos preparados sob prescrição médica individual, a partir de Extratos Alergênicos registrados e com a finalidade de serem utilizados como produto "nominal ao paciente". São preparações com composição variável ou em uma concentração específica ou em uma diluição adequada à sensibilidade do paciente, com propósitos diagnósticos "in vivo" e devem ser preparadas em locais específicos, e autorizados para manipular Produtos alergênicos para o diagnóstico nominal ao paciente e devem ser manipulados em cabine de fluxo laminar exclusiva para manipular produtos alergênicos e de acordo com as normas das Boas Práticas de Manipulação de Preparações Estéreis (BPMPE).

4.2.2.- Produtos alergênicos para diagnóstico para uso do profissional habilitado: Produtos alergênicos preparados para uso interno na clínica do profissional habilitado, preparado a partir de Extratos Alergênicos registrados São preparações com composição variável ou em uma concentração específica ou em uma diluição adequada à sensibilidade do paciente, com propósitos diagnósticos "in vivo" e devem ser preparadas em locais específicos, e autorizados para manipular produto alergênico para o diagnóstico; devem ser manipulados em cabine de fluxo laminar exclusiva para manipular produtos alergênicos e de acordo com as normas das Boas Práticas de Manipulação de Preparações Estéreis (BPMPE).

4.2.3.- Vacinas alergênicas individualizadas: Produtos alergênicos preparados sob prescrição médica individual, a partir de Extratos Alergênicos registrados e com a finalidade de ser utilizado como produto "nominal ao paciente". São preparações com composição variável ou em uma concentração específica ou em uma diluição adequada à sensibilidade do paciente, com propósito terapêutico, conforme a prescrição médica individual e preparadas em locais específicas e autorizadas para manipular produto alergênico com propósito terapêutico e devem ser manipulados em cabine de fluxo laminar exclusiva para manipular produtos alergênicos e de acordo com as normas das Boas Práticas de Manipulação de Preparações Estéreis (BPMPE).

4.2.4.- Vacinas alergênicas para uso do profissional habilitado: Produtos alergênicos preparados para uso interno na clínica do profissional habilitado, preparados a partir de Extratos Alergênicos registrados. São preparações com composição variável ou em uma concentração específica ou em uma diluição adequada à sensibilidade do paciente, com propósito terapêutico conforme a prescrição médica e devem ser preparadas em locais específicos e autorizadas para manipular produtos alergênicos com propósito terapêutico e devem ser manipulados em cabine de fluxo laminar exclusiva para manipular produtos alergênicos e de acordo com as normas das Boas Práticas de Manipulação de Preparações Estéreis (BPMPE).

4.2.5.- Considerando a necessidade de um controle estrito da manipulação dos extratos alergênicos para produzir Produtos alergênicos para diagnóstico individual, Produtos alergênicos para

diagnóstico para uso do profissional habilitado, Vacinas alergênicas individualizadas e Vacinas alergênicas para uso do profissional habilitado, os estabelecimentos autorizados são:

4.2.5.1.- Farmácias de manipulação de produtos estéreis, que cumprem com a RDC 33/00 ou atualizações posteriores e que possuam cabine de fluxo laminar exclusiva para a manipulação de extratos alergênicos registrados.

4.2.5.2.- Indústrias farmacêuticas fabricantes de extratos alergênicos, autorizadas pela ANVISA/MS, que cumpram com os requerimentos estabelecidos neste regulamento e que possuam área específica com cabine de fluxo laminar exclusiva, para a manipulação dos extratos alergênicos registrados, de acordo com as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Estéreis (BPMPE).

5.- Os processos de diluição da potência dos Produtos Alergênicos para diagnóstico individual, dos Produtos Alergênicos para diagnóstico para uso do profissional habilitado, das Vacinas Alergênicas individualizadas, das Vacinas Alergênicas de uso do profissional habilitado, realizados na prática clínica, pelo profissional habilitado, não são considerados manipulação de alérgenos, porém devem ser realizados de acordo com as normas das Boas Práticas de Manipulação de Produtos Estéreis (BPMPE).

6.- A aplicação dos Produtos Alergênicos para diagnóstico e/ou das Vacinas alergênicas injetáveis, devido a seu potencial alergênico, somente pode ser realizada pelo profissional habilitado.

7.- A documentação referente a produção e controle de qualidade dos Extratos Alergênicos, dos Produtos Alergênicos para diagnóstico "in vivo" industrializados e das Vacinas alergênicas industrializadas devem estar de acordo com a normalização estabelecida neste Regulamento Técnico e devem ser submetidas à avaliação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA/MS para obter o registro correspondente.

8.- Os Extratos Alergênicos, os Produtos Alergênicos para diagnóstico "in vivo" industrializados e as Vacinas Alergênicas industrializadas, devem ser registrados na ANVISA/MS como Produtos Biológicos.

9.- A documentação apresentada pelos solicitantes de registro, deve estar de acordo com a Resolução RDC nº 80/2002 ou suas posteriores atualizações e com o previsto nesse Regulamento Técnico, considerando suas características especiais.

10.- A documentação necessária para solicitar o registro de Extratos Alergênicos, Produtos Alergênicos e Vacinas Alergênicas produzidos industrialmente deve estar de acordo com o CAPÍTULO IV - Documentação Necessária, deste Regulamento Técnico e deve incluir todas as etapas de fabricação e todos os estágios e testes de Controle de Qualidade.

11.- Devido ao grande número de alérgenos existentes, os extratos alergênicos para fins de registro, devem ser agrupados nos seguintes grupos ou famílias:

- 1) Polens;
- 2) Ácaros;
- 3) Fungos e leveduras;
- 4) Insetos;
- 5) Derivados epidérmicos;
- 6) Venenos de Hymenoptera;

- 7) Alimentos;
- 8) Poeiras ambientais;
- 9) Alérgenos bacterianos e parasitários;
- 10) Alérgenos químicos (haptenos);
- 11) Biotecnológicos;
- 12) Outros

12.- Na documentação de registro o alérgeno de referência de uma família será a base das informações documentais dos dados de controle da qualidade.

13.- Para efeito do cumprimento deste Regulamento Técnico, no momento da publicação no Diário Oficial da União, os Extratos alergênicos e os Produtos Alergênicos industrializados que devem ser registrados, serão subdivididos em quatro (4) categorias: 13.1.- Os Extratos Alergênicos e os Produtos Alergênicos Industrializados cujos Registros sejam solicitados após a data de publicação deste Regulamento Técnico, devem cumprir com todas as exigências do mesmo.

13.2.- Os Extratos alergênicos e os Produtos Alergênicos Industrializados em processo de análise da solicitação do Registro na ANVISA, na data de publicação deste Regulamento Técnico, têm prazo de 6 (seis) meses a partir da data de publicação do Registro, para cumprir com todas as exigências deste Regulamento.

13.3.- Os Extratos Alergênicos e os Produtos Alergênicos Industrializados, comercializados com Registros válidos na data de publicação deste Regulamento Técnico, devem adequar-se às exigências do mesmo no prazo máximo de um (1) anos após a data de publicação deste Regulamento Técnico.

13.4.- Os Extratos Alergênicos e os Produtos Alergênicos Industrializados, comercializados, porém não Registrados, tem um prazo máximo de 6 (seis) meses para solicitar seu registro, após a data de publicação deste Regulamento Técnico.

14.- A partir de 30/11/2005, no ato de protocolar a revalidação de registro, o solicitante deve ter cumprido todas as exigências deste Regulamento para obter a revalidação do registro.

15.- Novas espécies naturais de alérgenos, novas substâncias químicas alergênicas (haptenos) ou novos alérgenos obtidos por síntese, podem ser incluídos no registro original dos grupos ou famílias que pertençam, desde que sejam produzidas pelo processo de fabricação aprovado.

16.- Devido à grande diversidade do painel de sensibilização apresentada pelos pacientes alérgicos, nem sempre é possível disponibilizar ao mercado produtos industrializados para diagnóstico ou imunoterapia alérgeno-específica. Por esta razão, pode-se utilizar produtos alergênicos do tipo "nominal ao paciente ou ao profissional habilitado".

17.- Os produtos do tipo "nominal ao paciente ou ao profissional habilitado" devem ser preparados a partir de Extratos Alergênicos registrados.

18.- Para a fabricação e manipulação de produtos alergênicos do tipo "nominal ao paciente" ou ao "profissional habilitado" deve-se cumprir com os seguintes critérios:

18.1.- Os estabelecimentos autorizados para manipular produtos alergênicos do tipo "nominal ao paciente ou ao profissional habilitado" devem ser especificamente autorizados pela Agência

Nacional de Vigilância Sanitária. A autorização será validada após verificação de que o fabricante cumpre as normas de Boas Práticas de Manipulação de Produtos Estéreis (BPMPE) e que o responsável da liberação do produto tem as qualificações necessárias.

18.2.- Uma inspeção periódica será efetuada ao estabelecimento autorizado para manipular produtos alergênicos do tipo "nominal ao paciente ou ao profissional habilitado" para certificar a correta manipulação e preparação dos produtos. e constatar a existência dos Procedimentos Operacional Padrão (POP) de todos os processos de preparação e controle de qualidade, os quais devem estar disponíveis para propósitos de inspeção.

18.3.- Estabelecimentos autorizados para manipular produtos alergênicos do tipo "nominal ao paciente ou ao profissional habilitado" devem manter um sistema de registro, que garanta completamente a rastreabilidade de todos produtos individuais fornecidos.

19.- Os produtos manipulados devem ser rotulados e identificados claramente com as seguintes informações:

- nome do paciente;
- nome do profissional habilitado (médico prescritor);
- nome da clínica, (se for o caso);
- nome, CNPJ e endereço do fabricante e distribuidor;
- nome e número do Conselho Regional de Farmácia do Farmacêutico Responsável;
- composição qualitativa e quantitativa;
- forma farmacêutica;
- via de administração;
- número de referência (se for o caso);
- data de fabricação;
- data de validade;
- uso exclusivo em unidade médica (no caso de produto para uso do profissional habilitado).

20.- Cada preparação do tipo "nominal ao paciente ou para uso do profissional habilitado" deve ser acompanhada por uma bula contendo, no mínimo, informação do método de administração e precauções para o uso.

21.- Licenciamentos para importação (LI) apenas serão concedidos para produtos registrados como Extratos Alergênicos, Produtos Alergênicos industrializados para diagnóstico "in vivo" e Vacinas Alergênicas industrializadas.

22 - Os fabricantes ou os detentores de registro de Extratos Alergênicos para produzir o "Produto Nominal ao paciente ou ao profissional habilitado", para tratamento ou diagnóstico, devem somente fornecer seus produtos registrados aos Locais Autorizados pela ANVISA, para manipular produtos alergênicos.

23.- A qualidade dos produtos alergênicos para diagnóstico ou tratamento, padronizados ou não, pode ser avaliada segundo as normas deste documento.

CAPITULO III. - CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

1.- CONCENTRAÇÃO

No caso de extratos alergênicos padronizados as especificações quantitativas devem ser expressas em Unidades de Atividade Biológica ou em Unidades de Massa.

Para os extratos alergênicos não padronizados, a concentração pode ser expressa pelo conteúdo protéico ou em unidade de peso/volume (p/v), que está relacionada à concentração do processo de extração.

2.- DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE FABRICAÇÃO

O processo de produção deve ser descrito, passo a passo através de fluxograma, indicando os princípios do processo. Os diferentes estágios do processo de produção devem ser claramente definidos. Os produtos intermediários ou produtos a granel devem ser identificados e os controles de processo descritos.

2.1.- A descrição do método de fabricação deve ser efetuado de tal forma que forneça um resumo adequado da natureza das operações empregadas.

2.2.- Uma relação dos estágios de fabricação, nos quais a amostragem é efetuada para os controles de processo deve ser indicada.

2.3.- A descrição deve incluir detalhes de qualquer processo empregado, particularmente esterilização, envasamento, liofilização, adição de conservante e de qualquer estabilizante.

2.4.- O fabricante deve demonstrar sua capacidade de obter consistência lote a lote do produto alergênico.

2.5.- Sempre que albumina humana seja usada no produto terminado como excipiente, atenção especial deverá ser observada quanto à segurança em relação à transmissão de doenças infecciosas.

2.6.-O uso de materiais ou excipientes de reconhecido potencial de sensibilização deve ser evitado ou justificado.

2.7.- Quando um método de preparação é utilizado para vários extratos alergênicos da mesma família, uma descrição-padrão é aceitável, com a inclusão de dados complementares para especificações individuais.

2.8.- O processo de purificação, deve eliminar o conteúdo de quaisquer componentes de baixo peso molecular, com potencial irritante ou outros componentes não alergênicos.

3.- REQUISITOS ADICIONAIS PARA MATÉRIAS-PRIMAS ESPECÍFICAS

3.1.- Pólens:

3.1.1.- O conteúdo de pólen específico deve ser de 99%. Esporos de fungos detectáveis não devem exceder 1% e a contaminação de outras partículas originadas da planta doadora do pólen, além do pólen, não deve exceder um total de 10%. Ambas determinações são efetuadas por exame microscópico.

3.2.- Fungos e Leveduras:

As cepas de fungos e leveduras devem ser especificadas e identificadas. Deve-se utilizar o conceito de lote semente. O tipo do meio de cultivo utilizado para a cultura desses microorganismos deve ser definido e não deve conter proteína de origem animal.

3.3.- Ácaros:

3.3.1.- Os extratos alergênicos de ácaros devem ser obtidos a partir de ácaros cultivados sob condições controladas.

3.3.2.- Deve-se implementar cuidados que minimizem qualquer componente alergênico do meio de multiplicação "in vitro" utilizado para a massificação dos ácaros. Meios de multiplicação que contenham derivados de origem mamífera não devem ser usados.

3.4.- Insetos:

3.4.1.- Os insetos devem ser obtidos a partir de cultivo em ciclo fechado, sob condições controladas, a partir de insetos fornecidos por instituições que garantam a procedência e ausência de contaminação de parasitas infecto-contagiosos. Os insetos utilizados para a preparação de extratos alergênicos devem ser de, pelo menos, terceira (3º) geração.

3.4.2.- No caso de formicídeos (formigas), simúlídeos (borrachudos), culicídeos (pernilongos), sifonápteros (pulgas) e blatídeos (baratas), os extratos de corpo total podem ser utilizados.

3.5.- Epitélios de animais (derivados epidérmicos) e secreções exócrinas de animais (saliva, urina, etc.):

Devem ser obtidos de animais saudáveis de acordo com certificação por Médico-veterinário, para evitar possíveis agentes transmissíveis de doenças.

3.6.- Venenos de Hymenoptera:

3.6.1.- O método de coleta do veneno puro ou das vesículas de veneno de insetos da ordem Hymenoptera deve ser descrito e efetuado de tal forma que assegure que a matéria-prima seja de qualidade apropriada.

3.7.- Alérgenos de bactérias e parasitas:

As cepas de bactérias e parasitas devem ser especificadas e identificadas; deve-se utilizar o conceito de Lote semente. O tipo do meio de cultura utilizado para a multiplicação desses microorganismos deve ser específico e não conter proteína de origem mamífera.

3.8.- Alérgenos químicos (haptenos)

Os produtos químicos a serem utilizados devem ser relacionados pela nomenclatura química oficial (DCI ou DCB).

3.9.- Alimentos

3.9.1 O rótulo do alimento comercial e a identificação do local de onde foi adquirido devem fazer parte da documentação do lote de produção.

3.9.2 Alimentos enlatados e processados não devem ser utilizados.

3.10.- Produtos auxiliares

As soluções, e seus ingredientes, que acompanham os produtos alergênicos como diluentes (soluções salinas, tampões, adjuvantes, conservadoras e estabilizantes) e as soluções utilizadas como controles positivo e negativo, devem cumprir as especificações descritas na Farmacopéia Brasileira ou, na ausência desta, em outros códigos oficiais autorizados pela legislação vigente.

4.- CONTROLE DE QUALIDADE

4.1.- Matéria-prima

4.1.1.- Os fornecedores devem ser qualificados pelo fabricante de Extrato Alergênico e de Produtos Alergênicos. Os nomes e endereços dos fornecedores devem estar relacionados.

4.1.2.- A matéria-prima deve ser descrita da forma mais detalhada possível. Detalhes sobre a coleta e armazenamento devem ser descritos. Especificações e métodos de controle da matéria-prima devem ser descritos. Devem ser efetuadas testes de identidade, potência e pureza, se aplicável.

4.1.3.- As especificações devem assegurar que a composição qualitativa e quantitativa da matéria-prima seja o mais uniforme possível em todos os fornecimentos. As especificações devem incluir requisitos e métodos de controle relacionados à identidade e pureza da matéria-prima.

4.1.4.- Os métodos de controle da qualidade devem ser validados.

4.2.- Produto(s) intermediário(s)

4.2.1.- Testes de controle efetuados em estágios intermediários de fabricação devem ser definidos.

4.2.2.- Quando os testes de controle não podem ser aplicados aos produtos terminados, (por exemplo, no caso de alérgenos quimicamente modificados, preparações de alérgenos precipitados ou adsorvidos por adjuvantes), as especificações de qualidade deverão ser definidas para o produto intermediário imediatamente anterior à modificação, adsorção, diluição, etc.

4.2.3.- Os métodos de controle de qualidade utilizados devem ser validados.

4.3. Produto(s) terminado(s)

4.3.1.- O fabricante de Extrato Alergênico ou de Produtos Alergênicos industrializados, para diagnóstico e imunoterapia, devem demonstrar capacidade técnica necessária para manter a qualidade e homogeneidade dos lotes produzidos, mediante a utilização de procedimentos de fabricação e controle de qualidade validados.

4.3.2.- A potência dos produtos alergênicos terminados deve ser expressa em Unidades Biológicas e/ou, para extratos alergênicos bem definidos, em Unidades de Massa. Em casos onde o conhecimento dos componentes alergênicos ou de reagentes necessários não são disponíveis, os produtos alergênicos devem ser expressos, pelo menos, pelo conteúdo protéico total.

4.3.3.- Para produtos alergênicos adsorvidos por adjuvantes ou modificados, nos quais a determinação da atividade alergênica não é possível, deve-se determinar a concentração de proteína livre de adsorção. O limite pode chegar a 15%.

4.3.4.- Para produtos adsorvidos por hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio, o conteúdo de alumínio não deve ser menor do que 80% ou maior do que 120% da concentração nominal, mas em qualquer caso não deve ultrapassar a 1,25mg de Alumínio trivalente, por dose humana.

4.3.5.- Quando fosfato de cálcio é utilizado como adsorvente, o conteúdo de cálcio não deve ser menor do que 80% ou maior do que 120% da concentração nominal.

4.3.6.- Para produtos alergênicos liofilizados, a umidade residual não deve ser maior do que 5%.

4.3.7.- Somente requer-se teste de toxidez anormal para os produtos alergênicos de administração intradérmica ou subcutânea, obtidos a partir de extratos alergênicos de fungos, leveduras, bactérias e parasitas, exceto para os produtos alergênicos para diagnóstico por puntura (Prick Test).

4.3.8.- Para os produtos alergênicos que têm caracterizado os alérgenos principais, o limite dos mesmos será de 50% a 200% do valor nominal.

5.- PRODUTO-PADRÃO INTERNO DE REFERÊNCIA (PPIR).

5.1.- Lote de Produto-Padrão Interno de Referência (PPIR)

5.1.1.- Um lote de extrato alergênico é selecionado como o Produto-Padrão Interno de Referência (PPIR). O PPIR é estocado em alíquotas de tamanho adequado sob condições que assegurem a estabilidade.

5.1.2.- O PPIR é obtido de um processo de produção definido; ele estabelece a referência, a quais extratos de toda a família de produção serão comparados.

5.1.3.- O PPIR caracterizado e padronizado de um produto alergênico deve ser usado para provar a consistência lote a lote, usando os métodos anteriormente utilizados na caracterização e padronização do PPIR. A escolha dos métodos usados deve ser justificada e os limites das variações dos métodos devem ser definidos e documentados.

5.1.4.- O PPIR é usado como referência no controle de lotes de extratos alergênicos, produtos alergênicos intermediários e, se possível, no controle do lote da preparação final do alérgeno.

5.2.- Caracterização do Produto-Padrão Interno de Referência (PPIR)

5.2.1.- A extensão da caracterização do PPIR depende da natureza da matéria-prima alergênica, conhecimento dos componentes alergênicos e disponibilidade de reagentes adequados, assim como a finalidade do uso.

5.2.2.- O Produto-Padrão Interno de Referência (PPIR) é caracterizado pela determinação do conteúdo protéico e do perfil de proteínas, usando-se métodos tais como, focalização isoelétrica, eletroforese em gel de poliacrilamida, imunoeletroforese ou perfil de massa molecular.

5.2.3.- Os componentes alergênicos podem ser detectados por métodos apropriados, como immunoblotting ou radioimunoeletroforese cruzada. A caracterização dos componentes alergênicos pode incluir identificação dos alérgenos relevantes, baseada em técnicas sorológicas ou outras técnicas, utilizando um pool de soros ou soros individuais de pacientes alérgicos, ou anticorpos monoclonais ou policlonais alérgeno-específicos.

5.2.4.- Quando o PPIR é disponível, a determinação do conteúdo de alérgenos individuais pode ser efetuada. Alérgenos individuais são identificados de acordo com a nomenclatura internacional estabelecida, sempre que possível.

5.2.5.- Quando possível, a potência biológica do PPIR deve ser estabelecida por técnicas de testes "in vivo", como o teste cutâneo, e expressa em Unidades de Atividade Biológica. Se não for possível, para certos extratos, a potência pode ser estabelecida por imunoensaios, como os testes baseados na inibição da capacidade de ligação a anticorpos Ig E específicos ou por técnicas quantitativas para um alérgeno principal isolado.

5.2.6.- Para extratos alergênicos padronizados, a potência estimada obtida do teste de atividade alergênica total não deve ser menor do que 50% ou maior do que 200% da potência nominal.

5.2.7.- O PPIR deve ser calibrado frente ao alérgeno de Referência Internacional, quando existir.

5.2.8.- O padrão interno de referência (PPIR) deve ser caracterizado, segundo as normas descritas anteriormente (itens 2.1; 2.2; 2.3; e 2.4) ou quando solicitado pela ANVISA, por um Laboratório de Referência para Produtos Alergênicos, referenciado pela ANVISA/MS como Laboratório de Referência para Produtos Alergênicos.

5.2.9.- Na impossibilidade de obtenção do PPIR em materiais especiais, o padrão equivalente ou as características do material declarado pelo produtor terão que ser comprovados pelo Laboratório de Referência para Produtos Alergênicos, referenciado pela ANVISA/MS como Laboratório de Referência para Produtos Alergênicos.

6.- ESTABILIDADE

6.1.- Devem ser realizados estudos de estabilidade que determinarão o prazo de validade.

6.2.- Os estudos de estabilidade devem conter os resultados das análises, justificando o prazo de validade proposto, sob as condições de armazenamento recomendadas.

6.3.- Para avaliação da estabilidade, o conceito de alérgeno referência pode ser aplicado e os dados obtidos de um membro de um grupo ou família podem ser extrapolados dentro do mesmo grupo.

6.4.- Não menos do que 30% da atividade alergênica nominal deve ser mantida, no final do prazo de validade determinado.

7.- INFORMAÇÕES CLÍNICAS

7.1.- Para a execução de ensaios clínicos, o conceito de alérgeno referência pode ser aplicado e os dados obtidos de um membro de um grupo ou família podem ser extrapolados dentro do mesmo grupo.

7.2.- Quando as substâncias alergênicas são bem conhecidas na prática clínica, a documentação da experimentação terapêutica, pode ser substituída por referências clínicas apropriadas e referências da literatura internacional.

7.3.- Devido a falta de harmonização dos métodos de padronização e esquemas de tratamento clínico empregados pelos diferentes fabricantes, os ensaios clínicos ou as referências da literatura científica publicadas devem ser fornecidas por cada fabricante para seus próprios produtos.

8.- FARMACOVIGILÂNCIA

8.1.- O fabricante deve dispor de um sistema de registro e estatística para estudo de farmacovigilância.

8.2.- Quando existir experiência clínica, os dados farmaco-toxicológicos podem ser substituídos por estudos de farmacovigilância ou ensaios clínicos.

CAPITULO IV. - DOCUMENTOS NECESSÁRIOS

1.- REGISTRO

Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias).

Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.

Documento 03:

Cópia da Licença de Funcionamento da Empresa e/ou do Alvará Sanitário; cópia do Certificado de Autorização de Funcionamento da Empresa ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU).

Documento 04:

Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica emitida pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que a empresa solicitante e/ou fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim.

Documento 05:

5.1.- Extrato Alergênico

Comprovante do Registro ou comprovante de Comercialização no país de fabricação.

5.2.- Produto Alergênico para diagnóstico e Vacinas Alergênicas, industrializados.

Comprovante do Registro do país de fabricação do produto, acompanhado das respectivas bulas aprovadas pela Autoridade Sanitária Competente do país de fabricação do produto.

Documento 06:

Histórico da situação de Registro em outros países, quando for o caso.

Documento 07:

Relatório Técnico do produto contendo:

I.- Dados Gerais:

7.1.- Extrato Alergênico

a) Fórmula de composição, indicando os componentes básicos por dose a administrar ou, se possível, por grama, mililitro, unidade padrão internacional, relação sal/base e excessos utilizados;

- b) Indicações, finalidade ou uso a que se destina;
- c) Prazo de validade;
- d) Cuidados de conservação;

7.2.- Produto Alergênico para diagnóstico e Vacinas Alergênicas, industrializados.

- a) Forma Farmacêutica e apresentação;
- b) Fórmula de composição, indicando os componentes básicos por dose a ministrar ou, se possível, por grama, mililitro, unidade padrão internacional, relação sal/base e excessos utilizados;
- c) Vias de administração;
- d) Instruções de uso, quando for o caso;
- e) Indicações, finalidade ou uso a que se destina;
- f) Contra-indicações;
- g) Reações adversas;
- h) Restrições ou cuidados que devem ser considerados;
- i) Precauções e advertências;
- j) Interação medicamentosa e alimentar;
- k) Alteração nos testes laboratoriais, quando houver;
- l) Super dose: sinais, sintomas e condutas;
- m) Prazo de validade;
- n) Cuidados de conservação;

II.- Produção e Controle de Qualidade:

7.1.- Extrato Alergênico

- a) Composição completa do Extrato Alergênico especificado pelo nome técnico correspondente e/ou sinônimo de acordo com a Denominação Comum Brasileira - DCB (se houver), ou DCI ou, na sua ausência, a denominação internacionalmente reconhecida ou padronizada pela OMS, a quantidade expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão, informando ainda as substâncias utilizadas como veículo ou excipiente;
- b) Especificações da matéria-prima utilizada;
- c) Descrição das operações realizadas no processo de fabricação;
- d) Relatório descritivo de controle de qualidade, incluindo as provas físico-químicas, biológicas e microbiológicas realizadas. Os métodos analíticos e padrões de referência utilizados pelo fabricante devem ser detalhadamente descritos;

- e) Limites de tolerância para os ensaios realizados;
- f) Código ou convenção utilizados pela empresa para identificação dos lotes ou partidas do produto;
- g). Cuidados de armazenagem e procedimentos utilizados durante o transporte, bem como as formas de acondicionamento e condições a serem mantidas para garantir a qualidade do produto;
- i) No caso de produto termolábil, deve-se anexar uma declaração da empresa de que o armazenamento e transporte atendem aos requisitos da cadeia de frio.

7.2.- Produto Alergênico para diagnóstico e Vacinas Alergênicas, industrializados.

- a) Composição completa da formulação com todos os seus componentes especificados pelos nomes técnicos correspondentes e sinônimos de acordo com a Denominação Comum Brasileira - DCB (se houver), ou DCI ou, na sua ausência, a denominação internacionalmente reconhecida ou padronizada pela OMS, as quantidades de cada substância expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão, informando ainda as substâncias utilizadas como veículo ou excipiente;
- b) Funções que as substâncias desempenham na fórmula;
- c) Descrição das operações realizadas no processo de fabricação;
- d) Relatório descritivo de controle de qualidade, incluindo as provas físico-químicas, biológicas e microbiológicas, realizado com o(s) princípio(s) ativo(s) e com o produto acabado;
- e) Os métodos analíticos e padrões de referência utilizados pelo fabricante devem ser detalhadamente descritos, bem como a metodologia a ser adotada pelo importador, se for o caso;
- f) Limites de tolerância para os ensaios realizados;
- g) Código ou convenção utilizados pela empresa para identificação dos lotes ou partidas do produto;
- h). Cuidados de armazenagem e procedimentos utilizados durante o transporte do produto acabado, e produtos intermediários, quando for o caso, bem como as formas de acondicionamento e condições a serem mantidas para garantir a qualidade do produto;
- i) No caso de produto termolábil, deve-se anexar uma declaração da empresa de que o armazenamento e transporte atendem aos requisitos da cadeia de frio.

III.- Estudos de estabilidade

7.1.- Extrato Alergênico

Descrição dos estudos de estabilidade do Extrato Alergênico, compatíveis com o prazo de validade solicitada, realizada com no mínimo 03 (três) lotes do produto. Os dados dos estudos de estabilidade devem ser apresentados sob a forma de tabelas a fim de facilitar sua análise. Deverão constar dos estudos de estabilidade as análises realizadas para comprovar a estabilidade do princípio ativo do Extrato Alergênico, bem como, a data de fabricação e o código de identificação dos lotes do produto.

7.2.- Produto Alergênico para diagnóstico e Vacinas Alergênicas, industrializados.

Descrição dos estudos de estabilidade do produto acabado, compatíveis com o prazo de validade solicitado, realizados com no mínimo 03 (três) lotes do produto, na concentração, na forma farmacêutica, no acondicionamento primário e nas condições ambientais em que foram realizados tais estudos de estabilidade. Os dados dos estudos de estabilidade devem ser apresentados sob a forma de tabelas afins de facilitar sua análise. Deverão constar dos estudos de estabilidade as análises referentes às características físico-químicas, biológicas e microbiológicas, bem como, a data de fabricação e o código de identificação dos lotes do produto, conforme os critérios descritos na legislação vigente sobre o assunto.

Também serão aceitos os testes realizados segundo os critérios internacionalmente estabelecidos pelo MERCOSUL e pela OMS. Como referências complementares, serão admitidos subsidiariamente os critérios estabelecidos pela EMEA, ICH e FDA

Documento 08:

8.1.-Produto Alergênico para diagnóstico e Vacinas Alergênicas, industrializados.

Textos de bulas e embalagens primária e secundária, em duas vias, de acordo com a legislação vigente.

Documento 9:

9.1.-Produto Alergênico para diagnóstico e Vacinas Alergênicas, industrializados.

Relatório de Experimentação Clínica. Os dados devem estar organizados nas seguintes seções:

Estudos de diagnóstico "in vivo"

Estudos clínicos de imunoterapia alérgeno-específica:

- a) Estudos Clínicos Fase I;
- b) Estudos Clínicos Fase II;
- c) Estudos Clínicos Fase III;
- d) Estudos Clínicos Fase IV - Pós-comercialização , se houver;
- e) Estudos realizados no Brasil, em qualquer das fases, deverão ser apresentados acompanhados de declaração do estágio atual da pesquisa pelo grupo responsável, quando houver.

Documento 10:

10.1.- Extrato Alergênico

- a) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) expedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no caso de produtos fabricados no Brasil;
- b) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF), emitido pela Autoridade Competente do país onde se localiza a fábrica;
- c) Comprovante da autorização de comercialização do produto no país fabricante, no caso de produtos Importados.

10.2.-Produto Alergênico para diagnóstico e Vacinas Alergênicas, industrializados.

- a) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) expedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no caso de produtos fabricados no Brasil;
- b) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF), emitido pela Autoridade Sanitária Competente do país onde se localiza a fábrica;
- c) Comprovante da autorização de comercialização do produto no país fabricante, conforme legislação vigente, no caso de produtos Importados.

2.- ALTERAÇÃO DE REGISTRO DE PRODUTO

2.1.- Extrato Alergênico

A Alteração do Registro de Produto pode ser:

- a) Alteração ou Inclusão do princípio ativo do Extrato Alergênico (novas fontes naturais de alérgenos, novas substâncias químicas alergênicas (haptenos) ou novos alérgenos obtidos por síntese), que pertençam a grupos ou famílias do registro original;
- b) Alteração do processo de fabricação do Extrato Alergênico;
- c) Alteração do local de fabricação do Extrato Alergênico;
- d) Alteração do prazo de validade
- e) Alteração de cuidado de conservação
- f) Alteração de excipiente
- g) Novo acondicionamento
- h) Cuidado de transporte

2.2.- Produto Alergênico para diagnóstico e Vacinas Alergênicas, industrializados.

A Alteração do Registro de Produto pode ser:

- a) Alteração do processo de fabricação do produto;
- b) Alteração do processo de fabricação do(s) princípio(s) ativo(s) do produto;
- c) Substituição ou inclusão do fabricante do(s) princípio(s) ativo(s);
- d) Alteração ou Inclusão do local de fabricação do produto;
- e) Alteração do prazo de validade;
- f) Alteração da embalagem externa;
- g) Alteração do texto de bula;
- h) Cuidados de conservação;

- i) Mudança de excipiente;
- j) Novo acondicionamento;
- k) Restrição de uso ou receituário.

Documentos Necessários:

Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias).

Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.

Documento 03:

Cópia da Licença de Funcionamento da Empresa e/ou do Alvará Sanitário; cópia do Certificado de Autorização de Funcionamento da Empresa ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU).

Documento 04:

Certificado de Responsabilidade Técnica emitida pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que a empresa solicitante e/ou fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim.

Documento 05:

Comprovante do Registro (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU) e cópia do protocolo da última revalidação de Registro do produto, (quando for o caso).

Documento 06:

Justificativa técnica referente à solicitação pretendida.

Documento 07:

Certificado do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), emitido pela Autoridade Sanitária Competente do país de fabricação do produto.

DOCUMENTOS COMPLEMENTARES:

Além dos documentos acima referidos e de acordo com a modificação pretendida, devem ser entregues os seguintes documentos:

Documento A

Relatório Técnico do produto, conforme o descrito no documento 07 do item REGISTRO do Capítulo IV deste Regulamento, caso a alteração solicitada seja:

- Alteração do princípio ativo do Extrato Alergênico
- Alteração do processo de fabricação do produto
- Alteração ou Inclusão do local de fabricação do produto
- Substituição ou Inclusão do fabricante do(s) princípio(s) ativo(s) do produto
- Alteração do processo de fabricação do(s) princípio(s) ativo(s) do produto
- Mudanças de excipientes

Documento B

Modelos de rótulos, bulas e embalagens, em duas vias, nos casos de:

- Novo acondicionamento
- Alteração de embalagem externa
- Cuidados de conservação
- Restrição de uso ou receituário
- Alteração de prazo de validade
- Alteração no texto de bula
- Mudanças de excipientes

Documento C

Relatório descritivo dos estudos de compatibilidade entre o Produto Alergenico e a embalagem primária, no caso de:

Novo acondicionamento

Documento D

Relatório descritivo do estudo de estabilidade, nos casos de:

- Novo acondicionamento
- Cuidados de conservação
- Alteração de prazo de validade

3.- TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DO REGISTRO (por incorporação, fusão, cisão ou sucessão de empresa)

3.1.- Extrato Alergênico

Documentos Necessários:

Documento 01:

Formulários de Petição FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias).

Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.

Documento 03:

Cópia dos documentos legais, comprovando a alteração de razão social por fusão, cisão, sucessão ou incorporação de empresas, devidamente legalizadas.

Documento 04:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU), e cópia do protocolo da última revalidação do Registro, (quando for o caso).

Documento 05:

Comunicação da empresa cedente da cessação de fabricação do produto, caso o mesmo esteja sendo industrializado e comercializado, indicando o número do último lote fabricado, quando for o caso.

Documento 06:

Relação do(s) produto(s) a ser(em) transferido(s), informando os números de processo, número(s) de Registro do produto(s)

Documento 07:

Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação do novo fabricante do produto, expedido ou aceito pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, nos casos de Produtos de Fabricação no Brasil ou Importados, respectivamente.

Observações:

- A solicitação de Transferência de Titularidade do Registro poderá ser feita em uma única etapa para a totalidade dos Extratos Alergênicos pretendidos, ou seja, todos os produtos poderão passar ao novo titular em pedido feito de uma única vez a esta Agência.

- A empresa cedente deverá, simultaneamente ao processo de Mudança de Titularidade, proceder ao cancelamento dos Registros que estão sendo transferidos.

3.2.- Produto Alergênico para diagnóstico e Vacinas Alergênicas, industrializados.

Documentos Necessários

Documento 01:

Formulários de Petição FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias).

Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.

Documento 03:

Cópia dos documentos legais, comprovando a alteração de razão social por fusão, cisão, sucessão ou incorporação de empresas, devidamente legalizadas.

Documento 04:

Certificado de Responsabilidade Técnica emitida pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que a empresa cessionária tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim.

Documento 05:

Cópia da Licença de Funcionamento da Empresa ou do Alvará Sanitário; cópia do Certificado de Autorização de Funcionamento ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU), da empresa cessionária.

Documento 06:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU), e cópia do protocolo da última revalidação de Registro do produto, (quando for o caso).

Documento 07:

Comunicação da empresa cedente da cessação de fabricação do produto, caso o mesmo esteja sendo industrializado e comercializado, indicando o número do último lote fabricado, quando for o caso.

Documento 08:

Relação do(s) produto(s) a ser(em) transferido(s), informando os números de processo, número(s) de Registro do produto(s) e das respectivas apresentações.

Documento 09:

Cópia dos textos de bula e embalagens primária e secundária.

Documento 10:

Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação do novo fabricante do produto, expedido ou aceito pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, nos casos de Produtos de Fabricação no Brasil ou Importados, respectivamente.

Observações:

- A solicitação de Transferência de Titularidade do Registro poderá ser feita em uma única etapa para a totalidade dos produtos pretendidos, ou seja, todos os produtos poderão passar ao novo titular em pedido feito de uma única vez a esta Agência.

- A empresa cedente deverá, simultaneamente ao processo de Mudança de Titularidade, proceder ao cancelamento dos Registros que estão sendo transferidos.

4.- REVALIDAÇÃO DE REGISTRO DO PRODUTO:

4.1.- Extrato Alergênico

Documentos Necessários:

Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias).

Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.

Documento 03:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU) e cópia do protocolo da última revalidação, (quando for o caso).

Documento 04:

Comprovante de comercialização ou industrialização do produto (pode ser um documento comprobatório da participação em licitações públicas).

Documento 05

Relatório Técnico de acordo com o documento 07 do item REGISTRO do Capítulo IV deste Regulamento.

Documento 06:

Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação, expedido ou aceito pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, nos casos de Produtos de Fabricação no Brasil ou Importados, respectivamente.

4.2.- Produto Alergênico para diagnóstico e Vacinas Alergênicas, industrializados.

Documentos Necessários

Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias).

Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.

Documento 03:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU) e cópia do protocolo da última revalidação, (quando for o caso).

Documento 04:

Certificado de Responsabilidade Técnica emitida pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que a empresa solicitante e/ou fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim.

Documento 05:

Comprovante de comercialização ou industrialização do produto (pode ser um documento comprobatório da participação em licitações públicas).

Documento 06:

Relatório Técnico de acordo com o documento 07 e texto de bula de acordo com o documento 08 do item REGISTRO do Capítulo IV deste Regulamento.

Documento 07:

Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação, expedido ou aceito pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, nos casos de Produtos de Fabricação no Brasil ou Importados, respectivamente.

5.- OUTRAS SOLICITAÇÕES

5.1.- Suspensão Temporária de Fabricação:

Documentos Necessários:

Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber.

Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.

Documento 03:

Justificativa da solicitação pretendida.

Documento 04:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU) e cópia do protocolo da última revalidação, (quando for o caso).

5.2.- Cancelamento Total ou Parcial de Registro de Produto

Documentos Necessários:

Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias).

Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.

Documento 03:

Justificativa para o cancelamento, indicando a validade e o número do último lote produzido, quando for o caso.

Documento 04:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU), e cópia do protocolo da última revalidação de Registro do produto (quando for o caso).

5.3.- Comunicação de Lançamento e Reativação de Fabricação do Produto

Documentos Necessários:

Documento 01:

Ofício Explicativo.

5.4.- Desarquivamento de Processos:

Relação dos Documentos Necessários:

Documento 01:

Formulários de Petição FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias).

Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.

Documento 03:

Justificativa quanto à solicitação pretendida.

5.5.- Expedição de Certidões:

Documentos Necessários:

Documento 01:

Formulários de Petição - FP1 e FP2, preenchidos, no que couber (em duas vias).

Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso. As certidões para fins de exportação ficam isentas de pagamento de taxa, de acordo com a legislação vigente.

Documento 03:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - D.O.U) e cópia do protocolo da última revalidação, (quando for o caso).

Documento 04:

Justificativa quanto à solicitação pretendida.

5.6.- Expedição de Autorização de Fabricação para fim Exclusivo de Exportação:

Documentos Necessários:

Documento 01:

Formulários de Petição - FP1 e FP2, preenchidos, no que couber (em duas vias).

Documento 02:

Cópia do comprovante de Registro do produto no país de destino do mesmo.

Documento 03:

Apresentação da solicitação do país de destino do produto (importador).

5.7.- Retificação de Publicação de Registro

Documentos Necessários:

Documento 01:

Formulários de Petição - FP1 e FP2, preenchidos, no que couber. (em duas vias).

Documento 02:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU) e cópia do protocolo da última revalidação, (quando for o caso).

Documento 03: Ofício Explicativo

Resolução - RDC nº 323, de 10 de novembro de 2003

Aprova Regulamento Técnico de Registro, Alteração e Revalidação de Registro dos Medicamentos Probióticos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da Anvisa, aprovado pelo Decreto no. 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o art. 111, inciso I, alínea "b", § 1º do Regimento Interno aprovado pela Portaria no. 593, de 25 de agosto de 2000, republicada em 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 5 de novembro de 2003,

considerando as disposições da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 em seu art. 12 e o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, alterado pelo Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001, art 14, que regulamenta a Lei nº 6.360/76;

considerando o art.10, inciso IV, da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, que determina a necessidade do registro do produto expedido pelo órgão competente, bem como estabelece os requisitos específicos para registro de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos;

considerando que não existe uma regulamentação técnica específica que contemple os requisitos mínimos para autorizar o Registro, Alteração pós-registro e Revalidação dos Medicamentos Probióticos, assim como, os procedimentos de controle de qualidade;

adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Aprovar o REGULAMENTO TÉCNICO DE REGISTRO, ALTERAÇÃO E REVALIDAÇÃO DE REGISTRO DOS MEDICAMENTOS PROBIÓTICOS, conforme Regulamento Técnico anexo a esta Resolução.

Art. 2º Fica revogado o art. 6º da Portaria nº 106 de 14 de setembro de 1994.

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

CLÁUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO DE REGISTRO, ALTERAÇÃO E REVALIDAÇÃO DE REGISTRO DOS MEDICAMENTOS PROBIÓTICOS

Esse regulamento técnico tem a finalidade de regulamentar os Procedimentos de Registro, Alteração e Revalidação de Registro dos Medicamentos Probióticos.

Capítulo I. DEFINIÇÕES

As definições apresentadas abaixo se aplicam aos termos utilizados neste Regulamento. Elas podem ter significados diferentes em outros contextos.

1. Certificado de Boas Práticas de Fabricação

Documento legal, emitido pela Autoridade Sanitária competente do país de fabricação, atestando que determinada linha de produção da empresa cumpre com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) estabelecidos pela legislação vigente.

2. Componente Ativo

Componente principal para atividade terapêutica pretendida, utilizada na produção de medicamentos probióticos.

3. Controle em processo

Verificações realizadas durante a produção, a fim de monitorar e, se necessário, ajustar o processo de forma a assegurar que o produto esteja em conformidade com as suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos pode também ser considerado parte integrante do controle em processo.

4. Detentor do Registro (Titular do Registro)

Pessoa jurídica que possui o registro de um produto, detentora de direitos sobre ele, responsável pelo produto até o consumidor final.

5. Documentação de Registro

Documentação necessária para obter o registro do produto.

6. Especificação

Parâmetros ou limites documentados a que devem atender os produtos ou materiais utilizados ou obtidos durante o processo de fabricação do medicamento probiótico.

7. Fabricação

Todas as operações que incluem a aquisição de materiais, produção, liberação, estocagem, expedição dos medicamentos probióticos e os controles de qualidade relacionados.

8. Fabricante

Detentor da Autorização de Funcionamento, expedida pela Autoridade Sanitária Competente do país onde está instalada a fábrica, conforme previsto na legislação sanitária vigente do país de fabricação.

8.1. Fabricante do Componente Ativo (microorganismos)

Responsável por todas as operações de aquisição dos materiais necessários para a produção do componente ativo, sua purificação, a liberação de uso de acordo com especificações pré-estabelecidas por normativas internas, nacionais ou internacionais, o armazenamento, a expedição e os controles de qualidade relacionados.

8.2. Fabricante do Medicamento Probiótico (Produto Terminado)

Detentor da Autorização de Funcionamento, expedida pela Autoridade Sanitária Competente do país onde está instalada a fábrica, conforme previsto na legislação sanitária vigente do país de fabricação para a fabricação do Medicamento Probiótico e responsável pela liberação de uso do medicamento de acordo com especificações pré-estabelecidas por normativas internas, nacionais ou internacionais.

9. Formulação

Processo tecnológico de responsabilidade do fabricante do medicamento probiótico, de formular o componente ativo em sua forma farmacêutica final, em conformidade com as especificações registradas e autorizadas pela Autoridade Sanitária Competente do país de fabricação.

10. Importador

Pessoa física ou pessoas jurídicas, responsáveis pela entrada de mercadoria procedente do exterior no território nacional.

11. Lote

Quantidade definida de matéria-prima, de medicamento probiótico ou material de embalagem fabricado em um único processo ou série de processos, cuja característica essencial é a homogeneidade e qualidade dentro dos limites especificados. Na fabricação contínua, o lote corresponde a uma fração definida da produção.

12. Lote Semente

Quantidade de ampolas contendo microorganismo preservado, de composição uniforme, obtida a partir de uma cepa preservada de procedência conhecida.

13. Material de embalagem

Qualquer material empregado no processo de embalagem, de determinado medicamento probiótico.

14. Matéria-prima (Insumo farmacêutico)

Qualquer componente ativo ou excipiente, com especificação definida, utilizada na produção do medicamento probiótico.

15. Medicamento

Produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.

16. Medicamento Probiótico

Medicamento que contém microrganismos vivos ou inativados para prevenir ou tratar doenças humanas por interação com a microbiota ou com o epitélio intestinal ou com as células imunes associadas ou por outro mecanismo de ação

16.1. Produto Probiótico Novo

Medicamento Probiótico que contenha microrganismos não registrados no Brasil.

16.2. Produto Probiótico

Medicamento Probiótico que contenha microrganismos já registrados no Brasil.

17. Medicamento Probiótico a granel

Medicamento Probiótico que tenha completado todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem

17.1. Medicamento Probiótico a granel (bulk)

Medicamento probiótico que tenha completado todas as etapas de produção, formulado em sua forma farmacêutica final, a granel, contida em recipiente única, e liberado pelo controle de qualidade do fabricante.

17.2. Medicamento Probiótico na embalagem primária

Produto biológico que tenha completado todas as etapas de produção, formulado em sua forma farmacêutica final, contida em sua embalagem primária, rotulada ou não e liberado pelo controle de qualidade do fabricante.

18. Medicamento Probiótico terminado

Produto que tenha passado por todas as etapas de fabricação tais como: formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do produto probiótico para uso.

19. Microbiota

Microrganismos que vivem normalmente hospedados no organismo, em local anatômico específico.

20. Número de lote

Combinação definida de números e/ou letras que identificam um determinado lote.

21. País de origem do princípio ativo probiótico

Local de produção ou obtenção do componente ativo do medicamento probiótico

22. País de fabricação do medicamento probiótico

Local onde é produzido o medicamento probiótico, na forma farmacêutica final, em conformidade com as especificações autorizadas pela Autoridade Sanitária Competente do país de fabricação.

23. Potencial Probiótico

É a capacidade do microrganismo atingir de forma viável o seu local de ação e exercer um ou mais dos seus possíveis mecanismos de ação probiótica.

24. Prazo de Validade

Data limite para a utilização de um medicamento probiótico com garantia das especificações estabelecidas, com base na sua estabilidade.

25. Probiótico.

Microrganismo que apresenta efeitos benéficos para o hospedeiro, promovendo o equilíbrio da microbiota normal.

26. Procedimento Operacional Padrão (POP)

Procedimentos escritos e autorizados que dão instruções detalhadas para a realização de operações específicas na produção de medicamentos probiótico e outras atividades de natureza geral.

27. Processo de registro

Submissão oficial da documentação necessária para obter o registro de produto apresentado às autoridades competentes, para a avaliação correspondente.

28. Registro de lote

Conjunto de documentos relacionados à fabricação de um determinado lote de medicamento probiótico terminado. Tais documentos descrevem os procedimentos de produção e registram todas as operações relacionadas à qualidade do lote, incluindo o Certificado/Laudo de Liberação do Lote.

29. Validação

Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados.

CAPITULO II. Aspectos Gerais.

1. Somente os Medicamentos Probióticos Registrados na ANVISA/MS, fabricados ou importados por estabelecimentos devidamente Autorizados pelo governo federal e Licenciados pelo governo estadual para fabricar ou importar, podem ser comercializados, distribuídos e utilizados no país.

2. Considera-se Produto Probiótico Novo, para efeito de Registro na ANVISA, o medicamento probiótico que contenha microrganismos, registrados pela primeira vez no país

3. Considera-se Produto Probiótico, para efeito de Registro na ANVISA, o medicamento probiótico que contenha microrganismos, já registrados no país, com atividade terapêutica conhecida por interação com a microbiota do hospedeiro, ou outro mecanismo de ação que venha justificar tal atividade terapêutica

4. Para fins de pagamento da taxa de fiscalização, todo Produto Probiótico é considerado correspondente ao produto similar.

5. Todos os Medicamentos Probióticos, devido à origem biológica do(s) componente (s) ativo(s) e à diversidade dos processos tecnológicos utilizados na sua obtenção, devem ser analisados para Registro como "Produto Probiótico Novo".

6. O Produto Probiótico registrado, que apresenta nova indicação terapêutica, será classificado como Produto Probiótico Novo e deverá apresentar estudos clínicos de fase III comprobatórios de sua segurança e eficácia terapêutica.

7. No ato do protocolo do pedido de Registro de Medicamento Probiótico, Alteração do Registro, Revalidação do Registro ou Outras Solicitações como: Cancelamento de Registro; Suspensão Temporária ou Reativação de Fabricação; Desarquivamento de Processos; Expedição de Certidões; Expedição de Autorização de Fabricação para Fim Exclusivo de Exportação e Retificação de Publicação de Registro, o proponente deverá obedecer aos pré-requisitos estabelecidos no Capítulo III deste Regulamento.

8. Todos os documentos encaminhados à ANVISA, assim como todas as informações contidas em rótulos, bulas, cartuchos e todo material impresso, devem estar escritos em língua portuguesa

atendendo à legislação em vigor. Os documentos oficiais em língua estrangeira apresentada para fins de Registro devem ser acompanhados de tradução juramentada na forma da lei.

9. O Registro de Medicamentos Probióticos fabricados em outros países somente pode ser concedido no Brasil, se o mesmo estiver registrado e liberado para uso, em seu país de origem e/ou de fabricação, de acordo com a legislação vigente.

9.1. Os medicamentos probióticos registrados em seu país de fabricação e não liberado para uso pelo país que concedeu o registro, não será registrado no país.

10. Se o solicitante, no ato do protocolo do pedido de Registro de Medicamento Probiótico, não dispuser dos documentos relacionados abaixo, estes deverão ser apresentados à ANVISA no prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias:

10.1. Comprovante de Registro do produto no país fabricante, conforme legislação vigente, acompanhado dos respectivos textos de bulas aprovados, quando aplicável;

10.2. Certificado de Boas Práticas de Fabricação, válido, ou documento equivalente, do país fabricante, emitido pela Autoridade sanitária competente do país de fabricação. Na ausência do certificado, para os fabricantes instalados no país será aceito a cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPF, ou ainda, a cópia da conclusão do relatório de inspeção com o resultado satisfatório.

11. Caso o fabricante que formula o medicamento probiótico terminado, não seja o produtor do componente ativo (microrganismo), o solicitante do Registro de Medicamento Probiótico deve declarar, na solicitação do Registro, a origem do mesmo.

11.1. O registro do Medicamento Probiótico está diretamente relacionado com a origem do (s) Princípio (s) Ativo (s) apresentado (s) no momento de solicitar o registro, portanto, o detentor do registro do medicamento probiótico, quando alterar a origem do componente ativo deverá apresentar documentos que atestam a manutenção da qualidade da mesma.

11.2. No ato de protocolar o pedido de registro do medicamento probiótico, o solicitante deve entregar a documentação referente aos laudos de controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos do Componente Ativo do medicamento probiótico a registrar

12. A cepa dos microorganismos, utilizada pelo fabricante para produzir o Componente Ativo do medicamento probiótico, deve ser especificada e identificada, deve-se utilizar o conceito de Lote semente. O tipo do meio de cultura utilizado para a multiplicação desses microorganismos deve ser específico.

13. Caso o processo de produção do medicamento probiótico inclua a utilização de derivados de animais ruminantes, o solicitante do Registro deve apresentar declaração do fabricante, de que o derivado de origem ruminante utilizado no processo de produção, cumpre com a legislação em vigor.

14. No caso de solicitação de Registro de Produto Probiótico o solicitante deve demonstrar documentalmente que a cepa de microorganismo utilizada tem as mesmas características da cepa do microorganismo de um Medicamento Probiótico já registrado.

15. O Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) emitido pela Autoridade Sanitária Competente do país onde se localiza a fábrica (item 2.1.13 do Capítulo III deste Regulamento), apresentado no ato de protocolar a solicitação, pode ser aprovado ou não pela ANVISA/MS. No caso de não aprovação, a Gerência de Inspeção de Medicamento da ANVISA/MS deve realizar uma inspeção na fábrica, para deferir o cumprimento das BPF.

16. No ato do protocolo do pedido de Registro de Medicamento Probiótico, o solicitante deve entregar a documentação referente à fabricação e ao controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos do produto.

17. Caso o Medicamento Probiótico seja fabricado por uma empresa que possua mais de um local de fabricação (local alternativo) o solicitante do registro deve entregar a documentação referente à produção e ao controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos do produto, proveniente de cada local de fabricação.

18. O Registro de medicamento probiótico tem validade de 5 (cinco) anos. O detentor do Registro de Medicamento Probiótico deve solicitar sua revalidação 6 (seis) meses antes de expirar sua validade, comprovando também, documentalmente, que durante o período de validade de seu Registro, pelo menos uma apresentação de cada forma farmacêutica do produto foi industrializado e comercializado no país, de acordo com a legislação vigente.

19. O medicamento probiótico cuja solicitação de revalidação de Registro não for protocolada na ANVISA/MS, dentro dos prazos determinados por este Regulamento, terá seu Registro cancelado, depois de terminada sua validade.

20. O detentor de Registro de produto que tenha seu Registro cancelado, somente poderá obter um novo Registro do mesmo produto, se iniciar novamente os trâmites necessários para obter o Registro de Medicamento Probiótico.

21. O solicitante ou detentor do Registro de Medicamento Probiótico deve demonstrar, documentalmente, ao requerer o Registro ou ao iniciar o processo de Revalidação do Registro, que o produto é fabricado de acordo com os requisitos das Boas Práticas de Fabricação (BPF) para indústria farmacêutica, e que tem estabelecido um programa permanente de validação dos procedimentos utilizados.

22. De acordo com a análise da documentação apresentada sobre o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e dos antecedentes disponíveis na ANVISA/MS, o fabricante do Medicamento Probiótico pode ser submetido à inspeção para verificação do cumprimento das mesmas.

23. O deferimento da revalidação do registro do Medicamento Probiótico está condicionado a parecer favorável sobre o produto, emitido pela Unidade de Farmacovigilância da UFARM/GGMED/ANVISA.

24. Após ter sido protocolada a documentação estabelecida no Capítulo III deste Regulamento, os prazos para emissão do parecer final pela ANVISA/MS são:

24.1. Registro de Medicamento Probiótico Novo: 180 dias (06 meses)

24.2. Registro de Medicamento Probiótico: 120 dias (04 meses).

24.3. Alteração do Registro: 90 dias (03 meses).

24.4. Revalidação do Registro: 60 dias (02 meses).

24.5. Outras Solicitações: Tais como I) Cancelamento de Registro; Suspensão Temporária ou Reativação de Fabricação; II) Desarquivamento de Processos; III) Expedição de Certidões; IV) Expedição de Autorização de Fabricação para Fim Exclusivo de Exportação e V) Retificação de Publicação de Registro: 30 dias (01 mês).

25. Os prazos concedidos ao solicitante para o cumprimento de exigência, assim como os prazos extras requeridos pelo solicitante do Registro, serão somados ao prazo estabelecido para emissão do parecer final pela ANVISA/MS.

26. O Registro de Medicamento Probiótico (Produto Probiótico Novo e Produto Probiótico), a Alteração de Registro e a Revalidação de Registro, somente serão válidos após publicação de seu deferimento no Diário Oficial da União (DOU).

27. No caso de Alteração do Registro por Transferência de Titularidade o solicitante deve informar no momento de registrar a solicitação, se o local de fabricação do Componente Ativo ou do medicamento probiótico continuará sendo o mesmo, caso contrário, deve solicitar Alteração do local de Fabricação.

28. Para efeito do cumprimento deste Regulamento, no momento da publicação no Diário Oficial da União, os Medicamentos Probióticos serão subdivididos em três (3) categorias:

28.1. Os Medicamentos Probióticos cujos Registros sejam solicitados após a data de publicação deste Regulamento, devem cumprir com todas as exigências do mesmo.

28.2. Os Processos de Medicamentos Probióticos protocolados em ANVISA/MS, em processo de análise da solicitação do Registro, na data de publicação deste Regulamento, serão analisados para posterior deferimento e publicação no D.O.U, após protocolar os seguintes documentos:

28.2.1. Relatório Técnico (item 2.1.10.1, e 2.1.10.3 do Capítulo III deste Regulamento).

28.2.2. Texto de bulas e embalagens (item 2.1.11 do Capítulo III deste Regulamento).

28.2.3. Certificado de Boas Práticas de Fabricação (item 2.1.13 do Capítulo III deste Regulamento).

28.2.4. Documento de produção e controle de qualidade de 03 (três) lotes consecutivos do medicamento probiótico terminado

28.3. Os Medicamentos Probióticos que já têm Registros válidos e os Medicamentos Probióticos com solicitação de registro (item 28.2), na data de publicação deste Regulamento (quando concedido o registro), devem adequar-se às exigências do mesmo de acordo com os seguintes prazos:

28.3.1. No prazo máximo de 01 (um) ano, a partir da data de publicação deste Regulamento, os detentores do Registro dos Medicamentos Probióticos, devem apresentar a ANVISA os seguintes documentos:

28.3.1.1. Relatório Técnico (item 2.1.10 do Capítulo III deste Regulamento).

28.3.1.2. Texto de bulas e embalagens (item 2.1.11 do Capítulo III deste Regulamento).

28.3.1.3. Certificado de Boas Práticas de Fabricação (item 2.1.13 do Capítulo III deste Regulamento).

28.3.1.4. Documento de produção e controle de qualidade de 03 (três) lotes consecutivos do medicamento probiótico terminado

28.3.2. No prazo máximo de 02 (dois) anos a partir da data de publicação deste Regulamento, os detentores do Registro dos Medicamentos Probióticos devem apresentar a ANVISA os seguintes documentos:

28.3.2.1. Apresentar relatório sobre a resistência ao trato gastrointestinal e viabilidade do microrganismo nas condições do intestino;

28.3.2.2. Apresentar relatório de avaliação do Potencial Probiótico compatível com a finalidade do produto.

28.3.2.3. Comprovação de uso seguro do microrganismo por um período igual ou superior a 3 anos.

29. A partir do Segundo ano da publicação deste Regulamento, no ato de protocolar a revalidação do Registro, o solicitante deve ter cumprido com todas as exigências do mesmo, para obter a revalidação do Registro.

30. As empresas detentoras de Registro do medicamento probiótico na ANVISA/MS são responsáveis pela qualidade do produto no Brasil.

CAPITULO III: DOCUMENTOS NECESSÁRIOS À FORMAÇÃO DE PROCESSOS DE MEDICAMENTOS PROBIÓTICOS

1. ASPECTOS GERAIS

1.1. O solicitante, ao protocolar a solicitação de Registro e suas Alterações e Revalidações, deve apresentar 1 (Uma) via de toda a documentação solicitada e 1 (um) CD-ROM com as mesmas informações gravadas em linguagem eletrônica tipo arquivo pdf (o número de série do disco deve estar explicitado na documentação).

1.2. A documentação deve ter as páginas seqüencialmente numeradas pela empresa e deve ser assinado na folha final pelo representante legal e pelo responsável técnico da empresa, o qual este último também deverá rubricar todas as páginas da parte técnica da documentação.

1.3. O solicitante, ao protocolar a solicitação de Registro, deve apresentar também a documentação de produção e controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos.

1.4. Caso a documentação seja considerada incompleta no momento da análise pela UPBIH:

1.4.1. A UPBIH deve requerer, na forma de exigência, a complementação da documentação ao solicitante conforme prazo estabelecido pela legislação vigente.

1.4.2. Se ao final do prazo concedido, a documentação solicitada não tiver sido recebida pela UPBIH, o solicitante é comunicado de que sua solicitação foi indeferida por falta da documentação necessária.

2. REGISTRO DE MEDICAMENTO PROBIÓTICO

2.1. Documentos Necessários:

2.1.1. Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias).

2.1.2. Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco ou guia de vigilância sanitária (GVS) isenta.

2.1.3. Documento 03

Comprovante de Enquadramento de Porte da Empresa de acordo com a legislação vigente

2.1.4. Documento 04

Código de Barra EAN para toda as apresentações.

2.1.5. Documento 05:

Cópia da Licença de Funcionamento da Empresa e/ou do Alvará Sanitário; cópia do Certificado de Autorização de Funcionamento da Empresa ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU).

2.1.6. Documento 06:

Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica emitida pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que a empresa solicitante e/ou fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim.

2.1.7. Documento 07:

Comprovante do Registro no país de origem e/ou fabricação do produto, acompanhado das respectivas bulas aprovadas.

2.1.8. Documento 08:

Histórico da situação de Registro em outros países, quando for o caso.

2.1.9. Documento 09:

Quando aplicável, apresentar Relatório de Farmacovigilância, de acordo com a legislação em vigor, atualizado com dados obtidos de estudos clínicos e da comercialização do produto.

2.1.10. Documento 10:

Relatório Técnico do produto contendo:

2.1.10.1. Dados Gerais:

- a) Forma Farmacêutica e apresentação;
- b) Fórmula de composição
- c) Vias de administração;
- d) Instruções de uso, quando for o caso;
- e) Indicações, finalidade ou uso a que se destina;
- f) Contra-indicações, quando houver;
- g) Efeitos colaterais, quando houver;

- h) Reações adversas, quando houver;
- i) Restrições ou cuidados que devem ser considerados, quando houver;
- j) Precauções e advertências, quando houver;
- k) Interação medicamentosa e alimentar, quando houver;
- l) Alteração nos testes laboratoriais, quando houver;
- m) Superdose: sinais, sintomas e condutas, quando houver;
- n) Prazo de validade;
- o) Cuidados de Conservação.

2.1.10.2. Farmacodinâmica

- a) Posologia e modo de usar;
- b) Justificativas das doses indicadas;
- c) Índice terapêutico, quando aplicável.

2.1.10.3. Produção e Controle de Qualidade:

- a) Composição completa da formulação com todos os seus componentes especificados pelos nomes científicos para os microrganismos e nomes técnicos correspondentes e sinônimos para os excipientes de acordo com a Denominação Comum Brasileira - DCB (se houver), ou DCI ou, na sua ausência, a denominação CAS, as quantidades de cada substância expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão;
- b) Funções que as substâncias desempenham na fórmula;
- c) Descrição sucinta de todas as operações realizadas no processo de fabricação;
- d) Relatório descritivo de controle de qualidade, incluindo as provas físico-químicas, biológicas e microbiológicas, realizado com o(s) microrganismo(s) e com o produto acabado.
- e) O método analítico utilizado pelo fabricante deve ser detalhadamente descrito, bem como a metodologia a ser adotada pelo importador, se for o caso;
- f) Limites de tolerância para os ensaios realizados;
- g) Código ou convenção utilizados pela empresa para identificação dos lotes ou partidas do produto;
- h). Cuidados de armazenagem e procedimentos utilizados durante o transporte do produto acabado, e produtos intermediários, quando for o caso, bem como as formas de acondicionamento e condições a serem mantidas para garantir a qualidade do produto.

2.1.10.4. Estudos de estabilidade

Descrição dos estudos de estabilidade do produto acabado, com resultados compatíveis com o prazo de validade solicitado, realizados com no mínimo 03 (três) lotes do produto, na concentração, na forma farmacêutica, no acondicionamento primário e nas condições ambientais em que foram realizados tais estudos de estabilidade. Os dados dos estudos de estabilidade devem ser apresentados sob a forma de tabelas afins de facilitar sua análise. Deverão constar dos estudos de estabilidade as análises referentes às características físico-químicas, biológicas e microbiológicas, bem como, a data de fabricação e o código de identificação dos lotes do produto, conforme os critérios descritos na legislação vigente sobre o assunto.

Também serão aceitos os testes realizados segundo os critérios estabelecidos pelos regulamentos internacionalmente já reconhecidos, tais como EMEA, ICH, MERCOSUL, FDA, OMS.

Nos registros que foram enviados estudos de estabilidade acelerada, decorrido o prazo de validade declarado para o medicamento, a empresa deverá protocolar na forma de complementação de informações ao processo, relatório de resultados e avaliação final do estudo de estabilidade de longa duração dos três lotes apresentados na submissão, de acordo com o cronograma previamente apresentado, assim como a declaração do prazo de validade e cuidados de conservação definitivos.

2.1.10.5. Dados Complementares:

a) Citar a inscrição da substância ou componentes básicos da fórmula em farmacopéia, formulários ou publicações oficiais de padronização farmacêutica e ou periódicos de conceituação científica;

b) Anexar a bibliografia sobre o Medicamento Probiótico e a literatura pertinente. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Ministério da Saúde poderá solicitar trabalhos que venha a considerar necessários à avaliação da documentação científica;

c) Apresentar as vantagens da fórmula proposta, com justificativa sob o ponto de vista clínico;

d) Produtos constituídos por associação de dois ou mais microrganismos devem fornecer evidência científica, que comprove a eficácia e a segurança da associação e demonstre o benefício que justifique a mesma;

e) Outros elementos que sejam próprios ou necessários, inclusive os destinados a ajuizar causa e efeito, de modo a facilitar conclusões corretas por parte das autoridades sanitárias.

2.1.11. Documento 11:

Textos de bulas e embalagens primária e secundária, em duas vias, de acordo com a legislação vigente.

2.1.12. Documento 12:

Relatório de Experimentação Terapêutica

2.1.12.1. Produtos Probióticos Novos

2.1.12.1.1. Estudos pré-clínicos:

a) Toxicidade aguda,

b) Toxicidade sub-aguda,

c) Toxicidade crônica,

- d) Toxicidade reprodutiva,
- e) Atividade mutagênica, quando aplicável;
- f) Potencial oncogênico, quando aplicável;

2.1.12.1.2. Estudos Terapêuticos:

- a) Apresentar relatório sobre a resistência ao trato gastrointestinal e viabilidade do microrganismo nas condições do intestino;
- b) Apresentar relatório de avaliação do Potencial Probiótico compatível com a finalidade do produto.

2.1.12.2. Produto Probiótico

2.1.12.2.1. Apresentar relatório sobre a resistência ao trato gastrointestinal e viabilidade do microrganismo nas condições do intestino;

2.1.12.2.2. Apresentar relatório de avaliação do Potencial Probiótico compatível com a finalidade do produto.

2.1.12.2.3. Comprovação de uso seguro do microrganismo por um período igual ou superior a 3 anos.

2.1.12.3. Medicamentos constituídos por microrganismos inativados deverão demonstrar eficácia terapêutica através de dados de literatura publicados em revistas científicas, neste caso ficam isentos de cumprir os itens 2.1.12.2.1 e 2.1.12.2.2.

2.1.12.4. Estudos clínicos realizados no Brasil, em qualquer das fases, deverão ser apresentados acompanhados de declaração do estágio atual da pesquisa pelo grupo responsável, quando houver.

2.1.13. Documento 13:

a) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, do novo fabricante do produto, expedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no caso de produtos fabricados no Brasil. Na ausência do certificado, para os fabricantes instalados no país será aceito a cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC, ou ainda a cópia da conclusão do relatório de inspeção com o resultado satisfatório.

b) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, do novo fabricante do produto emitido pela Autoridade Sanitária Competente do país onde se localiza a fábrica, caso medicamento probiótico importado.

c) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, do novo fabricante do produto, emitido pela ANVISA/MS após inspeção do novo fabricante do componente ativo e/ou do medicamento probiótico realizado no exterior, caso medicamento probiótico importado.

d) Comprovante de Registro e comercialização do produto no país fabricante, conforme legislação vigente, no caso de produtos Importados.

2.1.14. Documento 14:

No caso de Registro com Locais Alternativos de Fabricação, o Titular do Registro deverá ainda apresentar para cada Local Alternativo:

- a) Cópia da Licença de Funcionamento da Empresa e/ou do Alvará Sanitário; cópia do Certificado de Autorização de Funcionamento ou de sua publicação em D.O.U. do Fabricante, no caso de produtos cuja produção será terceirizada no Brasil:
- b) Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica emitida pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que o Fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim, no caso de produtos cuja produção será terceirizada no Brasil.
- c) Cópia da Intenção de Contrato de Prestação de Serviços com Terceiros firmado entre as duas empresas, de acordo com as exigências legais, no caso de produtos cuja produção será terceirizada no Brasil. O Titular do Registro deve apresentar à ANVISA o Contrato de Terceirização, antes do lançamento do produto no mercado.
- d) Textos de bula e de embalagem externa identificando claramente o nome e endereço do Titular do Registro e do Fabricante, para cada um dos locais de fabricação, no caso de Produtos Importados.
- e) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação, de cada um dos locais de fabricação do produto, expedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no caso de produtos cuja produção será terceirizada no Brasil.

2.1.15. Documento15

Documentação de produção e controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos.

3. ALTERAÇÃO DE REGISTRO DE PRODUTO

3.1. A Alteração do Registro de Produto pode ser:

- a) Alteração do processo de fabricação do produto;
- b) Alteração do local de fabricação do produto
- c) Alteração do prazo de validade;
- d) Alteração da embalagem externa;
- e) Alteração do texto de bula;
- f) Cuidados de conservação;
- g) Mudança de excipiente;
- h) Novo acondicionamento;
- i) Restrição de uso ou receituário;
- j) Nova Apresentação Comercial (alteração do volume ou da quantidade de unidades farmacotécnicas).
- k) Nova Forma Farmacêutica

3.2. Documentos Necessários:

3.2.1. Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias).

3.2.2. Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticada e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.

3.2.3. Documento 03:

Cópia da Licença de Funcionamento da Empresa e/ou do Alvará Sanitário; cópia do Certificado de Autorização de Funcionamento da Empresa ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU).

3.2.4. Documento 04:

Certificado de Responsabilidade Técnica emitida pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que a empresa solicitante e/ou fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim.

3.2.5. Documento 05:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU) e cópia do protocolo da última revalidação de Registro do produto, (quando for o caso).

3.2.6. Documento 06:

Justificativa técnica referente à solicitação pretendida.

3.2.7. Documento 07:

a) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, expedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no caso de produtos fabricados no Brasil, conforme disposto no item 2.1.13 do Capítulo III deste Regulamento.

b) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, emitido pela Autoridade Sanitária Competente do país onde se localiza a fábrica, caso medicamento probiótico importado.

c) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, emitido pela ANVISA/MS após inspeção do fabricante do componente ativo e/ou do medicamento probiótico realizado no exterior, caso medicamento probiótico importado.

3.2.8. DOCUMENTOS COMPLEMENTARES:

Além dos documentos acima referidos e de acordo com a modificação pretendida, devem ser entregues os seguintes documentos:

3.2.8.1. Documento A

Relatório Técnico do produto, conforme o descrito nos itens 2.8.1, 2.8.3 do Capítulo III deste Regulamento, caso a alteração solicitada seja:

Alteração do processo de fabricação do produto

Alteração do local de fabricação do produto

Mudanças de excipientes

3.2.8.2. Documento B

Modelos de rótulos, bulas e embalagens, em duas vias, nos casos de:

Novo acondicionamento;

Alteração de embalagem externa;

Cuidados de conservação;

Restrição de uso ou receituário;

Alteração de prazo de validade;

Alteração no texto de bula;

Mudanças de excipientes;

Nova Apresentação Comercial;

Nova Forma Farmacêutica

3.2.8.3. Documento C

Relatório descritivo dos estudos de compatibilidade entre o Medicamento Probiótico e a embalagem primária, no caso de:

Novo acondicionamento;

3.2.8.4. Documento D

Relatório descritivo do estudo de estabilidade, nos casos de:

Novo acondicionamento;

Cuidados de conservação;

Alteração de prazo de validade.

4. TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DO REGISTRO:

4.1. Documentos Necessários:

4.1.1. Documento 01:

Formulários de Petição FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias).

4.1.2. Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.

4.1.3. Documento 03:

Cópia dos documentos legais, comprovando a alteração de razão social por fusão, cisão, sucessão ou incorporação de empresas, devidamente legalizadas.

4.1.4. Documento 04:

Cópia da Licença de Funcionamento da Empresa ou do Alvará Sanitário; cópia do Certificado de Autorização de Funcionamento ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU), da empresa cessionária.

4.1.5. Documento 05:

Certificado de Responsabilidade Técnica emitida pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que a empresa cessionária tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim.

4.1.6. Documento 06:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU), e cópia do protocolo da última revalidação de Registro do produto, (quando for o caso).

4.1.7. Documento 07:

Comunicação da empresa cedente da cessação de fabricação do produto, caso o mesmo esteja sendo industrializado e comercializado, indicando o número do último lote fabricado, quando for o caso.

4.1.8. Documento 08:

Relação do(s) produto(s) a ser(em) transferido(s), informando os números de processo, número(s) de Registro do produto(s) e das respectivas apresentações.

4.1.9. Documento 09:

Cópia dos textos de bula e embalagens primário e secundária.

4.1.10. Documento 10:

a) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, do novo fabricante do produto, expedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no caso de produtos fabricados no Brasil.

b) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, do novo fabricante do produto emitido pela Autoridade Sanitária Competente do país onde se localiza a fábrica, caso medicamento probiótico importado.

c) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, do novo fabricante do produto, emitido pela ANVISA/MS após inspeção do novo fabricante do componente ativo e/ou do medicamento probiótico realizado no exterior, caso medicamento probiótico importado.

4.1.11. Observações:

A solicitação de Transferência de Titularidade do Registro poderá ser feita em uma única etapa para a totalidade dos produtos pretendidos, ou seja, todos os produtos poderão passar ao novo titular em pedido feito de uma única vez a esta Agência.

A empresa cedente deverá, simultaneamente ao processo de Mudança de Titularidade, proceder ao cancelamento dos Registros que estão sendo transferidos.

5. REVALIDAÇÃO DE REGISTRO DO PRODUTO:

5.1. Documentos Necessários:

5.1.1. Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias)

5.1.2. Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco ou guia de vigilância sanitária (GVS) isenta.

5.1.3. Documento 03

Comprovante de Enquadramento de Porte da Empresa de acordo com a legislação vigente

5.1.4. Documento 04:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU) e cópia do protocolo da última revalidação, (quando for o caso).

5.1.5. Documento 05:

Certificado de Responsabilidade Técnica emitida pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que a empresa solicitante e/ou fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim.

5.1.6. Documento 06:

Comprovante de comercialização ou industrialização do produto (pode ser um documento comprobatório da participação em licitações públicas).

Poderá ser apresentada uma declaração referente às apresentações comerciais não comercializadas para as quais a empresa tenha interesse em manter o registro, desde que pelo menos uma apresentação daquela forma farmacêutica tenha sido comercializada.

5.1.7. Documento 07:

Código de Barra EAN para toda as apresentações comercializadas.

5.1.8. Documento 08:

- a) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, expedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no caso de produtos fabricados no Brasil.
- b) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, emitido pela Autoridade Sanitária Competente do país onde se localiza a fábrica, caso medicamento probiótico importado.
- c) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, emitido pela ANVISA/MS após inspeção do fabricante do componente ativo e/ou do medicamento probiótico realizado no exterior, caso medicamento probiótico importado.

5.1.9. Documento 09

Relatório Técnico de acordo com o Item 2.1.10 do Capítulo III deste regulamento

6. OUTRAS SOLICITAÇÕES

6.1. SUSPENSÃO TEMPORÁRIA DE FABRICAÇÃO:

6.1.1. Documentos Necessários:

6.1.1.1. Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber .

6.1.1.2. Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco ou guia de vigilância sanitária (GVS) isenta.

6.1.1.3. Documento 03

Comprovante de Enquadramento de Porte da Empresa de acordo com a legislação vigente

6.1.1.4. Documento 04:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU) e cópia do protocolo da última revalidação, (quando for o caso).

6.1.1.5. Documento 05:

Justificativa da solicitação pretendida.

6.2. CANCELAMENTO TOTAL OU PARCIAL DE REGISTRO DE PRODUTO

6.2.1. Documentos Necessários:

6.2.1.1. Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias).

6.2.1.2. Documento 02:

Justificativa para o cancelamento, indicando a validade e o número do último lote produzido, quando for o caso.

6.2.1.3. Documento 03:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU), e cópia do protocolo da última revalidação de Registro do produto, quando for o caso.

6.3. DESARQUIVAMENTO DE PROCESSOS:

6.3.1 Relação dos Documentos Necessários:

6.3.1.1. Documento 01:

Formulários de Petição FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias)

6.3.1.2. Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco ou guia de vigilância sanitária (GVS) isenta.

6.3.1.3. Documento 03

Comprovante de Enquadramento de Porte da Empresa de acordo com a legislação vigente

6.3.1.4. Documento 04:

Justificativa quanto à solicitação pretendida.

6.4. EXPEDIÇÃO DE CERTIDÕES:

6.4.1. Documentos Necessários:

6.4.1.1. Documento 01:

Formulários de Petição - FP1 e FP2, preenchidos, no que couber (em duas vias)

6.4.1.2. Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco Comprovante de Enquadramento de Porte da Empresa de acordo com a legislação vigente, exceto para Certidão para fins de exportação.

6.4.1.3. Documento 03

Comprovante de Enquadramento de Porte da Empresa de acordo com a legislação vigente

6.4.1.4. Documento 04:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - D.O.U) e cópia do protocolo da última revalidação, (quando for o caso).

6.4.1.5. Documento 05:

Justificativa quanto à solicitação pretendida.

6.5. EXPEDIÇÃO DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICAÇÃO PARA FIM EXCLUSIVO DE EXPORTAÇÃO:

6.5.1. Documentos Necessários:

6.5.1.1. Documento 01:

Formulários de Petição - FP1 e FP2, preenchidos, no que couber. (em duas vias)

6.5.1.2. Documento 02:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - D.O.U) e cópia do protocolo da última revalidação, (quando for o caso).

6.5.1.3. Documento 03:

Cópia do comprovante de Registro do produto no país de destino do produto (importadores).

6.5.1.4. Documento 04:

Apresentação da solicitação do país de destino do produto (importador).

6.6. RETIFICAÇÃO DE PUBLICAÇÃO DE REGISTRO

6.6.1. Documentos Necessários:

6.6.1.1. Documento 01:

Formulários de Petição - FP1 e FP2, preenchidos, no que couber. (em duas vias)

6.6.1.2. Documento 02:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU) e cópia do protocolo da última revalidação, (quando for o caso).

6.6.1.3. Documento 03:

Ofício Explicativo.

RESOLUÇÃO-RDC Nº 46, DE 18 DE MAIO DE 2000

Normatiza os processos de produção e controle de qualidade, a aquisição e distribuição dos medicamentos hemoderivados para uso humano.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11 inciso IV, do Regulamento da ANVS aprovado pelo Decreto 3.029, de 16 de abril de 1999, em reunião realizada em 10 de maio de 2000,

considerando o desenvolvimento científico e tecnológico na área de produção e controle de produtos de origem plasmática;

considerando a importância de compatibilizar a legislação nacional com os instrumentos harmonizados no âmbito do Mercosul, Res. GMC nº 33/99;

considerando a necessidade de regulamentar os processos de Produção e Controle de Qualidade dos Produtos Hemoderivados de Uso Humano,

adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico para a Produção e Controle de Qualidade de Hemoderivados de Uso Humano, que consta como Anexo.

Art. 2º As empresas detentoras de Registro de Produto Hemoderivado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde são responsáveis pela execução dos procedimentos de Controle de Qualidade para liberação dos seus lotes, previstos no Anexo I da presente Resolução.

Parágrafo único. A execução das análises de controle de qualidade no território nacional, sempre que exigidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, obedecerá ao disposto no inciso XXXI, Art. 3º do Decreto 79094/77 (Análise Fiscal).

Art. 3º O detentor do registro do produto importado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde deve apresentar à Agência Nacional de Vigilância Sanitária, quando da solicitação de importação, para cada lote de produto acabado importado, os seguintes documentos: a) declaração da origem do plasma utilizado; b) certificado da liberação da sorologia deste plasma; c) certificado de análise do controle da qualidade.

§ 1º Os documentos de que trata o caput deste artigo, deverão ser emitidos pelo fabricante.

§ 2º As licenças de importação (L.I.) dos hemoderivados de uso humano serão previamente autorizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, com base na avaliação da documentação apresentada, conforme legislação específica vigente.

Art. 4º O desembarque de hemoderivados de uso humano importados, devidamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, será efetuado nos Portos e Aeroportos relacionados no Anexo II da presente Resolução, não sendo permitida a entrada dos referidos produtos nos demais portos, aeroportos e outras vias de acesso ao País.

Art. 5º No ato do desembarço aduaneiro pela autoridade sanitária local, nos portos e aeroportos relacionados no Anexo II da presente Resolução, todos os lotes serão submetidos à análise de controle de qualidade quanto a atividade específica, ensaios químicos, sorológicos e documental. Para tanto a Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras deve coletar, 10 (dez) frascos por lote do produto, e enviá-los ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS e/ou laboratórios pertencentes à Rede Nacional de Laboratórios Oficiais.

§ 1º Os lotes de hemoderivados importados somente poderão ser liberados para uso no Brasil após verificação da conformidade da documentação apresentada e do(s) laudo(s) analítico(s) Satisfatório(s) emitido(s) pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS e/ou laboratórios pertencentes à Rede Nacional de Laboratórios Oficiais.

§ 2º Os medicamentos hemoderivados de uso humano estão sujeitos a inspeção física pela autoridade sanitária, de acordo com as Normas Técnicas específicas, antes do desembarço aduaneiro.

Art. 6º O detentor do registro do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde deve apresentar à Agência Nacional de Vigilância Sanitária, quando da finalização de cada lote do produto acabado nacional, os seguintes documentos: a) declaração da origem do plasma utilizado; b) certificado da liberação da sorologia deste plasma; c) certificado de análise de controle da qualidade.

§ 1º Os documentos de que trata o caput deste artigo deverão ser emitidos pelo fabricante.

§ 2º Cada lote do produto acabado nacional será submetido à análise da documentação apresentada e análise de Controle de Qualidade quanto a atividade específica e características físico-químicas, devendo as Vigilâncias Sanitárias dos Estados, da sede da planta produtora, coletar 10 (dez) frascos por lote do produto e enviá-los ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS e/ou laboratórios pertencentes à Rede Nacional de Laboratórios Oficiais.

§ 3º Os lotes de hemoderivados nacionais somente poderão ser liberados para uso no Brasil após verificação da conformidade da documentação apresentada e do laudo analítico Satisfatório emitido pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS e/ou laboratórios pertencentes à Rede Nacional de Laboratórios Oficiais.

Art. 7º É de responsabilidade do detentor do registro do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, importar produtos com prazo de validade não inferior a 50% de sua vida útil.

Parágrafo único. O transporte e a estocagem de produtos hemoderivados devem observar as condições estabelecidas do Anexo I da presente Resolução sendo de responsabilidade da Instituição que desempenha tal atividade.

Art. 8º O descumprimento das Normas estabelecidas nesta Resolução constitui infração sanitária, sujeitando o infrator às penalidades previstas na Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977.

Art. 9º Esta Resolução de Diretoria Colegiada, entra em vigor na data de sua publicação, ficando revogada a Portaria Conjunta nº 2 SVS/MS SPS/MS, de 30 de outubro de 1998.

GONZALO VECINA NETO

Anexo I

Regulamento Técnico para a Produção e Controle de Qualidade de Hemoderivados de Origem Plasmática.

A. ASPECTOS GERAIS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE HEMODERIVADOS

A.1. DEFINIÇÕES

A. 1.1. DENOMINAÇÕES

A.1.1.1. Albumina Humana

A.1.1.2. Imunoglobulina Humana Normal

A.1.1.3. Imunoglobulina Humana Específica

A.1.1.4. Concentrado de Fator VIII

A.1.1.5. Concentrado de Fator IX

A.1.1.6. Complexo Protrombínico

A.1.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

Os Hemoderivados são Produtos Farmacêuticos obtidos a partir do plasma humano, submetidos a processos de industrialização e normatização que lhes conferem qualidade estabilidade, atividade e especificidade.

A.2. TERMINOLOGIA

A.2.1. UNIDADE

Volume de sangue total ou de um de seus componentes, obtido de coleta única, de um só doador, em sistema fechado, aprotrombínico e estéril, em recipiente único, contendo solução anticoagulante e preservadora.

A.2.2. UNIDADE DE SANGUE TOTAL

Sangue coletado do sistema venoso de um só doador, em uma única doação, em sistema fechado, aprotrombínico e estéril, em recipiente único, contendo solução anticoagulante e preservadora e que não foi submetido a nenhum processo de separação física de seus componentes.

A.2.3. HEMOCOMPONENTE (COMPONENTE)

Parte de uma unidade de sangue total, separada da mesma por processos físicos.

A.2.4. PROCESSAMENTO DO SANGUE

Conjunto de procedimentos físicos utilizados para a obtenção de hemocomponentes a partir de unidades de sangue total ou de outro hemocomponente.

A.2.5. PLASMA

Porção líquida remanescente após separação física dos elementos celulares do sangue total, através de processos de sedimentação, centrifugação ou obtida por plasmaferese.

A.2.6. PLASMA FRESCO

Plasma obtido de uma unidade de sangue total, em sistema fechado, utilizado ou processado dentro do prazo máximo de 8 horas após a coleta do sangue.

A.2.7. PLASMA FRESCO CONGELADO (PFC)

Plasma fresco cujo processo de congelamento se completou em um prazo máximo de 8 horas após a coleta, devendo ser estocado a temperatura não superior a 20°C negativos.

A.2.8. PLASMA CONGELADO

Plasma obtido de uma unidade de sangue total, separado em sistema fechado, cujo processo de congelamento se completou em mais de 8 horas após a coleta, devendo ser estocado a temperatura não superior a 20°C negativos.

A.2.9. PLASMA REMANESCENTE

Plasma obtido a partir de plasma fresco, plasma fresco congelado ou plasma congelado após a retirada do(s) componente(s), devendo ser recongelado e estocado em temperatura não superior a 20°C negativos.

A.2.10. PLASMA RECUPERADO

Plasma que não preenche os requisitos de plasma fresco, plasma fresco congelado, plasma congelado ou plasma remanescente e que se destina exclusivamente à produção de hemoderivados, devendo ser estocado a temperatura não superior a 20°C negativos.

A.2.11. PLASMAFERESE

Procedimento de obtenção de plasma a partir da coleta de sangue total, onde os elementos celulares são removidos e devolvidos ao doador durante a doação.

A.2.12. UNIDADE DE PLASMAFERESE

Volume de plasma obtido em processo único de plasmaferese de um só doador, em sistema fechado, apirogênico, estéril e em recipiente único.

A.2.13. PLASMA HUMANO PARA FRACIONAMENTO

Plasma destinado exclusivamente à produção de hemoderivados.

A.2.14. CRIOPRECIPITADO

Preparado bruto contendo Fator VIII, obtido de unidades de plasma provenientes de unidades de sangue total e/ou de unidades de plasmaferese, através de processo envolvendo congelamento, descongelamento e centrifugação a frio.

A.2.15. MATÉRIA-PRIMA

Toda substância de qualidade definida, utilizada na produção de hemoderivados, excluindo-se os materiais de envase.

A.2.16. FRACIONAMENTO DO PLASMA

Conjunto de procedimentos físicos e/ou químicos utilizados na obtenção de produtos hemoderivados a partir de plasma.

A.2.17. MISTURA INICIAL (POOL DE PLASMA)

Volume resultante da mistura de número variável de unidades de plasma ou unidades de plasmaferese utilizado como matéria prima no processo de obtenção de hemoderivados.

A.2.18. PRODUTO CONCENTRADO A GRANEL ("BULK" CONCENTRADO)

Material concentrado e purificado obtido por processamento da mistura inicial.

A.2.19. PRODUTO A GRANEL ("BULK" FINAL)

Solução estéril e apirogênica, obtida a partir do produto concentrado a granel, acondicionada em recipiente único e devidamente identificada.

A.2.20. PRODUTO ENVASADO

Produto estéril e apirogênico envasado em um único ciclo de enchimento asséptico, em frascos definitivos e hermeticamente fechados .

A.2.21. INATIVAÇÃO / ELIMINAÇÃO VIRAL

Processo validado, autorizado pela Autoridade Sanitária competente, ao qual devem ser submetidos os hemoderivados e que tem por objetivo eliminar ou inativar vírus infecciosos conhecidos.

A.2.22. LOTE

Conjunto de frascos definitivos, fechados hermeticamente, que contém um produto homogêneo quanto à sua composição e risco de contaminação durante os processos de inativação viral e enchimento asséptico e, se necessário, liofilização.

A.2.23. PRODUTO ACABADO

Produtos farmacêuticos que tenham passado por todas as fases de produção e acondicionamento. Depois de ser liberado, o produto acabado constitui em medicamento pronto para uso. O Produto Acabado deve ser produzido e identificado, de acordo com os critérios e limites estabelecidos por este Regulamento Técnico.

A.2.24. CERTIFICAÇÃO DAS UNIDADES HEMOTERÁPICAS FORNECEDORAS DE MATÉRIA PRIMA (plasma e/ou crioprecipitado)

Atividade realizada pelo produtor de hemoderivados na(s) unidade(s) hemoterápica(s) fornecedora(s) de matéria prima e que tem por objetivo certificar que o fornecedor cumpre com as normas de seleção de doadores, coleta, controle sorológico, processamento, estocagem e transporte e, que possui um sistema de identificação e registro que permita o rastreamento da matéria prima e dos processos de obtenção e controle da mesma.

A.2.25. VALIDAÇÃO

Ato documentado que demonstra que qualquer processo ou procedimento relacionado a produção e controle permite alcançar os resultados esperados.

A.3. NORMAS GERAIS DE PRODUÇÃO E CONTROLE

A.3.1. Generalidades

A.3.1.1. A matéria prima para a obtenção de hemoderivados de origem plasmática pode ser plasma fresco, plasma fresco congelado, plasma congelado, plasma recuperado, plasma remanescente ou crioprecipitado devendo cada unidade ser identificada de maneira a permitir relacioná-la corretamente ao doador e a respectiva doação.

A.3.1.2. A matéria-prima para a obtenção de hemoderivados, deve ser obtida e fornecida por instituição hemoterápica devidamente autorizada pela Autoridade Sanitária competente.

A.3.1.3. As unidades de plasma utilizadas para produção de hemoderivados devem ser provenientes de unidades de sangue total e/ou de plasmaférese obtidas de doadores sãos que tenham sido submetidos a rigorosos exames médicos e cuja história clínica tenha sido estudada minuciosamente.

A.3.1.4. Cada unidade de plasma utilizada para produção de hemoderivados, deve ser submetida individualmente pelo menos aos controles sorológicos obrigatórios estabelecidos na Monografia de "Plasma Humano para Fracionamento" segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

A.3.1.5. A planta produtora de hemoderivados, deve efetuar o controle sorológico de cada unidade de plasma, de plasmaférese e de crioprecipitado a ser utilizada na produção de hemoderivados, ou certificar os procedimentos operacionais da(s) instituição(ões) hemoterápica(s) fornecedora(s) da matéria-prima. Esta certificação deverá realizar-se, no mínimo, uma vez a cada 12 (doze) meses.

A.3.1.6. Todas as matérias-primas utilizadas nos processos de produção de hemoderivados devem ser submetidas a controle de qualidade e aprovadas de acordo com o estabelecido nas Boas Práticas de Fabricação e Controle vigentes no País. Os ensaios realizados devem cumprir com os requisitos estabelecidos nas monografias descritas na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) ou Européia, última edição.

A.3.1.7. O produtor de hemoderivados é responsável pela qualidade de todas as matérias- primas utilizadas para obtenção de seus produtos.

A.3.1.8. Os procedimentos físico-químicos de purificação de proteínas para obtenção de hemoderivados, devem resultar em preparações protéicas eficazes e seguras para uso endovenoso ou intramuscular.

A.3.1.9. Todos os procedimentos utilizados para a produção e controle de hemoderivados devem ser validados regularmente de acordo com as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos o estabelecido nas Boas Práticas de Fabricação e Controle vigentes no País.

A.3.1.10. A garantia de eficácia e segurança do produto não pode ser assumida "a priori" quando novos processos de produção são introduzidos a menos que, os mesmos sejam validados, e que se demonstrem que o produto obtido por tais processos, está de acordo com os critérios e limites estabelecidos por este Regulamento Técnico.

A.3.1.11. Equipamentos, procedimentos e todos os materiais que podem introduzir componentes alérgicos no produto final, não devem ser utilizados.

A.3.1.12. Todos os frascos-ampola e rolhas utilizados no envase primário de hemoderivados, devem cumprir com os requisitos para envases de produtos injetáveis, relativa as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos.

A.3.1.13. Todos os materiais que tenham estado em contato com hemocomponentes e/ou hemoderivados, devem ser descontaminados por métodos de comprovada ação bactericida, fungicida e viricida antes de serem reutilizados.

A.3.1.14. Os resíduos de produção, sólidos e líquidos, devem ser tratados de acordo com os requisitos estabelecidos pela autoridade competente do país produtor.

A.3.2. PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO (POPs) DE PRODUÇÃO E CONTROLE

Todas as atividades desenvolvidas em uma planta produtora de hemoderivados, devem cumprir rigorosamente os Procedimentos Operacionais Padrão de Produção e Controle. Tais procedimentos devem ser revisados e atualizados periodicamente e aprovados pelo Diretor Técnico da planta produtora.

A.3.3. REGISTROS

A.3.3.1. A planta produtora de hemoderivados deve manter, para cada lote produzido, registros :

A.3.3.1.1. Da matéria prima utilizada incluindo-se a relação das unidades de plasma e de plasmaferese e dos resultados dos controles sorológicos realizados,

A.3.3.1.2. Dos procedimentos de produção e controle,

A.3.3.1.3. Dos resultados obtidos,

A.3.3.1.4. De sua distribuição.

A.3.3.2. Estes registros, devem estar disponíveis na Unidade de Controle de Qualidade do produtor, por no mínimo um ano após expirados os prazos de validade dos respectivos lotes de hemoderivados.

A.3.3.3. Devem também, ser mantidos registros de uso, calibração, limpeza e manutenção de todos os equipamentos utilizados no processo.

A.3.4. CONSERVANTES E ESTABILIZANTES

A.3.4.1. Conservantes não devem ser adicionados aos hemoderivados de uso endovenoso.

A.3.4.2. Antibióticos não devem ser utilizados como conservantes, nem com nenhum outro propósito no processamento do plasma ou no produto final.

A.3.4.3. Estabilizantes aprovados por este Regulamento, podem ser utilizados afim de prevenir a desnaturação protéica dos hemoderivados.

A.3.5. CONTAMINAÇÃO POR MICROORGANISMOS

Todas as etapas do processo de produção devem realizar-se de modo a evitar a contaminação por qualquer microorganismo. O controle da contaminação durante o processo de preparação deve ser conduzido de maneira a detectar e identificar microorganismos eventualmente contaminantes.

A.3.6. INSTALAÇÕES

A.3.6.1. As instalações destinadas ao fracionamento do plasma devem ter desenho e localização que facilitem a execução das operações inerentes ao trabalho que é desenvolvido na área. Os procedimentos de limpeza e manutenção, devem estar de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF) para Produtos Farmacêuticos, vigentes no País.

A.3.6.2. As diferentes operações: estocagem de matéria-prima, fracionamento, inativação viral, enchimento asséptico, liofilização, controle da qualidade, embalagem, rotulagem e estocagem do produto acabado, devem ser efetuadas em áreas separadas.

A.3.6.3. O plasma deve ser armazenado a uma temperatura não superior a 20°C negativos, em instalações que são utilizadas exclusivamente para este fim.

A.3.6.4. O fracionamento do plasma deve realizar-se de maneira a minimizar o risco de contaminação microbiológica assim como a desnaturação protéica, utilizando-se sistemas fechados ou protegidos.

A.3.6.5. No caso de não haver sistema fechado, a área de fracionamento deve ser no mínimo, classe 100.000.

A.3.6.6. A área de fracionamento deve ser distinta daquelas onde ocorra processamento de proteínas de origem não humana, manipulação de material microbiológico ou de animais.

A.3.6.7. O enchimento asséptico deve ser realizado sob fluxo laminar classe 100, localizado em área classe 10.000 no mínimo.

A.3.6.8. A área onde se realiza a mistura inicial deve ser no mínimo, classe 100.000

A.3.7. EQUIPAMENTOS

A.3.7.1. Os equipamentos utilizados na coleta, processamento, estocagem e distribuição de matérias-primas, produtos intermediários ou produto acabado, devem cumprir as Boas Práticas de Fabricação (BPF) para Produtos Farmacêuticos, vigentes no País.

A.3.7.2. Os equipamentos utilizados em todas as operações de produção e de controle de hemoderivados devem ser submetidos a manutenção e calibração periódicas, de acordo com os manuais dos fabricantes.

A.3.7.3. Todas as superfícies que entram em contato com o plasma e suas frações ou com solventes, não devem interagir com os mesmos. Superfícies metálicas devem ser resistentes a abrasivos e corrosivos.

A.3.7.4. Os equipamentos devem ser facilmente lavados, sanitizados e/ou esterilizados.

A.3.7.5. Todos os agentes químicos utilizados como sanitizantes, devem ser completamente eliminados, antes que o equipamento seja novamente utilizado.

A.3.8. INSUMOS

A.3.8.1. ÁGUA PARA INJETÁVEIS

A água utilizada no processo, na formulação do produto a granel, na lavagem final dos equipamentos e de todos os recipientes, deve ser de qualidade injetável, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) ou Européia, última edição.

A.3.8.2. VAPOR PURO

O vapor para limpeza e desinfecção dos equipamentos e recipientes deve ser obtido a partir de água de qualidade injetável.

A.3.9. PESSOAL

A.3.9.1. Uma planta produtora de hemoderivados, deve ter um Diretor Técnico/ Farmacêutico Responsável / Regente, Profissional Farmacêutico, responsável perante a Autoridade Sanitária pelo cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), das Boas Práticas de Laboratório (BPL), das Normas de Biossegurança, e pela implementação de um Programa de Garantia da Qualidade.

A.3.9.2. O pessoal envolvido no Controle de Qualidade deve ser independente da produção e seu responsável deve ser diretamente subordinado ao diretor técnico.

A.3.9.3. As pessoas que trabalham em uma planta de produção de hemoderivados, devem ser adequadamente treinadas em suas funções, tanto no aspecto técnico, quanto nas Boas Práticas de Fabricação (BPF), Boas Práticas de Laboratório (BPL), nos Procedimentos de Biossegurança e na Garantia da Qualidade.

A.3.9.4. As pessoas que manipulam sangue, seus componentes e derivados ou trabalham em áreas onde estes materiais são processados, devem utilizar equipamento de proteção individual.

A.3.9.5. Todo o pessoal, previamente a sua contratação, deve ser submetido a exames clínicos e laboratoriais. Esses exames devem ser repetidos anualmente.

A.3.9.6. O pessoal deverá informar sobre qualquer tipo de transtorno (por exemplo: diarreia, tosse, resfriado, pele ou cabelo infectados, feridas, febre de origem obscura) que podem provocar a disseminação de microorganismos no ambiente de trabalho.

A.3.9.7. Os portadores de doenças infecto-contagiosas, a critério médico, devem ser temporária ou definitivamente afastados das áreas de produção.

A.3.9.8. As pessoas que trabalham diretamente com sangue, seus componentes e derivados, devem estar imunizadas contra Hepatite B e outras enfermidades transmitidas pelo sangue.

B. ALBUMINA HUMANA

B.1. DENOMINAÇÃO

Albumina Humana

B.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

Albumina Humana é uma solução protéica, estéril, e apirogênica, obtida por fracionamento de plasma e que corresponde eletroforéticamente à fração Albumina do plasma humano.

B.3. MATÉRIA-PRIMA

B.3.1. GENERALIDADES

B.3.1.1. A matéria-prima para a obtenção de Albumina Humana pode ser plasma fresco, plasma fresco congelado, plasma congelado, plasma recuperado, plasma remanescente ou unidade de plasmáfereze, devendo cada unidade ser identificada de maneira a permitir relacioná-la corretamente ao doador à respectiva data de doação.

B.3.1.2. A matéria-prima não deve ser manipulada além do estritamente necessário. A exposição a temperaturas superiores a 20°C negativos e repetidos descongelamentos devem ser evitados, pois podem desnaturar as proteínas e/ou dar origem a substâncias vasoativas.

B.3.2. CONTROLE DA MATÉRIA-PRIMA

B.3.2.1. O Plasma Humano para Fracionamento utilizado como matéria-prima para a produção de Albumina deve ser proveniente de unidades de sangue total e/ou de plasmaférese que tenham sido submetidas, individualmente aos controlos sorológicos obrigatórios estabelecidos na Monografia para Plasma Humano para Fracionamento, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controlos sorológicos realizados.

B.3.2.2. Quando se tratar de produtos importados extra zona, as unidades de plasma e de plasmaférese utilizados como matéria-prima para a produção de Albumina devem ser provenientes de unidades de sangue total e/ou de plasmaférese que tenham sido submetidas, individualmente aos controlos sorológicos obrigatórios no país origem, sendo obrigatória a realização de testes para HIV 1 e 2, Hepatite B e Hepatite C. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controlos sorológicos realizados.

B.3.2.3 A Autoridade Sanitária competente do país receptor deve analisar o perfil epidemiológico das patologias transmissíveis pelo sangue existentes no país de origem da matéria-prima, podendo exigir a realização de outros testes em cada unidade de plasma a processar.

B.3.2.4. A planta produtora de Albumina, deve efetuar o controle sorológico de cada unidade de plasma ou de plasmaférese, a ser utilizada na produção de hemoderivados, ou certificar os procedimentos operacionais da(s) instituição(ões) hemoterápica(s) fornecedora(s) da matéria-prima. Esta certificação deverá realizar-se, no mínimo, uma vez a cada 12 (doze) meses.

B.3.2.5. O produtor de Albumina é responsável pela qualidade do plasma e de todas as matérias-primas utilizadas para obtenção de seus produtos.

B.4. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE FABRICAÇÃO

B.4.1. CONTROLE DA MISTURA INICIAL

B.4.1.1. Determinação Potenciométrica do pH,

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

B.4.1.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto, ou Bradford.

B.4.1.3. Provas Sorológicas

Durante a fabricação de hemoderivados o primeiro pool homogêneo de plasma, deve ser submetido aos ensaios para antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg), anticorpos contra vírus da Hepatite C (anti-HCV) e anticorpos contra vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 e 2 (anti-HIV 1 e 2). Estas determinações devem utilizar métodos de sensibilidade e especificidade adequados, e a mistura inicial deverá ser não reagente para estes marcadores.

B.4.2. CONTROLE DE PRODUTO CONCENTRADO A GRANEL

B.4.2.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

B.4.2.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

B.4.2.3. Determinação de Pureza por Eletroforese

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida à Análise Eletroforética, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

B.4.2.4. Determinação de Sódio e Potássio

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida a Determinação da Concentração de Sódio e de Potássio, por fotometria de chama, fotometria de absorção atômica, espectrometria de emissão atômica ou potenciometria com eletrodos específicos.

B.4.3. PRODUTO A GRANEL

B.4.3.1. Preparação

O produto a granel é obtido por diluição do produto concentrado a granel com Água para Injetáveis seguida de ajustes dos parâmetros físico-químicos e de filtração esterilizante.

B.4.3.2. Estabilizantes

Pode-se utilizar octanoato de sódio (caprilato de sódio) e/ou acetiltryptofanato de sódio, como estabilizantes para prevenir a desnaturação da Albumina.

B.4.3.3. CONTROLE DO PRODUTO A GRANEL

B.4.3.3.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,7 e 7,3.

B.4.3.3.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

B.4.3.3.3. Determinação da Pureza Eletroforética

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida a Determinação de Pureza por Eletroforese de zona, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Na análise do eletroforetograma a banda com mobilidade correspondente à fração Albumina deve corresponder pelo menos a 95% do total de proteínas presentes na amostra

B.4.3.3.4. Determinação de Sódio

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida a Determinação da Concentração de Sódio, por fotometria de chama, fotometria de

absorção atômica, espectrometria de emissão atômica (589nm) ou potenciometria com eletrodos específicos. A concentração de sódio não deve ser superior a 160 mmol/l, não menor que 95% nem maior que 105% do declarado no rótulo.

B.4.3.3.5. Determinação de Potássio

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida a Determinação da Concentração de Potássio, por fotometria de chama, fotometria de absorção atômica, espectrometria de emissão atômica (766nm) ou potenciometria com eletrodos específicos. A concentração de potássio deve ser menor que 0,05 mmol/g de proteína.

B.4.3.3.6. Determinação de Alumínio Residual

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Determinação de Alumínio Residual, por espectrofotometria de absorção atômica, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O teor de alumínio não deve ser superior a 200mg/l, se a Albumina está indicada para pacientes em diálise ou para recém-nascidos prematuros.

B.4.3.3.7. Teste de Esterilidade

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste Esterilidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

B.4.3.3.8. Teste de Pirogênio

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa em coelhos de pelo menos 1,5 Kg. Para a Albumina com concentração entre 15% e 25% inocula-se 3 ml de amostra/ kg de peso e para a Albumina com concentração entre 3,5% e 5,0% inocula-se 10 ml de amostra/kg de peso. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

B.4.4. PRODUTO ENVASADO

B.4.4.1. Termoinativação Viral

B.4.4.1.1. O produto envasado deve ser aquecido a uma temperatura entre 59,5°C e 60,5°C, durante no mínimo 10 horas em banho-maria ou estufa.

B.4.4.1.2. Este tratamento deve iniciar-se, no máximo, 24 horas após o envase.

B.4.4.1.3. Deve-se assegurar uma distribuição uniforme de calor em todos os frascos, no banho-maria ou na estufa.

B.4.4.1.4. A temperatura do equipamento utilizado durante a termoinativação viral deve ser registrada automaticamente e de forma contínua.

B.4.4.2. Incubação

Imediatamente após a termoinativação viral, todos os recipientes contendo o produto envasado devem ser incubados entre 20°C e 25°C, durante, no mínimo, 4 semanas ou entre 30°C e 32°C durante no mínimo 14 dias. Ao final da incubação, todos os frascos do lote devem ser inspecionados visualmente, contra fundos claro e escuro ou com revisor automático, quanto à cor,

turbidez ou presença de partículas. Os frascos que apresentarem qualquer alteração devem ser rejeitados.

B.4.4.3. CONTROLE DO PRODUTO ACABADO

B.4.4.3.1. Inspeção visual

Uma amostragem do Produto Acabado deve ser submetida à Inspeção Visual contra fundos claro e escuro. A solução de Albumina deve apresentar coloração incolor, amarelo, ou castanho esverdeado, deve estar límpida, ligeiramente viscosa e isenta de partículas.

B.4.4.3.2. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do Produto Acabado, deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,7 e 7,3.

B.4.4.3.3. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A concentração protéica não deve ser menor que 95%, nem maior que 105% da declarada no rótulo.

B.4.4.3.4. Determinação da Pureza por Eletroforese

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação da Pureza por eletroforese de zona, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Na análise do eletroforetograma a banda com mobilidade correspondente à fração Albumina deve corresponder a pelo menos 95% do total de proteínas presentes na amostra

B.4.4.3.5. Determinação de Polímeros e agregados

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a cromatografia de gel filtração, com detecção em 280 nm, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A área do pico correspondente aos polímeros e agregados está localizada na parte do cromatograma que representa o volume vazio. A área deste pico dividida por 2 não deve ser maior que 5% da área total do cromatograma.

B.4.4.3.6. Determinação de Sódio

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação da Concentração de Sódio, por fotometria de chama, fotometria de absorção atômica, espectrometria de emissão atômica (589nm) ou potenciometria com eletrodos específicos. A concentração de sódio não deve ser maior que 160 mmol/l, e não deve ser menor que 95% nem maior que 105% do declarado no rótulo.

B.4.4.3.7. Determinação de Potássio

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação da Concentração de Potássio, por fotometria de chama, fotometria de absorção atômica, espectrometria de emissão atômica (766nm) ou potenciometria com eletrodos específicos. A concentração de potássio deve ser menor que 0,05 mmol/g de proteína.

B.4.4.3.8. Determinação de Alumínio Residual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Alumínio Residual, por espectrofotometria de absorção atômica, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O teor de alumínio não deve ser maior que 200 mg/l, se a Albumina for indicada para pacientes em diálise ou para recém-nascidos prematuros.

B.4.4.3.9. Determinação de Ativador de Pré-Caliceína

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Ativador de Pré-Caliceína (PKA), segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A atividade de PKA não deve ser maior que 35 U.I./ml.

B.4.4.3.10. Determinação de Grupo Heme

Uma amostra do Produto Acabado diluída em solução fisiológica a uma concentração protéica de 10 g/l deve ser submetida à Determinação de Grupo Heme, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra deve apresentar absorvância menor ou igual a 0,15 determinada em comprimento de onda de 403 nm, em célula de 1 cm de caminho ótico.

B.4.4.3.11. Prova de Identidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser testada quanto a sua origem, frente a antisoros específicos e funcionantes de pelo menos quatro espécies diferentes (anti-humano, anti-bovino, anti-equino, anti-caprino e anti-porcino), por imunodifusão ou por imunoeletroforese, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra deve apresentar reatividade somente frente ao soro anti-humano. Os antisoros das demais espécies devem apresentar reatividade exclusivamente frente a seus antígenos específicos.

B.4.4.3.12. Teste de Esterilidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Esterilidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

B.4.4.3.13. Teste de Pirogênio

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa em coelhos de pelo menos 1,5 Kg. Para a Albumina com concentração entre 15% e 25% inocula-se 3 ml de amostra/kg de peso e, para a Albumina com concentração entre 3,5% e 5,0% inocula-se 10 ml de amostra/kg de peso. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

B.4.4.3.14. Teste de Inocuidade (Toxicidade Inespecífica)

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Teste de Inocuidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

B.4.4.3.15. Prova de Estabilidade Térmica

Uma amostra do Produto Acabado não deve apresentar modificação, após incubação a 57°C durante 50 horas, quando comparada, por inspeção visual, contra fundos claro e escuro a uma amostra do mesmo lote que não foi submetida a este tratamento.

B.5. ESTOCAGEM E PRAZO DE VALIDADE

O Produto Acabado estocado temperatura não superior a 25°C, tem prazo de validade máximo de 3 anos e, quando estocado a temperatura entre 4°C a 8° C tem prazo de validade máximo de 5 anos.

B.6. ROTULAGEM

B.6.1. Rótulo do Frasco-Ampola (Envase Primário)

O rótulo do frasco-ampola do Produto Acabado deve apresentar, além dos requisitos exigidos para medicamentos, vigente no País, as seguintes informações:

B.6.1.1. a legenda: "Não utilizar se a solução estiver turva ou apresentar depósito";

B.6.1.2. a legenda: "Após a violação do frasco-ampola, o produto deve ser utilizado imediatamente";

B.6.1.3. a legenda: " Nome e concentração do(s) estabilizante(s) agregado(s)."

B.6.1.4. as concentrações de Sódio e de Potássio;

B.6.1.5. a preparação é adequada para ser aplicada em pacientes em diálise ou em recém nascidos prematuros, (quando aplicável)

B.6.2. Rótulo do Cartucho

O rótulo do cartucho do Produto Acabado deve apresentar as informações exigidas pela legislação vigente no País.

B.6.3. Bula

A bula do Produto Acabado deve apresentar as mesmas informações exigidas para medicamentos, vigentes no País

B.7. REGISTROS

B.7.1. A planta produtora de hemoderivados deve manter, para cada lote produzido, registros :

B.7.1.1. Da matéria prima utilizada, incluindo a relação das unidades de plasma e de plasmaférese, e dos resultados dos controles sorológicos realizados.

B.7.1.2. Dos procedimentos de produção e controle de cada lote.

B.7.1.3. Dos resultados obtidos.

B.7.1.4. De sua distribuição.

B.7.2. Esses registros, devem estar disponíveis na unidade de Controle de Qualidade do produtor, no mínimo 1 ano após expirados os prazos de validade dos respectivos lotes.

B.8. MEMÓRIA (ARQUIVO DE AMOSTRA)

B.8.1. O arquivo de amostras tem como objetivo possibilitar a verificação, a qualquer momento, das características do produto. O produtor deve reter, no mínimo 6 meses após a data do

vencimento de cada lote de produto acabado uma amostra significativa do mesmo, assim como uma amostra da mistura inicial que lhe deu origem.

B.8.2. A amostra da Mistura Inicial deve ser mantida a temperatura não superior a 20°C negativos.

B.8.3. As amostras do Produto Acabado devem ser mantidas nas condições estabelecidas pelo produtor.

B.9. LIBERAÇÃO E EXPEDIÇÃO DO PRODUTO ACABADO

A liberação e expedição de cada lote de Albumina Humana deve realizar-se de acordo com o estabelecido nas Boas Práticas de Fabricação e Controle vigentes no País.

B.10. TRANSPORTE

Os lotes de Albumina Humana devem ser transportados nas condições indicadas no item B.5.

C. IMUNOGLOBULINAS

C. 1. DENOMINAÇÕES

C. 1.1. Imunoglobulina Humana Normal de uso Intramuscular

C.1.2. Imunoglobulina Humana Normal de uso Endovenoso

C. 1.3. Imunoglobulina Humana Específica.

C. 2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

C. 2.1. Imunoglobulina Humana Normal é uma solução ou liofilizado estéril e apirogênico de gamaglobulinas contendo diversos anticorpos, principalmente da classe de imunoglobulina G (IgG), presentes no sangue de indivíduos normais.

C. 2.2. Imunoglobulina Humana Específica.é uma solução ou liofilizado estéril e apirogênico de gamaglobulinas que contém alta concentração de anticorpos específicos, derivados do sangue humano provenientes de indivíduos que foram previamente imunizados ou hiperimunizados.

C. 3. MATÉRIA-PRIMA

C. 3.1. GENERALIDADES

C. 3.1.1. A matéria-prima para a obtenção de Imunoglobulinas Humanas pode ser plasma fresco, plasma fresco congelado, plasma congelado, plasma recuperado, plasma remanescente, ou unidade de plasmáfêrese, devendo cada unidade ser identificada de maneira a permitir relacioná-la corretamente ao doador e à respectiva doação.

C. 3.1.2. As Imunoglobulinas Humanas Normais devem ser preparadas a partir de misturas de plasma provenientes de no mínimo, 1000 doadores.

C. 3.1.3. A matéria-prima não deve ser manipulada além do estritamente necessário. A exposição a temperaturas superiores a 20°C negativos e repetidos descongelamentos devem ser evitados, pois podem desnaturar as proteínas e/ou dar origem a substâncias vasoativas.

C. 3.2. CONTROLE DA MATÉRIA-PRIMA

C.3.2.1. O Plasma Humano para Fracionamento utilizado como matéria-prima para a produção de Imunoglobulinas deve ser proveniente de unidades de sangue total e/ou de plasmaférese que tenham sido submetidas individualmente, aos controles sorológicos obrigatórios estabelecidos na Monografia de Plasma Humano para Fracionamento, da Farmacopéia Européia, última edição. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

C. 3.2.2. Quando se tratar de produtos importados extra zona as unidades de plasma, e/ou de plasmaférese, utilizados como matéria-prima para a produção de Imunoglobulinas, devem ser provenientes de unidades de sangue total e/ou de plasmaférese que tenham sido submetidas, individualmente aos controles sorológicos obrigatórios no país origem, sendo obrigatória a realização de testes para HIV 1 e 2, Hepatite B e Hepatite C. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

C. 3.2.3. A Autoridade Sanitária competente do país importador deve analisar o perfil epidemiológico das patologias transmissíveis pelo sangue existentes no país de origem da matéria-prima, podendo exigir a realização de outros testes em cada unidade de plasma a processar.

C. 3.2.4. A planta produtora de Imunoglobulinas deve efetuar o controle sorológico de cada unidade de plasma e/ou de plasmaférese a ser utilizada na produção ou certificar os procedimentos operacionais da(s) instituição(ões) hemoterápica(s) fornecedora(s) da matéria-prima. Esta certificação deverá realizar-se, no mínimo, uma vez a cada 12 (doze) meses.

C. 3.2.5. O produtor de Imunoglobulinas é responsável pela qualidade do plasma e de todas as matérias primas utilizadas para obtenção de seus produtos.

C. 4. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE FABRICAÇÃO

C.4.1. GENERALIDADES

C.4.1.1. A Imunoglobulina Humana Normal de uso intramuscular deve ser preparada por um método que demonstre que o produto obtido:

não transmite infecções,

quando está formulado a uma concentração de 160g/l, contém anticorpos de pelo menos 2 tipos, (01 viral e outro bacteriano), para os quais existem padrões internacionais ou preparações de referência. A concentração de tais anticorpos deverá ser pelo menos 10 vezes maior que a do material de origem.

C.4.1.2. O método de preparação de Imunoglobulina Humana Normal para uso endovenoso deve assegurar que o produto obtido:

não transmite infecções,

quando está formulado a uma concentração de 50g/l, contém anticorpos de pelo menos 2 tipos, (01 viral e outro bacteriano), para os quais existem padrões internacionais ou preparações de referência. A concentração de tais anticorpos deverá ser pelo menos 3 vezes maior que a do material de origem.

ter uma distribuição definida das subclasses de Imunoglobulina G,

cumprir com o teste de função de Fc para Imunoglobulinas.

C.4.2. INATIVAÇÃO / ELIMINAÇÃO VIRAL

C.4.2.1. O método de preparação de imunoglobulinas deve incluir uma ou mais etapas que tenham demonstrado eliminar ou inativar vírus infecciosos conhecidos.

C.4.2.2. Quando se utilizam substâncias agregadas para a inativação do vírus, deve-se validar os processos posteriores de purificação para demonstrar que as concentrações destas substâncias se reduzam a um nível tal, que não ocasionem efeitos adversos nos pacientes que receberem o produto.

C.4.2.3. Os métodos utilizados para este fim devem estar validados para a eliminação do risco viral e autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

C.4.3. ADITIVOS

C.4.3.1. A Imunoglobulina Humana Normal de uso Intramuscular poderá ser preparada como uma solução estabilizada, por exemplo, em solução de Cloreto de Sódio 9 g/l ou em solução de glicina 22,5 g/l. Se a preparação for liofilizada, poderá ser estabilizada em solução de glicina 60 g/l.

C.4.3.2. A Imunoglobulina Humana Normal para uso endovenoso poderá ser preparada como uma solução ou como líófilo. Poderá ser adicionado um estabilizante.

C.4.3.3. Conservantes não devem ser adicionados as Imunoglobulinas de uso endovenoso.

C.4.3.4. A Albumina Humana utilizada como aditivo deve cumprir com os requisitos deste Regulamento Técnico.

C. 4.4. CONTROLE DA MISTURA INICIAL

C. 4.4.1. Determinação potenciométrica de pH

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

C. 4.4.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação de Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

C. 4.4.3. Provas Sorológicas

Durante a fabricação de hemoderivados o primeiro pool homogêneo de plasma, deve ser submetido aos ensaios para antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg), anticorpos contra vírus da Hepatite C (anti-HCV) e anticorpos contra vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 e 2 (anti-HIV 1 e 2). Estas determinações devem utilizar métodos de sensibilidade e especificidade adequados, e a mistura inicial deverá ser não reagente para estes marcadores.

C. 4.4.4. Ensaio de atividade (potência)

C. 4.4.4.1. Imunoglobulinas Normais

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Ensaio de atividade utilizando métodos de sensibilidade e especificidade adequados e autorizados pela Autoridade Sanitária competente. A amostra deve conter pelo menos 02 (dois) anticorpos para agentes infecciosos, (01 de origem viral e 01 de origem bacteriana).

C. 4.4.4.2. Imunoglobulinas Específicas

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a prova de atividade utilizando métodos de sensibilidade e especificidade adequados e autorizados pela Autoridade Sanitária competente. A amostra deve conter anticorpos específicos contra o antígeno respectivo.

C. 4.5 CONTROLE DO PRODUTO CONCENTRADO A GRANEL

C. 4.5.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

C. 4.5.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida a Determinação de Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

C. 4.5.3. Ensaio de Atividade (potência) de Imunoglobulinas

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida ao Ensaio de potência de imunoglobulinas utilizando-se métodos de sensibilidade e especificidade adequados e autorizados pela Autoridade Sanitária competente. A amostra deve conter pelo menos 02 (dois) anticorpos para agentes infecciosos, (01 de origem viral e 01 de origem bacteriana).

C.4.6. PRODUTO A GRANEL

C. 4.6.1. Preparação

O produto a granel é obtido por diluição do produto concentrado a granel com Água para Injetáveis, seguida de ajustes dos parâmetros físico-químicos e de filtração esterilizante.

C. 4.6.2. CONTROLE DO PRODUTO A GRANEL

C. 4.6.2.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Especificações:

Imunoglobulinas de uso intramuscular: 6,4 a 7,2,

Imunoglobulinas de uso endovenosa: 4,0 a 7,4.

C. 4.6.2.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra coletada de forma a não comprometer esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford. Especificações:

Imunoglobulinas de uso intramuscular: 100 g/l a 180 g/l,

Imunoglobulinas de uso endovenoso: no mínimo 30 g/l.

C. 4.6.2.3. Determinação da Pureza por Eletroforese

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Teste de Pureza por Eletroforese de zona, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Na análise do eletroforetograma a banda com mobilidade correspondente à fração gamaglobulina deve corresponder a pelo menos:

Para Imunoglobulinas de uso Intramuscular: 90% do total de proteínas presentes na amostra,

Para Imunoglobulinas de uso Endovenoso: 95% do total de proteínas presentes na amostra,

C. 4.6.2.4. Teste de Esterilidade

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida ao Teste de Esterilidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

C.4.6.2.5. Teste de Pirogênio

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de:

Para preparações de uso Endovenoso: Injetar 0,5g de imunoglobulina / Kg de peso, injetando-se no máximo 10 ml por coelho pesando pelo menos 1,5 Kg,

Para preparações de uso Intramuscular: Injetar 1,0 ml da imunoglobulina / kg de peso,

O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

C.4.7. PRODUTO ACABADO

C.4.7.1. CONTROLE DO PRODUTO ACABADO

As preparações liofilizadas devem ser reconstituídas conforme suas instruções de uso, imediatamente antes dos ensaios, exceto para os Testes de Solubilidade e Umidade Residual.

C.4.7.1.1. Inspeção visual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Inspeção Visual contra fundos claro e escuro. A preparação liofilizada é um pó ou massa sólida friável branca ou ligeiramente amarelada. A solução deve apresentar coloração entre o incolor e o amarelo pálido, deve estar límpida, ligeiramente opalescente e isenta de partículas.

C.4.7.1.2. Determinação do Volume

Uma amostra do Produto Acabado das preparações líquidas deve ser submetida a Determinação do Volume, por medição direta. Admite-se uma variação de até 5% do volume declarado no rótulo.

C.4.7.1.3. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do Produto Acabado, deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Especificações:

Imunoglobulina de uso Intramuscular: 6,4 a 7,2,

Imunoglobulina de uso Endovenoso: 4,0 a 7,4.

C.4.7.1.4. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldhal, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Especificações:

Imunoglobulina de uso intramuscular: 100 g/l a 180 g/l,

Imunoglobulina de uso endovenoso: no mínimo 30 g/l.

O produto deve ainda apresentar um teor protéico não inferior a 90% e nem superior a 110% do declarado no rótulo.

C.4.7.1.5. Determinação da Pureza Eletroforética

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Pureza Eletroforética de zona segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Na análise do eletroforetograma a banda com mobilidade correspondente à fração gamaglobulina deve corresponder a pelo menos:

Para Imunoglobulinas de uso Intramuscular: 90% do total de proteínas presentes na amostra,

Para Imunoglobulinas de uso Endovenoso: 95% do total de proteínas presentes na amostra,

C.4.7.1.6. Determinação de polímeros e agregados.

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação da Porcentagem de Polímeros e Agregados por cromatografia de gel filtração, com detecção em 280 nm, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Para as Imunoglobulinas intramusculares, a área do cromatograma correspondente aos dímeros e monômero não deve ser inferior a 85% da área total do cromatograma e não mais que 10% deve corresponder aos polímeros e agregados. Para as Imunoglobulinas endovenosas, a área do cromatograma correspondente aos dímero e monômero não deve ser inferior a 90% da área total do cromatograma enquanto que os polímeros e agregados devem corresponder a não mais que 3%.

C.4.7.1.7. Prova de Identidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser testada quanto a sua origem, frente a antisoros específicos e funcionantes de pelo menos quatro espécies diferentes (anti-humano, anti-bovino, anti-equino, anti-caprino e anti-porcino), por imunodifusão ou por imunoeletroforese, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra deve apresentar, reatividade somente frente ao soro anti-soro humano. Os soros das demais espécies devem apresentar reatividade exclusivamente frente a seus antígenos específicos.

C.4.7.1.8. Determinação de anticorpos contra antígeno de superfície do vírus da Hepatite B

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de anticorpos contra antígeno de superfície do vírus da Hepatite B por imunoensaio autorizado pela Autoridade Sanitária competente. Deve ser detectado não menos que 0,5 U.I/g de imunoglobulina.

C.4.7.1.9. Teste de Esterilidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Esterilidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

C.4.7.1.10. Teste de Pirogênio

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de:

Para Imunoglobulinas de uso Endovenoso: Injetar 0,5g de imunoglobulina por Kg de peso, injetando-se no máximo 10 ml por coelho pesando pelo menos 1,5 Kg,

Para Imunoglobulinas de uso Intramuscular: Injetar 1,0 ml da preparação/kg de peso,

O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

C.4.7.1.11. Teste de Inocuidade (toxicidade inespecífica)

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Teste de Inocuidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

C.4.7.1.12. Prova de Termoestabilidade

Uma amostra do Produto Acabado, para as preparações líquidas, deve ser submetidas a prova de termoestabilidade por incubação a 37°C, durante 4 semanas ou 57°C durante 4 horas. Ao final deste período, a amostra quando inspecionada visualmente contra fundos claro e escuro, não deve apresentar alterações como gelificação ou floculação.

C.4.7.1.13. Ensaio de atividade (potência) de Imunoglobulinas Normais

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Ensaio de Potência de Imunoglobulinas Normais, utilizando métodos de sensibilidade e especificidade adequados autorizados pela Autoridade Sanitária competente. As preparações intramusculares devem apresentar uma potência no mínimo 10 vezes maior que a da Mistura Inicial que lhe deu origem. As preparações endovenosas devem apresentar uma potência no mínimo 3 vezes maior que a da Mistura Inicial que lhe deu origem.

C.4.7.1.14. Ensaio de atividade (potência) de imunoglobulinas específicas

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Ensaio de Potência de Imunoglobulinas Específicas, utilizando métodos de sensibilidade e especificidade adequados autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

C.4.7.1.14.1. Determinação da Potência de Imunoglobulinas Específicas de uso Intramuscular, são estabelecidos os seguintes limites:

Imunoglobulina anti-tetânica: deve conter, no mínimo 100 U.I./ml de antitoxina tetânica, determinado por imunoensaio de sensibilidade e especificidade adequada. A potência estimada não deve ser menor que a declarada. O intervalo de confiança (P=0,95) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125%.

Imunoglobulina anti-rábica: deve conter, no mínimo, 150 U.I./ml de anticorpos específicos contra vírus da raiva, determinado por imunoensaio de sensibilidade e especificidade adequada. A

potência estimada não deve ser menor que a declarada, nem maior que o dobro da mesma. O intervalo de confiança ($P=0,95$) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125%.

Imunoglobulina anti-Hepatite B: deve conter, no mínimo, 100 U.I./ml de anticorpos específicos contra antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg) determinado por imunoensaio, ou outro método equivalente e validado. A potência estimada não deve ser menor que a declarada. O intervalo de confiança ($P=0,95$) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125%.

Imunoglobulina anti-varicela Zoster: deve conter, no mínimo, 100 U.I./ml de anticorpos anti-varicela Zoster, determinado por imunoensaio, ou outro método equivalente e validado. A potência estimada não deve ser menor que a declarada. O intervalo de confiança ($P=0,95$) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125%.

Imunoglobulina Anti-D (anti-Rh): a potência Determinada por Hemaglutinação. A potência estimada para as preparações liofilizadas não deve ser menor que 90% nem maior que 111% da potência declarada. O intervalo de confiança ($P=0,95$) da potência estimada em U.I. não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada. Para as preparações líquidas, a potência estimada em U.I. não deve ser menor que 90% e nem maior que 133% da potência declarada. O intervalo de confiança, ($P=0,95$) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 148% da potência declarada.

Imunoglobulina anti-Hepatite A: deve conter no mínimo 600 U.I./ml de anticorpos contra vírus da Hepatite A, determinado por imunoensaio, ou outro método equivalente e validado. A potência estimada não deve ser menor que a declarada. O intervalo de confiança ($P=0,95$) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125%.

Imunoglobulina anti-Rubéola: a potência é determinada por Inibição da Hemaglutinação. A potência estimada não deve ser menor que 4500 U.I. de anticorpos contra o vírus da Rubéola por mililitro. A potência estimada não deve ser menor que a declarada. O intervalo de confiança ($P=0,95$) da potência estimada não deve ser menor que 50% nem maior que 200% da potência declarada.

Imunoglobulina anti-Sarampo: A potência estimada não deve ser menor que 50 U.I./ml de anticorpos neutralizantes contra vírus do sarampo.

C.4.7.1.14.2. Determinação da Potência de Imunoglobulinas Específicas de Uso Endovenoso

Imunoglobulina anti-Hepatite B: deve conter, no mínimo, 50 U.I./ de anticorpos específicos contra antígeno de superfície do vírus da Hepatite B por mililitro, determinado por imunoensaio de sensibilidade e especificidade adequados. A potência estimada não deve ser menor que a declarada. O intervalo de confiança ($P=0,95$) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125%.

C.4.7.1.15. Provas específicas para imunoglobulinas liofilizadas

O diluente que acompanha as preparações liofilizadas deve cumprir com os requisitos para Água Estéril para Injetáveis descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) ou Farmacopéia Européia, última edição.

C.4.7.1.15.1. Determinação da Solubilidade

Uma amostra do Produto Acabado de Imunoglobulina liofilizada deve ser submetida a Determinação de Solubilidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição, quando adicionado o diluente recomendado pelo produtor. A imunoglobulina endovenosa

deverá se dissolver completamente no máximo em 30 minutos a uma temperatura entre 20°C e 25°C. A imunoglobulina intramuscular deverá se dissolver no máximo em 20 minutos, a uma temperatura entre 20°C a 25°C.

C.4.7.1.15.2. Determinação da Umidade Residual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Umidade Residual, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A umidade residual do liofilizado não deverá exceder a 3%.

C.4.7.1.16. Provas específicas para imunoglobulinas endovenosas

C.4.7.1.16.1. Determinação do Ativador de Pré-caliceína

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Ativador de Pré-caliceína (PKA), segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A atividade não deve ser maior que 35 U.I/ml com referência a uma solução que contenha 30 g/l de imunoglobulina.

C.4.7.1.16.2. Determinação de atividade anti-complementar

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação da atividade anti-complementar, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O consumo de complemento não deve ser maior que 50% (1 CH50 por mg de imunoglobulina).

C.4.7.1.16.3. Determinação de Hemaglutininas anti-A e Anti-B pelo Método Indireto

Uma amostra do Produto Acabado, diluída a 3% m/V, deve ser submetida a Determinação de Hemaglutininas anti-A e anti-B pelo Método Indireto, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Não deve ser observada aglutinação em diluição igual a 1:64.

C.4.7.1.16.4. Determinação da Osmolalidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Osmolalidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A osmolalidade não deve ser menor que 240 mosmol/Kg.

C.5. ESTOCAGEM E PRAZO DE VALIDADE

O Produto Acabado de Imunoglobulina em solução estocado a uma temperatura entre 4°C e 8°C tem prazo de validade máximo de 3 anos. Para as preparações liofilizadas estocadas até 25°C o prazo de validade máximo é de 5 anos.

C.6. ROTULAGEM

C.6.1. Rótulo do Frasco-Ampola (Envase Primário)

O rótulo do frasco-ampola do Produto Acabado deve apresentar, além dos requisitos exigidos para medicamentos, na legislação vigente no País, as seguintes informações:

C.6.1.1. a legenda: "Não utilizar, se a solução estiver turva ou apresentar depósito."

C.6.1.2. a legenda: "Após a violação do frasco-ampola, o produto deve ser utilizado imediatamente."

C.6.1.3. a legenda: "Não agitar."

C.6.1.4. Instrução para reconstituição.

C.6.2. Rótulo do Cartucho

O rótulo do cartucho do Produto Acabado deve apresentar as informações exigidas para medicamentos, na legislação vigente.

C.6.3. Bula

A bula do Produto Acabado deve apresentar as mesmas informações exigidas para os medicamentos, na legislação vigente.

C.7. REGISTROS

C.7.1. A planta produtora de hemoderivados deve manter, para cada lote produzido, registros previstos no Regulamento vigente sobre Boas Práticas de Fabricação e Controle e ainda a Regulamentação :

C.7.1.1. Da matéria prima utilizada incluindo o registro das unidades de plasma e de plasmaférese acompanhada dos resultados dos controles sorológicos realizados.

C.7.1.2. Dos procedimentos de produção e controle de cada lote.

C.7.1.3. Dos resultados obtidos.

C.7.1.4. De sua distribuição.

C.7.2. Estes registros, devem estar disponíveis na Unidade de Controle de Qualidade do produtor, no mínimo 1 ano após expirados os prazos de validade dos respectivos lotes.

C.8. MEMÓRIA (ARQUIVO DE AMOSTRA)

C.8.1. O arquivo de amostra tem como objetivo possibilitar a verificação, a qualquer momento, das características do produto. O fabricante deve reter, no mínimo 6 meses após a data de vencimento de cada lote de Produto Acabado, uma amostra significativa do mesmo, assim como uma amostra da Mistura Inicial que lhe deu origem.

C.8.2. A amostra da Mistura Inicial deve ser mantida a temperatura não superior a 20°C negativos.

C.8.3. O Arquivo de Amostra do Produto Acabado deve ser mantido nas condições estabelecidas pelo produtor.

C.9. LIBERAÇÃO E EXPEDIÇÃO DO PRODUTO ACABADO

A liberação e expedição de cada lote de Produto Acabado de Imunoglobulinas deve realizar-se de acordo com o estabelecido no Regulamento sobre Boas Práticas de Fabricação e Controle de Produtos Farmacêuticos.

C.10. TRANSPORTE

Os lotes de Imunoglobulina Humana devem ser transportados nas condições indicadas no item C.5.

D - FATOR VIII HUMANO DE ORIGEM PLASMÁTICA

D.1. DENOMINAÇÃO

Concentrado de Fator VIII - Fator Anti-hemofílico humano

D.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

O Fator VIII liofilizado é uma fração de proteínas plasmáticas que contém Fator VIII, glicoproteínas que intervêm na coagulação, juntamente com quantidades variáveis de Fator de von Willebrand.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator VIII:C por mililitro.

A atividade específica, previamente à adição de qualquer proteína estabilizante, não deve ser menor que 1 U.I. de Fator VIII:C por miligrama de proteína total.

D.3. MATÉRIA - PRIMA

D.3.1. GENERALIDADES

D.3.1.1. A matéria prima para a obtenção do Fator VIII de origem plasmático pode ser plasma fresco, plasma fresco congelado ou crioprecipitado, devendo cada unidade ser identificada de maneira que permita relacioná-la corretamente ao doador e à respectiva data de doação.

D.3.1.2. A matéria-prima não deve ser manipulada além do estritamente necessário, e deve ser mantida a temperatura não superior a 20° C negativos.

D.3.2. CONTROLE DA MATÉRIA-PRIMA

D.3.2.1. O Plasma Humano para Fracionamento utilizado como matéria-prima para a produção de Fator VIII deve ser proveniente de unidades de sangue total e/ou de plasmaférese que tenham sido submetidas, individualmente aos controles sorológicos obrigatórios estabelecidos na Monografia para Plasma Humano para Fracionamento, da Farmacopéia Européia, última edição. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

D.3.2.2. Quando se tratar de produtos importados extra zona, as unidades de plasma e/ou de plasmaférese utilizadas como matéria prima para a produção de Fator VIII devem ser provenientes de unidades de sangue total e/ou de plasmaférese que tenham sido submetidas individualmente, aos controles sorológicos obrigatórios no país de origem sendo obrigatória a realização de testes para HIV 1 e 2 , Hepatite B, Hepatite C. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

D.3.2.3. A Autoridade Sanitária competente do País ao analisar o perfil epidemiológico para as patologias transmissíveis pelo sangue existentes no país de origem da matéria-prima, podendo exigir a realização de outros testes em cada unidade de plasma coletada.

D.3.2.4. A planta produtora de Fator VIII deve efetuar o controle sorológico de cada unidade de plasma fresco, plasma fresco congelado ou crioprecipitado a ser utilizada na produção de Fator VIII ou certificar o(s) procedimento(s) operacional(ais) da(s) instituição(ões) hemoterápica(s) fornecedora(s) da matéria-prima. Esta certificação deverá realizar-se no mínimo uma vez a cada 12 (doze) meses.

D.3.2.5. O produtor de Fator VIII é responsável pela qualidade do plasma e de todas as matérias-primas utilizadas na produção de seus produtos.

D.4. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE FABRICAÇÃO

D.4.1. GENERALIDADES

D.4.1.1. INATIVAÇÃO / ELIMINAÇÃO VIRAL

D.4.1.1.1. O método de preparação do Fator VIII deve incluir uma ou mais etapas que tenham demonstrado eliminar ou inativar vírus infecciosos conhecidos.

D.4.1.1.2. Quando se utilizam substâncias agregadas para a inativação do vírus, devem validar os processos posteriores de purificação para demonstrar que as concentrações dessas substâncias se reduzem a um nível tal que não ocasionem efeitos adversos nos pacientes que receberem o produto.

D.4.1.1.3. Os métodos utilizados devem estar validados para a eliminação do risco viral e autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

D.4.1.2. ADITIVOS

D.4.1.2.1. Admite-se o uso de substâncias como Albumina Humana, Heparina ou outras, autorizadas pela Autoridade Sanitária competente.

D.4.1.2.2. Todos os aditivos protéicos deverão cumprir com os requisitos estabelecidos na Monografia correspondente da Farmacopéia Européia, última edição.

D.4.2. CONTROLE DA MISTURA INICIAL

D.4.2.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação Potenciométrica de pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

D.4.2.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

D.4.2.3. Dosagem de Fator VIII

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Dosagem de Fator VIII, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A atividade não deve ser inferior a 0,7 U.I./ml.

D.4.2.4. Provas Sorológicas

Durante a fabricação de hemoderivados, o primeiro pool homogêneo de plasma deve ser testado para antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg), anticorpos contra o vírus da Hepatite C (anti-HCV) e anticorpos contra o vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 e 2 (anti-HIV 1 e 2). Estas determinações devem realizar-se através de métodos de sensibilidade e especificidade adequadas e a mistura inicial deve ser não reagente para estes marcadores.

D.4.3. CONTROLE DO PRODUTO A GRANEL

D.4.3.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,5 e 7,5.

D.4.3.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

D.4.3.3. Dosagem de Fator VIII

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Dosagem do Fator VIII, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 120% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, ($P = 0,95$) da potência estimada não deve ser maior que 80% a 120%.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator VIII:C por mililitro.

D.4.3.4. Teste de Esterilidade

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste de Esterilidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

D.4.3.5. Teste de Pirogênio

Um amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de não menos que 30 U.I. de Fator VIII:C / Kg de peso, em coelhos de pelo menos 1,5kg. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

D.4.4. PRODUTO ACABADO

O diluente que acompanha as preparações liofilizadas deve cumprir com os requisitos para Água Estéril para Injetáveis, descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) ou Farmacopéia Européia, última edição.

D.4.4.1 CONTROLE DO PRODUTO ACABADO

As preparações liofilizadas devem ser reconstituídas conforme suas instruções de uso, imediatamente antes dos ensaios, exceto para os Testes de Solubilidade e Umidade Residual.

D.4.4.1.1. Inspeção visual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Inspeção Visual contra fundos claro e escuro. A preparação liofilizada é um pó ou massa sólida friável branca ou ligeiramente amarelada. A solução deve apresentar coloração entre o incolor e o amarelo pálido, deve estar límpida ou ligeiramente opalescente e isenta de partículas.

D.4.4.1.2. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,5 e 7,5.

D.4.4.1.3. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo Método Kjeldhal, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

D.4.4.1.4. Determinação da Osmolalidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Osmolalidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A Osmolalidade não deve ser menor que 240 mOsm/Kg.

D.4.4.1.5. Dosagem do Fator VIII

Uma amostra do produto Acabado deve ser submetida a Dosagem do Fator VIII, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 120% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, ($P = 0,95$) da potência estimada não deve ser maior que 80% a 120%.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator VIII:C por mililitro.

D.4.4.1.6. Dosagem do Fator von Willebrand

Para produtos indicados no tratamento da Doença de von Willebrand, a atividade deve ser determinada por um método adequado utilizando uma preparação de referência calibrada frente a um Padrão Internacional de Fator de von Willebrand em plasma, segundo a metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 60% e nem maior que 140% da aprovada para o produto em particular.

D.4.4.1.7. Identificação

D.4.4.1.7.1. Prova de Identidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser testado quanto a sua origem, frente a antisoros específicos e funcionantes de pelo menos de quatro espécies diferentes (anti-humano, anti-bovino, anti-eqüino, anti-caprino e anti-porcino) por imunodifusão ou por imunoelektroforese. A amostra deve apresentar reatividade somente frente ao soro anti-humano, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Os antisoros das demais espécies devem apresentar reatividade exclusivamente frente à seus antígenos específicos

D.4.4.1.7.2. Provas Complementares

O ensaio para Fator VIII (segundo D.4.4.1.5) e, quando aplicável, e o ensaio de Fator de von Willebrand (segundo D.4.4.1.6), contribuem para a identificação do produto.

D.4.4.1.8. Teste de Esterilidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Esterilidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

D.4.4.1.9. Teste de Pirogênio

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de não menos que 30 U.I. de Fator VIII:C / Kg de peso, em coelhos pesando pelo menos 1,5Kg. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

D.4.4.1.10. Teste de Inocuidade (toxicidade inespecífica)

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Inocuidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

D.4.4.1.11. Determinação de Antígeno de Superfície do Vírus da Hepatite B

Uma amostra do Produto Acabado deve ser testada para Determinação de Antígenos de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg) por imunoensaio de sensibilidade e especificidade adequados e autorizados pela Autoridade Sanitária competente. O antígeno de superfície do vírus da Hepatite B não deve ser detectado.

D.4.4.1.12. Determinação da Solubilidade

Uma amostra do Produto Acabado deverá se dissolver completamente, quando adicionado o diluente recomendado pelo produtor, no máximo em 10 minutos, a uma temperatura entre 20°C e 25°C.

D.4.4.1.13. Determinação da Umidade Residual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Umidade Residual segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A umidade residual não deve exceder a 3%.

D.4.4.1.14. Determinação de Hemaglutininas anti-A e anti-B pelo Método Indireto

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Hemaglutininas anti-A e anti-B pelo Método Indireto, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Não deve ser observada aglutinação na diluição igual a 1:64.

D.5. ESTOCAGEM E PRAZO DE VALIDADE

O Produto Acabado estocado a temperatura entre 2°C e 8°C e protegido da luz, tem um prazo de validade máximo de 2 anos.

D.6. ROTULAGEM

D.6.1. Rótulo do Frasco Ampola (Envase Primário)

O rótulo do frasco ampola do Produto Acabado deve apresentar além dos requisitos exigidos para medicamentos, na legislação vigente, as seguintes informações:

D.6.1.1. a legenda: "Uma vez reconstituída, não utilizar se a solução estiver turva ou apresentar depósito".

D.6.1.2. a legenda: "Após a violação do frasco-ampola, o produto deve ser utilizado imediatamente".

D.6.1.3. a legenda: "Não agitar".

D.6.1.4. Instrução para reconstituição.

D.6.2. Rótulo do Cartucho

O rótulo do cartucho do Produto Acabado deve apresentar as mesmas informações exigidas para medicamentos, Resolução GMC nº 23/95 ou a Resolução vigente.

D.6.3. Bula

A bula do Produto Acabado deve conter as mesmas informações exigidas para medicamentos, na legislação vigente.

D.7. REGISTROS

D.7.1. A planta produtora de hemoderivados deve manter, para cada lote produzido, registros previstos no Regulamento vigente sobre Boas Práticas de Fabricação de medicamentos e, ainda:

D.7.1.1. Da matéria prima utilizada incluindo-se o registro das unidades de plasma e plasmaférese acompanhada dos resultados dos controles sorológicos realizados.

D.7.1.2. Dos procedimentos de produção e controle de cada lote.

D.7.1.3. Dos resultados obtidos.

D.7.1.4. De sua distribuição.

D.7.2. Estes registros, devem estar disponíveis na Unidade de Controle de Qualidade do produtor, no mínimo 1 ano após expirados os prazos de validade dos respectivos lotes.

D.8. MEMÓRIA (ARQUIVO DE AMOSTRAS)

D.8.1. O arquivo de amostra tem como objetivo possibilitar a verificação, a qualquer momento, das características do produto. O fabricante deve reter, no mínimo 6 meses após a data de vencimento de cada lote de Produto Acabado, uma amostra significativa do mesmo, assim como uma amostra da mistura inicial que lhe deu origem.

D.8.2. A amostra da Mistura Inicial deve ser mantida a temperatura não superior a 20°C negativos.

D.8.3. As amostras do Produto Acabado devem ser mantidas nas condições estabelecidas pelo produtor.

D.9. LIBERAÇÃO E EXPEDIÇÃO DO PRODUTO ACABADO

A liberação e expedição de cada lote de produto acabado de Fator VIII deve realizar-se de acordo com o estabelecido pela legislação vigente sobre Boas Práticas de Fabricação e Controle de Medicamentos vigente.

D.10. TRANSPORTE

Os lotes de Fator VIII devem ser transportados nas condições indicadas no item D.5.

E - FATOR IX HUMANO DE ORIGEM PLASMÁTICA

E.1. DENOMINAÇÃO

Concentrado de Fator IX

E.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

O Fator IX Humano liofilizado é uma fração de proteínas plasmáticas que contém o Fator IX da coagulação preparado por um método que o separe efetivamente dos outros fatores do Complexo Protrombínico, Fatores II, VII e X.

A potência da preparação reconstituída segundo as instruções do rótulo, não deve ser inferior a 20 U.I. de Fator IX/ml.

A atividade específica antes da adição de qualquer proteína estabilizante, não deve ser menor que 50 U.I. de Fator IX/mg de proteína total.

E.3. MATÉRIA - PRIMA

E.3.1. GENERALIDADES

E.3.1.1 A matéria prima para a obtenção do Fator IX pode ser plasma fresco, plasma fresco congelado ou unidade de plasmaférese devendo cada unidade ser identificada de maneira que permita relacioná-la corretamente ao doador e à respectiva data de doação.

E.3.1.2. A matéria-prima não deve ser manipulada além do estritamente necessário e deve ser mantida a temperatura não superior a 20°C negativos.

E.3.2. CONTROLE DA MATÉRIA PRIMA

E.3.2.1. O Plasma Humano para Fracionamento utilizado como matéria-prima para a produção de Fator IX deve ser proveniente de unidades de sangue total e/ou de plasmaférese que tenham sido submetidas, individualmente, aos controles sorológicos obrigatórios estabelecidos na Monografia para Plasma Humano para Fracionamento, da Farmacopéia Européia, última edição. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

E.3.2.2. Quando se tratar de produtos importados extra zona, as unidades de plasma e/ou de plasmaféreses utilizadas como matéria-prima para a produção de Fator IX, devem ser provenientes de unidades de sangue total e/ou plasmaféreses que tenham sido submetidas individualmente, aos controles sorológicos obrigatórios no país de origem, sendo obrigatória a realização de testes para HIV-1 e 2, Hepatite B e Hepatite C. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

E.3.2.3. A Autoridade Sanitária competente ao analisar o perfil epidemiológico das patologias transmissíveis pelo sangue existentes no país de origem da matéria-prima, pode exigir a realização de outros testes em cada unidade de plasma coletado.

E.3.2.4. A planta produtora de Fator IX deve efetuar o controle sorológico de cada unidade de plasma e/ou de plasmaférese a ser utilizada na produção de Fator IX ou certificar o(s) procedimento(s) operacional(is) da(s) instituição(ões) hemoterápica(s) fornecedora(s) da matéria-prima. Esta certificação deverá realizar-se no mínimo uma vez a cada 12 (doze) meses.

E.3.2.5. O produtor de Fator IX é responsável pela qualidade do plasma e de todas as matérias-primas utilizadas para a obtenção de seus produtos.

E.4. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE FABRICAÇÃO

E.4.1. GENERALIDADES

E.4.1.1. INATIVAÇÃO / ELIMINAÇÃO VIRAL

E.4.1.1.1. O método de preparação do Fator IX deve incluir uma ou mais etapas que tenham demonstrado eliminar ou inativar vírus infecciosos conhecidos.

E.4.1.1.2. Quando se utilizam substâncias agregadas para a inativação de vírus, deve-se validar os processos posteriores de purificação para demonstrar que as concentrações dessas substâncias se reduzem a um nível tal que não ocasionem efeitos adversos nos pacientes que receberem o produto.

E.4.1.1.3. Os métodos utilizados devem estar validados para eliminação do risco viral e autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

E.4.1.2. ADITIVOS

E.4.1.2.1. Admite-se o uso de substâncias estabilizantes tais como Albumina Humana, Heparina ou outros, autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

E.4.1.2.2. Todos os aditivos protéicos deverão cumprir com os requisitos estabelecidos na Monografia correspondente da Farmacopéia Européia, última edição.

E.4.2. CONTROLE DA MISTURA INICIAL

E.4.2.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

E.4.2.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

E.4.2.3. Provas Sorológicas

Durante a fabricação de hemoderivados, o primeiro pool homogêneo de plasma deve ser testado para antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg), anticorpos contra o vírus da Hepatite C (anti-HCV) e anticorpos contra o vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida tipo 1 e 2 (anti-HIV 1 e 2). Estas determinações devem realizar-se através de métodos de sensibilidade e especificidade adequados e a mistura inicial deve ser não reagente para estes marcadores.

E.4.3. CONTROLE DO PRODUTO A GRANEL

E.4.3.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,5 e 7,5.

E.4.3.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

E.4.3.3. Dosagem de Fator IX

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Dosagem de Fator IX, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, ($P=0,95$), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator IX por mililitro.

E.4.3.4. Teste de Esterilidade

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste de Esterilidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

E.4.3.5. Teste de Pirogênio

Um amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao teste de pirogênio por inoculação endovenosa de 30 U.I de Fator IX / Kg de peso, em coelhos de pelo menos 1,5 Kg. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

E.4.4. PRODUTO ACABADO

O diluente que acompanha as preparações liofilizadas deve cumprir com os requisitos para Água Estéril para Injetáveis, descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) ou Farmacopéia Européia, última edição.

E.4.4.1. CONTROLE DO PRODUTO ACABADO

As preparações liofilizadas devem ser reconstituídas conforme suas instruções de uso, imediatamente antes dos ensaios, exceto para os Testes de Solubilidade e Umidade Residual.

E.4.4.1.1. Inspeção Visual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Inspeção Visual contra fundos claro e escuro. A preparação liofilizada é um pó ou massa sólida friável branca ou ligeiramente amarelada. A solução deve apresentar coloração entre o incolor e o amarelo pálido, deve estar límpida ou ligeiramente opalescente e isenta de partículas.

E.4.4.1.2. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,5 e 7,5.

E.4.4.1.3. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldhal, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

E.4.4.1.4. Determinação da Osmolalidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Osmolalidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A Osmolalidade não deve ser inferior a 240 mOsm/Kg.

E.4.4.1.5. Dosagem do Fator IX

Uma amostra do produto Acabado deve ser submetida a Dosagem do Fator IX, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P=0,95), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator IX por mililitro.

E.4.4.1.6. Identificação

E.4.4.1.6.1. Prova de Identidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser testado quanto a sua origem, frente a antisoros específicos e funcionantes de pelo menos de quatro espécies diferentes (anti-humano, anti-bovino, anti-equino, anti-caprino e anti-porcino) por imunodifusão ou por imunoeletroforese, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra deve apresentar reatividade somente frente ao soro anti-humano. Os antisoros das demais espécies devem apresentar reatividade exclusivamente frente à seus antígenos específicos.

E.4.4.1.6.2. Provas complementares

O ensaio para Fator IX realizado segundo o item nº E.4.4.1.5 contribui para a identificação do produto.

E.4.4.1.7. Teste de Esterilidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Esterilidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

E.4.4.1.8. Teste de Pirogênio

Uma amostra do produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de 30 U.I de Fator IX/Kg de peso, em coelhos de pelo menos 1,5 Kg. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

E.4.4.1.9. Teste de Inocuidade (toxicidade inespecífica)

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Inocuidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

E.4.4.1.10. Determinação da Solubilidade

Uma amostra do Produto Acabado deverá se dissolver completamente, quando adicionado o diluente recomendado pelo produtor, no máximo em 10 minutos, a uma temperatura entre 20°C a 25°C.

E.4.4.1.11. Determinação da Umidade Residual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Umidade Residual segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A umidade residual não deve exceder a 3%.

E.4.4.1.12. Determinação de Heparina

Se for adicionado Heparina durante a preparação, deve-se determinar a quantidade presente segundo metodologia descrita para o ensaio de Heparina para Fatores de Coagulação, na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra não deve conter mais que 0,5 U.I de Heparina por Unidade Internacional de Fator IX.

E.4.4.1.13. Determinação de Fatores de Coagulação Ativados

Uma amostra do produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Fatores de Coagulação Ativados segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

E.5. ESTOCAGEM E PRAZO DE VALIDADE

O Produto Acabado estocado a temperatura entre 2°C e 8°C e protegido da luz, tem um prazo de validade máximo de 2 anos.

E.6. ROTULAGEM

E.6.1. Rótulo do Frasco Ampola (Envase Primário)

O rótulo do frasco ampola do Produto Acabado deve apresentar além dos requisitos exigidos para medicamentos, na legislação vigente no País, as seguintes informações:

E.6.1.1. a legenda: " Uma vez reconstituída, não utilizar se a solução estiver turva ou apresentar depósito".

E.6.1.2. a legenda: Após a violação do frasco-ampola, o produto deve ser utilizado imediatamente".

E.6.1.3. a legenda: "Não agitar".

E.6.1.4. Instrução para reconstituição.

E.6.2. Rótulo do Cartucho

O rótulo do cartucho do Produto Acabado deve apresentar as mesmas informações exigidas para os medicamentos, na legislação vigente no País.

E.6.3. Bula

A bula do Produto Acabado deve conter as mesmas informações exigidas para medicamentos, na legislação vigente no País.

E.7. REGISTROS

E.7.1. A planta produtora de hemoderivados deve manter, para cada lote produzido, registros previstos no Regulamento vigente sobre Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos e ainda :

E.7.1.1. Da matéria prima utilizada incluindo-se o registro das unidades de plasma ou de plasmaférese acompanhada dos resultados dos controles sorológicos realizados.

E.7.1.2. Dos procedimentos de produção e controle de cada lote.

E.7.1.3. Dos resultados obtidos.

E.7.1.4. De sua distribuição.

E.7.2. Estes registros, devem estar disponíveis na Unidade de Controle de Qualidade do produtor, no mínimo 1 ano após expirados os prazos de validade dos respectivos lotes.

E.8. MEMÓRIA (ARQUIVO DE AMOSTRAS)

E.8.1. O arquivo de amostra tem como objetivo possibilitar a verificação, a qualquer momento, das características do produto. O fabricante deve reter, no mínimo 6 meses após a data de vencimento de cada lote de Produto Acabado, uma amostra significativa do mesmo, assim como uma amostra da mistura inicial que lhe deu origem.

E.8.2. A amostra da Mistura Inicial deve ser mantida a temperatura não superior a 20°C negativos.

E.8.3. As amostras do Produto Acabado devem ser mantidas nas condições estabelecidas pelo produtor.

E.9. LIBERAÇÃO E EXPEDIÇÃO DO PRODUTO ACABADO

A liberação e expedição de cada lote de produto acabado de Fator IX deve realizar-se de acordo com o estabelecido na legislação vigente sobre Boas Práticas de Medicamentos.

E.10. TRANSPORTE

Os lotes de Fator IX devem ser transportados nas condições indicadas no item E.5.

F - COMPLEXO PROTROMBÍNICO HUMANO DE ORIGEM PLASMÁTICA

F.1. DENOMINAÇÃO

Complexo Protrombínico Humano

F.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

O Complexo Protrombínico Humano liofilizado é uma fração de proteínas plasmáticas que contém Fator IX da coagulação junto com as quantidades variáveis de Fatores II, VII e X; a presença e proporção destes fatores depende do método de fracionamento utilizado.

A potência da preparação reconstituída não deve ser inferior a 20 U.I. de Fator IX/ml.

A atividade específica, previamente à adição de qualquer proteína estabilizante, não deve ser menor que 0,6 U.I. de Fator IX/mg de proteína total.

F.3. MATÉRIA - PRIMA

F.3.1. GENERALIDADES

F.3.1.1. A matéria-prima para a obtenção do Complexo Protrombínico pode ser plasma fresco, plasma fresco congelado ou unidade de plasmáfereze devendo cada unidade ser identificada de maneira que permita relacioná-la corretamente com o doador e à respectiva data da doação.

F.3.1.2. A matéria-prima não deve ser manipulada além do estritamente necessário e deve ser mantida a temperatura não superior a 20°C negativos.

F.3.2. CONTROLE DA MATÉRIA PRIMA

F.3.2.1. O Plasma Humano para Fracionamento utilizado como matéria-prima para a produção de Complexo Protrombínico deve ser proveniente de unidades de sangue total e/ou de unidades de plasmáfereze que tenham sido submetidas, individualmente, aos controles sorológicos obrigatórios estabelecidos na Monografia para Plasma Humano para Fracionamento, da Farmacopéia Européia, última edição. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

F.3.2.2. Quando se tratar de produtos importados extra zona, as unidades de plasma e/ou plasmáfereze utilizadas como matéria-prima para a produção de Complexo Protrombínico devem ser provenientes de unidades de sangue total e/ou de plasmáfereze que tenham sido submetidas individualmente, aos controles sorológicos obrigatórios no país de origem sendo obrigatória a realização de testes para HIV 1 e 2, Hepatite B, Hepatite C. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

F.3.2.3. A Autoridade Sanitária competente ao analisar o perfil epidemiológico das patologias transmissíveis pelo sangue existentes no país de origem da matéria-prima, pode exigir a realização de outros testes em cada unidade de plasma coletado.

F.3.2.4. A planta produtora de Complexo Protrombínico deve efetuar o controle sorológico de cada unidade de plasma e de plasmáfereze a ser utilizada para a produção de Complexo Protrombínico ou certificar o(s) procedimento(s) operacional(is) da(s) instituição(ões) hemoterápica(s) fornecedora(s) da matéria-prima. Esta certificação deverá realizar-se, no mínimo, uma vez a cada 12 (doze) meses.

F.3.2.5. O produtor de Complexo Protrombínico é responsável pela qualidade do plasma e de todas as matérias-primas utilizadas para a obtenção de seus produtos.

F.4. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE FABRICAÇÃO

F.4.1. GENERALIDADES

F.4.1.1. INATIVAÇÃO / ELIMINAÇÃO VIRAL

F.4.1.1.1. O método de preparação de Complexo Protrombínico deve incluir uma ou mais etapas que tenham demonstrado eliminar ou inativar vírus infecciosos conhecidos.

F.4.1.1.2. Quando se utilizam substâncias agregadas para a inativação de vírus, deve-se validar os processos posteriores de purificação para demonstrar que as concentrações dessas substâncias se reduzem a um nível tal que não ocasionem efeitos adversos nos pacientes que receberem o produto.

F.4.1.1.3. Os métodos utilizados devem estar validados para eliminação do risco viral e autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

F.4.1.2. Aditivos

F.4.1.2.1. Admite-se o uso de substâncias Albumina Humana, Heparina ou outros, autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

F.4.1.2.2. Todos os aditivos protéicos deverão cumprir com os requisitos estabelecidos na Monografia correspondente da Farmacopéia Européia, última edição

F.4.2. CONTROLE DA MISTURA INICIAL

F.4.2.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra da mistura inicial deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

F.4.2.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra da mistura inicial de Complexo Protrombínico deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método Kjeldhal, Biureto ou Bradford.

F.4.2.3. Provas Sorológicas

Durante a fabricação de hemoderivados o primeiro pool homogêneo de plasma deve ser testado para antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg), anticorpos contra o vírus da Hepatite C (anti-HCV) e anticorpos contra o vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida tipo 1 e 2 (anti-HIV 1 e 2). Estas determinações devem realizar-se através de métodos de sensibilidade e especificidade adequados e a mistura inicial deve ser não reagente para estes marcadores.

F.4.3. CONTROLE DO PRODUTO A GRANEL

F.4.3.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,5 e 7,5.

F.4.3.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

F.4.3.3. Dosagem de Fator IX

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Dosagem de Fator IX, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, ($P=0,95$), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator IX por mililitro.

F.4.3.4. Dosagem de Fator VII

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Dosagem de Fator VII, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, ($P=0,95$), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

F.4.3.5. Dosagem de Fatores II e X

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Dosagem de Fatores II e X, por ensaios validados. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, ($P=0,95$), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

F.4.3.6. Teste de Esterilidade

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste de Esterilidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

F.4.3.7. Teste de Pirogênio

Um amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de 30 U.I. de Fator IX / Kg de peso, em coelhos de pelo menos 1,5 Kg. O procedimento e a interpretação dos resultado devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

F.4.4. PRODUTO ACABADO

O diluente que acompanha as preparações liofilizadas deve cumprir com os requisitos para Água Estéril para Injetáveis descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) ou Farmacopéia Européia, última edição.

F.4.4.1. CONTROLE DO PRODUTO ACABADO

As preparações liofilizadas devem ser reconstituídas conforme suas instruções de uso, imediatamente antes dos ensaios, exceto para os Testes de Solubilidade ou Umidade Residual.

F.4.4.1.1. Inspeção Visual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Inspeção Visual contra fundos claro e escuro. A preparação liofilizada é um pó ou massa sólida friável branca ou ligeiramente amarelada.

A solução deve apresentar coloração entre o incolor e o amarelo pálido; deve estar límpida ou ligeiramente opalescente e isenta de partículas.

F.4.4.1.2. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,5 e 7,5.

F.4.4.1.3. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetido à Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldhal, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

F.4.4.1.4. Determinação da Osmolalidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Osmolalidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A Osmolalidade não deve ser inferior a 240 mOsm/Kg.

F.4.4.1.5. Dosagem do Fator IX.

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Dosagem de Fator IX, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P=0,95), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator IX por mililitro.

F.4.4.1.6. Determinação do Fator VII

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Dosagem do Fator VII, como descrito na Farmacopéia Européia, última edição, em ensaios validados. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P=0,95), da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da declarada.

F.4.4.1.7. Dosagem de Fatores II e X

Uma amostra do produto Acabado deve ser submetida a Dosagem de Fatores II e X, por ensaios validados. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P=0,95), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

F.4.4.1.8. IDENTIFICAÇÃO

F.4.4.1.8.1. PROVA DE IDENTIDADE

Uma amostra do Produto Acabado deve ser testado quanto a sua origem, frente a antisoros específicos e funcionantes de pelo menos de quatro espécies diferentes (anti-humano, anti-bovino, anti-equino, anti-caprino e anti-porcino) por imunodifusão ou por imunoeletroforese, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra deve apresentar reatividade somente frente ao soro anti-humano. Os antisoros das demais espécies devem apresentar reatividade exclusivamente frente à seus antígenos específicos

F.4.4.1.8.2. Provas Complementares

A Dosagem de Fator IX, realizados de acordo com o item nº F.4.4.1.5, e a Dosagem de Fatores II, VII e X, descritos nos itens nº, F.4.4.1.6 e F.4.4.1.7, contribue para a identificação do produto.

F.4.4.1.9. Teste de Esterilidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Esterilidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição.

F.4.4.1.10. Teste de Pirogênio

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de 30 U.I. de Fator IX / Kg de peso, em coelhos de pelo menos 1,5 Kg. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório

F.4.4.1.11. Teste de Inocuidade (toxicidade inespecífica)

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Inocuidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

F.4.4.1.12. Determinação da Solubilidade

Uma amostra do Produto Acabado deverá se dissolver completamente, quando adicionado o diluente recomendado pelo produtor, no máximo em 10 minutos a uma temperatura entre 20°C a 25°C.

F.4.4.1.13. Determinação da Umidade Residual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Umidade Residual segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A Umidade Residual não deve exceder a 3%.

F.4.4.1.14. Determinação de Heparina (se for adicionado Heparina na preparação)

Se for adicionada Heparina durante a preparação deve-se determinar a quantidade presente, segundo metodologia descrita para Ensaio de Heparina para Fatores de Coagulação na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra não deve conter mais que 0,5 U.I de Heparina por Unidade Internacional de Fator IX.

F.4.4.1.15. Determinação de Fatores de Coagulação Ativados

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Fatores de Coagulação Ativados, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

F.4.4.1.16. Determinação de Trombina

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Trombina segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

F.5. ESTOCAGEM E PRAZO DE VENCIMENTO

O Produto Acabado estocado a temperatura entre 2°C. a 8°C e protegido da luz, tem um prazo de validade máximo de 2 anos.

F.6. ROTULAGEM

F.6.1. Rótulo do Frasco Ampola (Envase Primário)

No rótulo do frasco ampola do Produto Acabado deve conter além dos requisitos exigidos para medicamentos, na legislação vigente, as seguintes informações:

F.6.1.1.- a legenda: " Uma vez reconstituída, não utilizar se a solução estiver turva ou apresentar depósito".

F.6.1.2. - a legenda: "Após a violação do frasco-ampola, o produto deve ser utilizado imediatamente".

F.6.1.3.- a legenda: "Não agitar".

F.6.1.4.- Instrução para reconstituição.

F.6.2. Rótulo do Cartucho

O rótulo do cartucho do Produto Acabado deve apresentar as mesmas informações exigidas para medicamentos, Resolução GMC nº 23/95 ou Resolução vigente.

F.6.3. Bula

A bula do Produto Acabado deve conter as mesmas informações exigidas para medicamentos, na legislação vigente no País.

F.7. REGISTROS

F.7.1.A planta produtora de hemoderivados deve manter, para cada lote produzido, registros previstos no Regulamento sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, e ainda:

F.7.1.1. Da matéria prima utilizada incluindo-se o registro das unidades de plasma e de plasmaférese acompanhada dos resultados dos controles sorológicos realizados.

F.7.1.2. Dos procedimentos de produção e controle de cada lote.

F.7.1.3. Dos resultados obtidos.

F.7.1.4. De sua distribuição.

F.7.2. Estes registros, devem estar disponíveis na Unidade de Controle de Qualidade do produtor, no mínimo 1 ano após expirados os prazos de validade dos respectivos lotes.

F.8. MEMÓRIA (ARQUIVO DE AMOSTRAS)

F.8.1. O arquivo de amostra tem como objetivo possibilitar a verificação, a qualquer momento, das características do produto. O fabricante deve reter, no mínimo 6 meses após a data de vencimento de cada lote de Produto Acabado, uma amostra significativa do mesmo, assim como uma amostra da mistura inicial que lhe deu origem.

F.8.2. A amostra da Mistura Inicial deve ser mantida a temperatura não superior a 20°C negativos.

F.8.3. As amostras do Produto Acabado devem ser mantidas nas condições estabelecidas pelo produtor.

F.9. LIBERAÇÃO E EXPEDIÇÃO DO PRODUTO ACABADO

A liberação e expedição de cada lote de produto acabado de Complexo Protrombínico deve realizar-se de acordo com o estabelecido na Regulamentação sobre Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos vigente no País.

F.10. TRANSPORTE

Os lotes de Complexo Protrombínico devem ser transportados nas condições indicadas no item F.5.

Anexo II

Portos e Aeroportos autorizados a receber produtos hemoderivados de uso humano

PORTOS:

Porto de Santos - São Paulo

Porto do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro

AEROPORTOS:

Aeroporto de Confins - Minas Gerais

Aeroporto de Salgado Filho - Rio Grande do Sul

Aeroporto Internacional de Guarulhos - São Paulo

Aeroporto Internacional de Brasília - Distrito Federal

Aeroporto Internacional dos Guararapes - Recife - Pernambuco

Aeroporto Internacional do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro

Aeroporto Internacional Eduardo Gomes - Manaus - Amazonas

RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA Nº 61, DE 25 DE AGOSTO DE 2008

Dispõe sobre Critérios para Harmonização de Nomenclatura (Denominação Comum Brasileira) de Soros e Vacinas.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 19 de agosto de 2008, e

considerando as competências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária face a Lei nº 8.080/90, Lei nº 6.360/76, Lei nº 9.782/99, Lei nº 9.787/99, Decreto nº 79.094/77, Decreto nº 3.029/99, Decreto nº 3.181/99 e Instrução Normativa nº 1/94;

considerando a Portaria nº. 782, de 27 de junho de 2008 que estabelece competência da Farmacopéia Brasileira de subsidiar a ANVISA na elaboração das Denominações Comuns Brasileiras (DCB) e no estabelecimento de regras de grafia e tradução das Denominações Comuns Brasileiras (DCB) a serem aprovadas pela ANVISA;

considerando a Portaria nº. 142, de 26 de fevereiro de 2008, que nomeou o Comitê Técnico Temático das Denominações Comuns Brasileiras da Farmacopéia Brasileira;

considerando a necessidade de estabelecimento de regras específicas para a nomenclatura e de tradução para as denominações comuns brasileiras de soros e vacinas, elaboradas pela Comitê Técnico Temático das Denominações Comuns Brasileiras, da Comissão da Farmacopéia Brasileira;

considerando a ausência de normas internacionais e recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), aos seus países membros sobre a nomenclatura de soros e vacinas;

considerando a Consulta Pública nº. 102, de 22 de outubro de 2007, que tornou pública a proposta de regulamento técnico elaborado através de um trabalho conjunto entre as Subcomissões de Denominações Comuns Brasileiras (nomeada pela Portaria nº. 481/2005) e de Imunobiológicos (nomeada pela Portaria nº. 1094/2003) da Farmacopéia Brasileira, juntamente a outros convidados dos setores relacionados ao tema;

considerando a Resolução de Diretoria Colegiada nº 211, de 20 de novembro de 2006 das Denominações Comuns Brasileiras (DCB) e as suas atualizações;

adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Aprovar os Critérios para Harmonização de Nomenclatura (Denominação Comum Brasileira) de Soros e Vacinas na forma do anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO: REGRAS DE TRADUÇÃO E GRAFIA PARA SOROS E VACINAS.

1. Princípios gerais

1.1. A denominação de uma vacina e/ou soro hiperimune e a seleção de nomes para os produtos imunobiológicos devem satisfazer os critérios das Denominações Comuns Brasileiras - DCB e Denominações Comuns Internacionais - DCI.

1.2. A denominação comum ou genérica brasileira é escrita em letras minúsculas.

1.3. Os nomes comuns ou genéricos deverão distinguir-se fonética e ortograficamente.

1.4. Evitar nomes comuns ou genéricos que, por ortografia e/ou fonética, dêem margem a confusão com outros já em uso.

1.5. A nomenclatura deverá obedecer à grafia e fonética da língua portuguesa do Brasil, exceto no caso de alguns produtos imunobiológicos em que o nome principal seja o agente patogênico.

1.6. Não usar consoante muda no final do nome da vacina e/ou soro hiperimune, ou seja, os nomes terminados em d, n, t e outras consoantes mudas são seguidos de vogais.

1.7. As vacinas e os soros hiperimunes são apresentados na lista da DCB em ordem alfabética e seguidos pelos respectivos derivados, igualmente relacionados em ordem alfabética, com exceção de nomes já aceitos tradicionalmente.

1.8 Casos não contemplados e/ou que ocasionem dúvidas devem ser encaminhados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que os submeterá à Comissão da Farmacopéia Brasileira.

2. Regras para denominação de vacinas

2.1. Nome (s) principal (ais)

2.1.1. O nome principal da vacina deve ser constituído do nome da doença ou, para algumas situações em que o agente etiológico não causa uma doença específica, o nome da vacina deve ser constituído do nome formal em latim/grego daquele agente. Os nomes taxonômicos dos microorganismos celulares devem estar em itálico e não devem ser abreviados.

Exemplos:

vacina hepatite B

vacina pneumocócica (doença pneumocócica)

vacina herpes zoster (doença herpes zoster)

vacina meningocócica (doença meningocócica)

vacina *Haemophilus influenzae b*

2.1.2. Em vacinas tradicionais, estabelecidas há muitos anos, em que os nomes já são amplamente aceitos e utilizados, a denominação permanece inalterada e são indicadas com asteriscos (*) na listagem de nomes propostos apresentada no item 4 deste regulamento.

Exemplo: vacina BCG

2.2. Especificidade

2.2.1. Para evitar ambigüidades entre os nomes das vacinas, selecionar o nome da doença ou do agente etiológico, de forma a distinguir vacinas com denominações semelhantes.

2.2.2. Na denominação inicial de vacina, se a mesma for adsorvida, deve-se colocar o termo "adsorvida" após a palavra vacina.

Exemplo: vacina adsorvida difteria e tétano

2.2.3. Para indicar características distintas, não definidas no item 2.2.2, devem ser utilizados especificadores entre parênteses, em letras minúsculas, imediatamente após o nome da doença ou agente etiológico e que são os seguintes: acelular, conjugada, polissacarídica, atenuada, viva, inativada, recombinante, fragmentada, subunitária e virossomal.

Exemplos:

vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular)

vacina Haemophilus influenzae b (conjugada)

vacina poliomielite I, II e III (inativada)

vacina poliomielite I, II e III (atenuada)

vacina hepatite B (recombinante)

vacina influenza (fragmentada)

vacina influenza (subunitária)

vacina hepatite A (virossomal)

2.2.4. Em casos específicos nos quais ocorram alterações na formulação e seja relevante a diferenciação de uso, deve ser adicionado ao final do nome do produto o termo apropriado.

2.2.5. Para indicar até no máximo 6 sorotipos específicos, devem ser adicionados, após o nome da vacina, letras e/ou números. No caso de os sorotipos serem definidos por letras, utilizar maiúsculas e sem espaço. Quando definidos por números devem ser separados por vírgulas. A partir de sete sorotipos usar o número seguido de hífen e da palavra valente sem espaço. Outros especificadores devem ser colocados após os sorotipos.

Exemplos:

vacina meningocócica AC (polissacarídica)

vacina meningocócica ACWY (conjugada)

vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)

vacina pneumocócica 7-valente (conjugada)

vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica)

vacina poliomielite 1, 2, 3 (atenuada)

2.2.6. Em algumas vacinas, quando for necessária a distinção da origem do agente patogênico, o termo especificador deve ser colocado após o nome do agente.

Exemplos:

vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada)

vacina rotavírus humano/bovino G1, G2, G3, G4 e P1[8] (atenuada)

2.3. Vacinas combinadas com diferentes agentes etiológicos

2.3.1. Denominações

2.3.1.1. Para vacinas com antígenos para prevenir duas ou mais doenças, os nomes devem ser separados por vírgulas (,) e em ordem alfabética.

2.3.1.2. Em combinações de vacinas tradicionais, em que os nomes já são aceitos e amplamente utilizados, a seqüência dos antígenos permanece inalterada, independente da ordem alfabética dos componentes.

Exemplos:

vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis

vacina sarampo, caxumba e rubéola

2.3.1.3. Quando um novo antígeno for adicionado a uma combinação já existente, o nome do novo componente deve ser posicionado após os antígenos previamente combinados.

Exemplos:

vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis, e Haemophilus influenzae b (conjugada)

vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela.

2.3.1.4. Quando diversos antígenos forem adicionados simultaneamente a uma determinada combinação existente, os novos antígenos devem ser posicionados, em ordem alfabética, após os antígenos previamente combinados. No caso de vacinas com reconstituição extemporânea o nome do produto liofilizado deverá ser colocado no final, independentemente de ordem alfabética.

Exemplos:

vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada), Haemophilus influenzae b (conjugada)

3. Regras para denominação de soros hiperimunes heterólogos

3.1. Nome (s) principal (ais)

3.1.1. Após o nome soro, deve ser utilizado o prefixo de origem grega anti-, seguido pelo radical específico sem o emprego de hífen, com exceção de radicais iniciados por h, r ou s, em que é necessário o acréscimo do hífen.

3.1.2. O radical do nome principal do soro deve ser constituído pelo radical referente às toxinas bacterianas, bactérias, vírus e gênero de animais peçonhentos especificamente neutralizados pelo soro.

3.1.3. O sufixo grego - ico - deve ser adicionado para qualificar o radical.

Exemplo:

soro antibotrópico, em que o radical se refere às serpentes do gênero Bothrops.

3.1.4. Em soros com nomenclatura tradicionais, em que os nomes já são amplamente aceitos e utilizados, a denominação permanece inalterada e são indicados com asterisco (*) na listagem de exemplos de nomenclatura de soros e vacinas, constante no item 4.

Exemplos:

O soro antielápídico se refere à família das serpentes corais e não ao gênero Micrurus.

O soro antiescorpiônico se refere ao gênero Tityus.

3.2. Especificidade

3.2.1. Para evitar ambigüidades entre os nomes dos soros, selecionar o nome da toxina bacteriana, bactéria, vírus e gênero de animais peçonhentos, de forma a distinguir os soros com denominações semelhantes.

3.2.2. Para soros contra células humanas, o nome principal deve ser constituído do nome célula utilizado como agente imunizante, seguido do nome do animal empregado, entre parênteses.

Exemplo: soro antitimócito (coelho)

3.2.3. Para identificar um soro por seu número de tipos, grupos ou antígenos neutralizados, a quantidade dos componentes ou valência é adicionada, entre parênteses, após o nome principal. Para soros que neutralizam acima de uma valência, utilizar termo numérico (bivalente ou trivalente).

Exemplos:

soro antibotulínico (trivalente), o que significa dizer que neutraliza três tipos de toxina

soro antibotrópico (pentavalente), o que significa dizer que neutraliza venenos de cinco espécies de Bothrops.

3.3. Denominação de soros combinados

3.3.1. Para soros contendo imunoglobulinas heterólogas para neutralizar dois ou mais antígenos, os nomes devem ser separados por vírgulas, com exceção do soro antiaracnídico tradicionalmente utilizado.

Exemplos:

soro antibotrópico (pentavalente), anticrotálico e antilaquético

soro antiaracnídico (Loxosceles e Phoneutria) e antiescorpiônico

3.3.2. Em combinações de soros que neutralizam diversos antígenos, os nomes principais são listados em ordem alfabética, de acordo com os nomes oficiais dos soros.

4. A aplicação das regras para nomenclatura de soros e vacinas está exemplificada na lista a seguir:

4.1	Soro antiaracnídico* (Loxosceles e Phoneutria) antiescorpiônico
4.2	soro antibotrópico (pentavalente)
4.3	soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotálico
4.4	Soro antibotrópico (pentavalente), anticrotálico antilaquético
4.5	soro antibotrópico (pentavalente) e antilaquético
4.6	soro antituberculínico (trivalente)
4.7	soro anticrotálico
4.8	soro antidiftérico
4.9	soro antielapídico* (bivalente)
4.10	soro antiescorpiônico*
4.11	soro antilonômico
4.12	soro antiloxoscélico (trivalente)
4.13	soro anti-rábico
4.14	soro antitetânico
4.15	soro antitimócito (coelho)
4.16	soro antitimócito (equino)
4.17	vacina BCG*
4.18	vacina caxumba (atenuada)
4.19	vacina adsorvida difteria e tétano adulto
4.20	vacina adsorvida difteria e tétano infantil
4.21	vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis*
4.22	vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular)
4.23	vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis* (acelular adulto)
4.24	vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis* Haemophilus influenzae b (conjugada)
4.25	vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), Haemophilus influenzae b (conjugada)
4.26	vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis* hepatite B (recombinante)
4.27	vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis*, hepatite B (recombinante) e Haemophilus influenzae (conjugada)
4.28	vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante) e Haemophilus influenzae b (conjugada)
4.29	vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis* (acelular) e poliomielite 1, 2, 3 (inativada)
4.30	vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite 1, 2, 3 (inativada) Haemophilus influenzae b (conjugada)
4.31	vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis

	(acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2, 3 (inativada) e Haemophilus influenzae (conjugada)
4.32	vacina febre amarela (atenuada)
4.33	vacina Haemophilus influenza b (conjugada)
4.34	vacina adsorvida hepatite A (inativada)
4.35	vacina adsorvida hepatite A (virossomal)
4.36	vacina adsorvida hepatite A e hepatite B (recombinante)
4.37	vacina hepatite B (recombinante)
4.38	vacina influenza (fracionada, inativada)
4.39	vacina influenza (inativada, subunitária)
4.40	vacina influenza (inativada, virossomal)
4.41	vacina influenza (atenuada)
4.42	vacina meningocócica AC (polissacarídica)
4.43	vacina meningocócica C (conjugada)
4.44	vacina meningocócica BC (polissacarídica)
4.45	vacina meningocócica ACWY (conjugada)
4.46	vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)
4.47	vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)
4.48	vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica)
4.49	vacina pneumocócica 7-valente (conjugada)
4.50	vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)
4.51	vacina poliomielite 1, 2 e 3 (atenuada)
4.52	vacina raiva (inativada)
4.53	vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada)
4.54	vacina rotavírus humano/bovino G1, G2, G3, G4 P1[8] (atenuada)
4.55	vacina rubéola (atenuada)
4.56	vacina sarampo (atenuada)
4.57	vacina sarampo, rubéola*
4.58	vacina sarampo, caxumba, rubéola*
4.59	vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)
4.60	vacina tétano (inativada)
4.61	vacina febre tifóide (polissacarídica)
4.62	vacina febre tifóide (atenuada)
4.63	vacina varicela (atenuada)
4.64	vacina varíola (atenuada)
4.65	vacina herpes zoster (atenuada)

*Vacinas com nomenclatura consagrada pelo uso.