



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

Consulta Pública nº 19, de 10 de março de 2015
D.O.U de 11/03/2015

A **Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso das atribuições que lhe confere os incisos III e IV, do art. 15 da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, bem como o inciso III e §§ 1º e 3º do art. 5º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 650 da ANVISA, de 29 de maio de 2014, publicada no DOU de 02 de junho de 2014, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, o art. 35 do Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo em Anexo, conforme deliberado em reunião realizada em 05 de março de 2015, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 60 (sessenta) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da Proposta de Consulta Pública referente à Revisão da RDC Nº 233, de 17/08/2005, que dispõe sobre o registro e alterações pós-registro de produtos alergênicos industrializados, conforme Anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário específico, disponível no endereço: http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=19729.

§1º As contribuições recebidas são consideradas públicas e estarão disponíveis a qualquer interessado por meio de ferramentas contidas no formulário eletrônico, no menu "resultado", inclusive durante o processo de consulta.

§2º Ao término do preenchimento do formulário eletrônico será disponibilizado ao interessado número de protocolo do registro de sua participação, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Sangue, Tecidos, Células e Órgãos - GGPBS, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais (AINT), SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

JAIME CÉSAR DE MOURA OLIVEIRA

PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.348072/2013-93

Assunto: Proposta de Consulta Pública referente à Revisão da RDC N° 233, de 17/08/2005, que dispõe sobre o registro e alterações pós-registro de produtos alergênicos industrializados e dá outras providências.

Agenda Regulatória 2013-2014: Tema nº 77

Regime de Tramitação: Comum

Área responsável: Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Sangue, Tecidos, Células e Órgãos - GGPBS

Relator: José Carlos Magalhães Moutinho

RESOLUÇÃO - RDC N° xx, DE xx DE xxxxxx DE 201x

Dispõe sobre o registro e alterações pós-registro de produtos alergênicos industrializados de origem biológica e dá outras providências.

A **Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso II, e §§ 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, e suas atualizações, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei n.º 9.782, de 1999, o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, o tema n.º 77 definido na Agenda Regulatória de 2013-2014, os comentários recebidos na Consulta Pública n.º XX/XXXX, de XX de XXXXXX de XXXX ou publicada no DOU de XX de XXXXXX de XXXX, o que consta do Processo n.º XXXXXXXXXXX/XXXX-XX, e conforme deliberado em reunião realizada em XX de XX de 201X, adota a seguinte Resolução da 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 e pós-registro de produtos alergênicos industrializados de origem biológica no país, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes produtos.

Seção II

Abrangência

Art. 2º Esta resolução se aplica aos produtos alergênicos industrializados de origem biológica a serem submetidos para a análise da concessão de registro e de alterações pós-registro e regulamenta também os produtos alergênicos nominais ao paciente e para uso do profissional habilitado.

Seção III

Definições

Art. 3º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I - Alérgeno: molécula de origem biológica capaz de induzir uma resposta IgE e/ou uma reação alérgica do Tipo I;

II - Alérgeno principal ou relevante: alérgeno contra o qual pelo menos 50% dos pacientes testados possuem anticorpos IgE alérgeno-específicos;

III - Alergóide: alérgeno que foi quimicamente modificado para reduzir sua alergenicidade;

IV - Extrato alergênico: extrato de materiais de fontes biológicas naturais contendo uma mistura de moléculas alergênicas e não alergênicas;

V – Extrato alergênico bruto: extrato alergênico que não tenha passado pelas etapas de purificação e formulação;

VI - Extrato alergênico composto: mistura de extratos alergênicos obtida pela extração de alérgenos de diferentes materiais-fonte;

VII – Extrato alergênico industrializado: extrato alergênico simples terminado, destinado à produção de vacinas alergênicas nominais ao paciente e de produtos alergênicos para uso do profissional habilitado.

VIII - Extrato alergênico simples: extrato alergênico obtido de um único material-fonte;

IX – Extrato alergênico padrão de referência nacional ou internacional: extrato alergênico de composição e potência estabelecidas pelos diferentes Organismos reconhecidos nacional ou internacionalmente, frente ao qual o Produto-Padrão Interno de Referência (PPIR) é calibrado;

X - Fabricante: pessoa jurídica responsável pela fabricação do extrato alergênico e/ou do produto alergênico industrializado, podendo ser desde sua extração até a embalagem secundária do produto;

XI - Grupo homólogo: agrupamento de extratos alergênicos preparados a partir de materiais-fonte provenientes de espécies, gêneros ou famílias diferentes, cujos alérgenos possuem estrutura e reatividade cruzada homólogas, com composição alergênica, processo de fabricação, formulação e propriedades físico-químicas e biológicas semelhantes;

XII - Lote semente: conjunto determinado de ampolas contendo microrganismo preservado, de composição uniforme, obtida a partir de uma cepa preservada de procedência conhecida;

XIII - Material-fonte: material primário, obtido a partir de um componente de uma única espécie de animal, planta ou microrganismo, a partir do qual o extrato alergênico será obtido;

XIV - Padronização: processo de caracterização de um extrato alergênico pelo qual são estabelecidas a atividade alergênica específica e total (potência) e os componentes alergênicos do extrato, incluindo a quantificação do(s) alérgeno(s) principal(ais);

XV - Pool de soro: mistura de soros de 10 a 15 indivíduos alérgicos a determinado alérgeno, utilizada para a padronização da potência de determinado produto alergênico.

XVI - Potência: medida quantitativa da atividade biológica, baseada no atributo que está ligado a propriedades biológicas relevantes do produto, obtida pelo uso de um ensaio biológico quantitativo adequado;

XVII - Princípio ativo: é o extrato alergênico bruto ou proteína natural purificada com efeito farmacológico para a atividade terapêutica pretendida;

XVIII - Produto alergênico industrializado: produto medicinal industrializado terminado, derivado de extratos de materiais-fonte naturais, contendo alérgenos ou derivados de alérgenos;

XIX - Produto alergênico industrializado para diagnóstico: produto medicinal industrializado terminado, fabricado a partir de um ou mais extratos alergênicos simples, para uso em clínicas e hospitais com o fim exclusivo de diagnóstico "in vivo";

XX - Produto alergênico para diagnóstico para uso do profissional habilitado: produto alergênico manipulado a partir de um ou mais extratos alergênicos registrados, para uso em clínicas e hospitais com o fim exclusivo de diagnóstico "in vivo";

XXI - Produto alergênico recombinante: produto medicinal contendo proteína alergênica obtida por tecnologia do ADN recombinante;

XXII – Produto Padrão Interno de Referência (PPIR): lote de determinado extrato alergênico, produzido por um fabricante, de composição e potência estabelecidas, calibrado pelo extrato alergênico padrão de referência nacional ou internacional quando disponível, e utilizado para o controle da composição qualitativa e quantitativa dos lotes de fabricação ao longo do tempo e para demonstração de consistência entre os diferentes lotes de produção do produto alergênico;

XXIII - Produto terminado: produto que tenha passado por todas as etapas de fabricação;

XXIV - Vacina alergênica industrializada: produto alergênico industrializado terminado, fabricado a partir de um ou mais extratos alergênicos simples, em estabelecimentos autorizados para fabricar medicamentos, para uso em imunoterapia alérgeno-específica;

XXV - Vacina alergênica nominal ao paciente: produto alergênico manipulado a partir de um ou mais extratos alergênicos registrados ou produzido a partir de materiais-fonte obtidos do ambiente de convívio do paciente, preparado conforme prescrição médica individual a um paciente específico, com composição e/ou concentração diferentes daquelas de vacinas alergênicas industrializadas registradas;

XXVI - Vacina alergênica para uso do profissional habilitado: produto manipulado a partir de um ou mais extratos alergênicos registrados, preparado conforme receita médica para uso interno da clínica, com composição e/ou concentração diferentes daquelas de vacinas alergênicas industrializadas registradas.

CAPÍTULO II

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 4º Somente os produtos alergênicos industrializados registrados na Anvisa e os produtos alergênicos nominais ao paciente ou para uso do profissional habilitado, produzidos a partir de extratos alergênicos registrados, fabricados ou importados por estabelecimentos devidamente autorizados pelo governo federal e licenciados pelo governo estadual, poderão ser comercializados e distribuídos no País.

§ 1º São considerados produtos alergênicos industrializados:

I - os extratos alergênicos industrializados utilizados para a manipulação de produtos alergênicos nominais ao paciente ou ao profissional habilitado;

II - as vacinas alergênicas industrializadas; e

III - os produtos alergênicos industrializados para diagnóstico.

§ 2º Os produtos alergênicos nominais ao paciente ou ao profissional habilitado não são considerados produtos alergênicos industrializados.

§ 3º Excetua-se do disposto no caput deste artigo vacinas alergênicas nominais ao paciente portador de alergias raras, para as quais não existe um produto alergênico industrializado disponível.

Art. 5º Devido à origem biológica de seus princípios ativos e à diversidade dos processos tecnológicos utilizados na obtenção dos produtos alergênicos, todas as solicitações de registro de produtos alergênicos industrializados serão analisadas de acordo com os requerimentos estabelecidos nesta Resolução e conforme a legislação sanitária vigente.

Parágrafo único. Produtos alergênicos recombinantes deverão ser registrados de acordo com a RDC nº 55/2010 e suas posteriores atualizações.

Art. 6º Os produtos alergênicos industrializados deverão ser registrados na Anvisa como produto biológico novo ou produto biológico, conforme definições da RDC nº 55/2010 e suas atualizações.

Art. 7º Não é permitida a fabricação de extratos alergênicos compostos industrializados ou para uso do profissional habilitado.

Art. 8º Não são passíveis de registro os produtos alergênicos para diagnóstico para uso do profissional habilitado nem as vacinas alergênicas nominais ao paciente ou para uso do profissional habilitado.

Art. 9º No momento de protocolar a solicitação de registro, a empresa solicitante deverá comprovar o pagamento da taxa de fiscalização sanitária correspondente.

Art. 10. 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. 11. A documentação protocolada deve ter as páginas sequencialmente numeradas e rubricadas.

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

Art. 12. A empresa, ao protocolar a solicitação de registro, deve organizar a documentação apresentada de acordo com a ordem disposta nesta Resolução.

Art. 13. 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 a legislação vigente.

Art. 14. Os documentos oficiais em língua estrangeira, apresentados para fins de registro, devem ser acompanhados de tradução juramentada na forma da Lei.

Art. 15. A Anvisa poderá, a qualquer momento e a seu critério, exigir provas adicionais de identidade e qualidade dos componentes do produto alergênico industrializado, e/ou requerer novos estudos para comprovação de eficácia e segurança clínica, caso ocorram fatos que deem ensejo a avaliações complementares, mesmo após a concessão do registro.

Art. 16. O registro de produtos alergênicos industrializados fabricados em outros países somente poderá ser concedido pela Anvisa se o produto estiver registrado e liberado para uso em seu país de fabricação.

Art. 17. A empresa solicitante, ao protocolar sua solicitação de registro, deve indicar o nome e endereço dos fornecedores do material-fonte, dos fabricantes do produto alergênico industrializado em todas as suas etapas de fabricação, do diluente, do adjuvante e do local que realiza a liberação de lote.

Parágrafo único. Todas as empresas envolvidas na fabricação de um produto alergênico industrializado, a partir da etapa de extração, devem cumprir com as boas práticas de fabricação, e apresentar o certificado de boas práticas de fabricação emitido pela Anvisa.

Art. 18. Todas as indicações terapêuticas solicitadas no registro devem estar documentalmente demonstradas nos relatórios dos estudos clínicos apensados ao dossiê de registro do produto.

§ 1º Os estudos clínicos devem ter sido conduzidos com o produto alergênico industrializado apresentado para o registro.

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

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

Art. 19. Se o produto alergênico industrializado a ser registrado contiver algum hemoderivado na sua formulação, a empresa solicitante do registro deverá apresentar documentação que comprove que o hemoderivado está registrado no Brasil.

Parágrafo único. Caso o hemoderivado utilizado na formulação não possua registro no Brasil, a empresa solicitante do registro deverá apresentar documentação conforme disposto nas seções II e III do Capítulo III da RDC nº 55/2010 e suas posteriores atualizações.

Art. 20. Caso o processo de produção do produto alergênico industrializado inclua a utilização de substâncias derivadas de animais ruminantes, a empresa solicitante do registro deverá apresentar toda documentação exigida na RDC nº 68/2003 e suas posteriores atualizações, quanto ao controle de encefalopatia espongiforme transmissível.

Parágrafo único. O solicitante deverá apresentar uma declaração caso não seja utilizada nenhuma substância derivada de animal ruminante durante a fabricação do produto.

Art. 21. A empresa solicitante, ao protocolar a solicitação de registro, deve apresentar documentação referente à validação da cadeia de transporte, com a apresentação da qualificação de operação e qualificação de desempenho do sistema a ser utilizado para o transporte do produto.

Art. 22. Extratos alergênicos industrializados podem, excepcionalmente, ser agrupados em grupos homólogos para fins de registro, de acordo com os seguintes critérios:

I - os materiais-fonte dos respectivos extratos devem ter propriedades físico-químicas e biológicas comparáveis;

II - os alérgenos dos diferentes extratos devem ter homologia estrutural e reatividade cruzada;
III - os produtos terminados devem ter formulação idêntica; e
IV - os processos de fabricação dos extratos alergênicos devem ser idênticos entre os diferentes extratos do grupo.

§ 1º O racional para o agrupamento de extratos alergênicos homólogos deve estar devidamente documentado e cientificamente comprovado na documentação submetida para o registro do extrato alergênico industrializado.

§ 2º A empresa poderá protocolar um único processo de registro para os diferentes extratos alergênicos industrializados pertencentes ao mesmo grupo homólogo.

§ 3º Cada extrato alergênico industrializado será considerado como uma apresentação distinta, com número de registro próprio.

Art. 23. Para fins de registro, poderá ocorrer extrapolação de dados de validação de processo, estabilidade e de segurança e eficácia de um extrato alergênico representativo do grupo homólogo para outro extrato alergênico do mesmo grupo.

Art. 24. A Anvisa divulgará em seu sítio eletrônico a listagem de extratos alergênicos classificados por grupos homólogos e os respectivos extratos alergênicos representativos.

Parágrafo único. A inclusão de extratos alergênicos na lista e/ou a criação de novos grupos homólogos poderão ser solicitadas à Anvisa, mediante apresentação de racional e de provas científicas de que o extrato a ser incluído em um grupo ou que os extratos a originarem o novo grupo a ser criado apresentam as mesmas características listadas nos incisos I e II do Art. 22.

Art. 25. Os dados de farmacovigilância deverão ser coletados e relatados para cada extrato alergênico do grupo homólogo, conforme disposto na RDC nº4/2009 e suas posteriores atualizações e na IN nº 14/2009 e suas posteriores atualizações.

Art. 26. Todo produto alergênico deve possuir um produto padrão interno de referência (PPIR), com conteúdo definido e monitorado do alérgeno principal e de sua atividade alergênica específica e total.

Parágrafo único. O PPIR deve ser utilizado para controlar a qualidade e potência de extratos alergênicos fabricados a partir de um mesmo material-fonte, produzidos pelo mesmo fabricante, e para demonstração de consistência de fabricação.

Art. 27. Na disponibilidade de padrão de referência nacional ou internacional de determinado extrato, não é necessário o desenvolvimento de seu PPIR.

Parágrafo único. A liberação dos lotes do extrato deverá ser sempre realizada contra o padrão de referência nacional ou internacional disponível no caso de ausência do PPIR.

Art. 28. Todos os métodos e testes analíticos utilizados para o controle de qualidade de produtos alergênicos devem ser devidamente validados, de acordo com o disposto na RE nº 899/03 e suas posteriores atualizações.

Art. 29. Para extratos alergênicos e alérgenos purificados sem modificações estruturais, a atividade alergênica total deve ser medida e utilizada como indicador de potência.

§ 1º Se o produto é definido com base nos alérgenos principais, deve ser demonstrada a correlação da quantidade ou atividade desses alérgenos com a atividade total do produto.

§ 2º Para alergóides, o teste de potência deve ser capaz de discriminar entre moléculas nativas e modificadas.

Art. 30. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto alergênico industrializado, a empresa solicitante deverá apresentar um plano de farmacovigilância e, se necessário, um plano de minimização de risco, de acordo com a IN nº 14/2009 e suas posteriores atualizações.

Parágrafo único. Para produtos fabricados em outros países, o último relatório periódico de farmacovigilância disponível também deverá ser apresentado.

Art. 31. A ausência de qualquer dado solicitado nesta Resolução relativo à qualidade, segurança e eficácia do produto a ser registrado deverá ser justificada e cientificamente embasada.

Parágrafo único. Os casos que se enquadrarem no caput deste artigo serão avaliados individualmente pela Anvisa e à luz do conhecimento atual.

Art. 32. Todos os extratos alergênicos industrializados devem ser embalados juntamente com um folheto informativo, elaborado de acordo com o Anexo desta Resolução, sendo, portanto, isentos da apresentação de texto de bula.

Parágrafo único. O folheto informativo de que trata o caput deve ser elaborado em conformidade com as normas dispostas no artigo 5º da RDC nº 47/2009.

Art. 33. A lista de fornecedores do material-fonte utilizado para a fabricação de determinado produto alergênico industrializado deve estar sempre atualizada no registro do produto.

Parágrafo único. A atualização da lista de fornecedores de material-fonte deverá ser feita via histórico de mudança do produto.

Art. 34. Os fabricantes de produtos alergênicos industrializados deverão manter um sistema de rastreabilidade desde o material-fonte até o produto terminado.

CAPÍTULO III

DO REGISTRO DE PRODUTOS ALERGÊNICOS

Seção I

Documentação para o Registro de Produtos Alergênicos Industrializados

Art. 35. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto alergênico industrializado, a empresa solicitante deverá protocolar um processo único, apresentando os seguintes documentos:

I – formulários de petição de registro – FP.1 e FP.2, 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 de porte da empresa;

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

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 respectivo Conselho Regional, comprovando que a empresa solicitante e/ou fabricante tem assistência do profissional responsável habilitado para aquele fim;

VII – justificativa para o registro do produto, incluindo a que o medicamento se propõe, sua importância para a população brasileira e, se for o caso, a vantagem do produto frente aos demais existentes no mercado.

VIII – cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) expedido pela Anvisa para todos os fabricantes envolvidos na produção do produto alergênico industrializado;

IX – cópia do CBPF, emitido pela Autoridade Sanitária Competente do país onde se localizam as fábricas dos fabricantes do produto alergênico industrializado em todas as suas etapas de fabricação e do diluente, se for o caso, e do local que realiza a liberação de lote, caso estejam localizadas em outro país;

X – histórico da situação de registro do produto alergênico industrializado em outros países, quando for o caso;

XI – cópia do comprovante de registro no país de origem do produto alergênico industrializado, emitido pela Autoridade Sanitária competente do referido país;

XII – cópia da normativa nacional, internacional ou interna da empresa com a determinação das especificações do produto alergênico industrializado terminado;

XIII – relatório técnico do produto, em conformidade com o Art. 36 desta Resolução;

XIV – relatório de experimentação terapêutica, em conformidade com a Seção V do Capítulo III desta Resolução;

XV – plano de farmacovigilância;

XVI – relatórios periódicos de farmacovigilância atualizados, de acordo com a legislação sanitária vigente, obtidos de estudos clínicos fase IV e da comercialização do produto, quando aplicável;

XVII – código de barras (GTIN), para todas as apresentações;

XVIII – informações adicionais, de acordo com a RDC nº 68/03 e suas posteriores atualizações, sobre o controle de encefalopatia espongiforme transmissível, quando aplicável;

XIX – modelos de rótulos e embalagens secundárias, conforme RDC nº 71/2009 e suas posteriores atualizações; e

XX - folheto informativo, na forma do Anexo desta Resolução, para os extratos alergênicos industrializados, ou modelos de bulas, na forma da RDC nº 47/2009 e suas posteriores atualizações, para os demais produtos alergênicos industrializados.

Parágrafo único. A embalagem secundária dos extratos alergênicos industrializados deverá conter a seguinte expressão em caixa alta “VENDA EXCLUSIVA A FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO”.

Seção II

Relatório Técnico dos Produtos Alergênicos Industrializados

Art. 36. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto alergênico industrializado, a empresa solicitante deverá apresentar relatório técnico contendo as seguintes informações:

I – relação das empresas envolvidas na fabricação do produto:

a) nome, endereço e responsabilidade de cada fornecedor de material-fonte, fabricante do princípio ativo, do extrato alergênico a granel, do produto alergênico em sua embalagem primária, do produto alergênico terminado, do fabricante do diluente e do adjuvante, quando for o caso, e do emissor do certificado de liberação dos lotes do produto terminado, para cada local de fabricação proposto ou instalações envolvidas na fabricação e análise do produto alergênico.

II – dados gerais sobre o produto:

a) forma farmacêutica e apresentação;

b) composição completa da formulação, indicando os componentes básicos por dose a ministrar, por grama, mililitro ou unidade padrão internacional, acompanhados das respectivas funções que desempenham na fórmula, 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;

c) via(s) de administração;

d) instruções de uso;

e) indicações, finalidade ou uso a que se destina;

f) contraindicações;

g) efeitos colaterais;

h) reações adversas;

i) restrições ou cuidados que devem ser considerados;

j) precauções e advertências;

k) interações medicamentosas e alimentares;

l) alteração nos testes laboratoriais;

m) sinais, sintomas e condutas, em caso de superdoses;

n) prazo de validade;

o) cuidados de conservação;

p) temperatura de transporte;

q) especificações do material da embalagem primária e secundária; e

r) códigos ou convenções utilizados pela empresa para identificação dos lotes de princípio ativo, produto alergênico a granel, produto alergênico em sua embalagem primária e produto alergênico terminado;

III - histórico do desenvolvimento do produto, apontando a finalidade de uso de cada lote produzido (estudo de estabilidade, estudos pré-clínicos e clínicos);

IV – dados do material-fonte do extrato alergênico:

- a) descrição de cada material-fonte, incluindo a denominação científica, nomes comuns e o tipo do material-fonte;
- b) informações sobre a obtenção e caracterização do lote semente, para os alérgenos provenientes de microrganismos;
- c) método de cultivo, coleta e pré-tratamento de cada material-fonte, incluindo informação sobre o uso de agrotóxicos, se for o caso;
- d) validação da remoção de componente alergênico utilizado no meio de cultura, quando aplicável;
- e) condições de armazenamento de cada material-fonte, incluindo temperatura e material de embalagem;
- f) descrição das etapas de purificação ou qualquer outra de modificação do material-fonte antes do início da extração e justificativa para a realização dessas etapas; e
- g) lista e descrição dos testes de controle de qualidade realizados no material-fonte, contendo as especificações para cada teste.

V - caracterização do(s) extrato(s) alergênico(s) bruto(s), com a apresentação de:

- a) descrição dos alérgenos principais;
- b) descrição das propriedades físico-químicas e imunoquímicas dos alérgenos principais;
- c) atividade biológica dos alérgenos principais e atividade biológica total do extrato;
- d) determinação e quantificação de impurezas; e
- e) descrição e justificativa para modificações realizadas nos alérgenos, quando aplicável.

VI - etapas de fabricação do produto alergênico:

- 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 alergênico industrializado, desde a obtenção do princípio ativo até a embalagem final;
- 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 do produto alergênico, desde a obtenção do princípio ativo até a obtenção do produto alergênico industrializado terminado, desde o seu desenvolvimento;
- h) relatório da validação dos procedimentos de remoção e/ou eliminação virais utilizados, quando aplicável;

i) para o caso de alergóides, demonstração de consistência do processo de modificação do alérgeno;

j) protocolo e relatório de validação do processo de fabricação; e

k) validação e justificativa para os reprocessos;

VII – informações sobre o adjuvante, quando aplicável:

a) caracterização físico-química do adjuvante;

b) propriedades adsorptivas;

c) pureza; e

d) estabilidade;

VIII – informações sobre o diluente, quando aplicável:

a) composição;

b) caracterização físico-química;

c) pureza; e

d) estabilidade;

IX – controle de qualidade:

a) lista e descrição de todos os testes de controle de qualidade realizados no produto alergênico, desde o princípio ativo até o produto alergênico terminado, no diluente e no adjuvante, acompanhados dos respectivos limites de especificação;

b) descrição dos padrões de referência utilizados;

c) protocolo e relatório de validação de todos os testes utilizados para o controle de qualidade do produto alergênico, desde o princípio ativo até o produto alergênico terminado, do diluente e do adjuvante, de acordo com o disposto na RDC nº 899/03 e suas posteriores atualizações;

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

X – demonstração da consistência de produção:

a) resultados das análises de tendência dos parâmetros críticos de processo e dos atributos críticos de qualidade do maior número possível de lotes representativos do produto a ser registrado;

XI - 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 terminado; e

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

XII - documentação do Produto Padrão Interno de Referência (PPIR), conforme Seção III deste Capítulo;

XIII – descrição dos cuidados de armazenagem durante o transporte do material-fonte, do princípio ativo, intermediários, do produto alergênico a granel, do produto alergênico em sua embalagem primária, do produto alergênico terminado, do diluente e do adjuvante;

XIV – descrição e especificações dos recipientes, formas de acondicionamento e embalagens do princípio ativo, intermediários, do produto alergênico a granel, do produto alergênico em sua embalagem primária, do produto alergênico terminado, do diluente e do adjuvante e condições a serem mantidas para garantir a qualidade do produto;

XV - validação da cadeia de transporte:

a) protocolos e relatórios das qualificações de operação e desempenho dos sistemas utilizados para o transporte do princípio ativo, intermediários, do produto alergênico a granel, do produto alergênico em sua embalagem primária, do produto alergênico terminado e do diluente; e

b) protocolo e relatório de qualificação de operação e desempenho do sistema de transporte a ser utilizado para o transporte do produto alergênico terminado em território nacional;

XVI – descrição das soluções, componentes e meios de cultura usados na fabricação do produto alergênico, desde o princípio ativo até o produto alergênico terminado, acompanhada da descrição do controle de qualidade realizado em cada componente;

XVII - informações sobre os excipientes:

a) descrição das propriedades físico-químicas e microbiológicas;

b) descrição dos testes de controle de qualidade;

c) especificações dos excipientes;

d) descrição de possíveis interações químicas dos excipientes com os alérgenos; e

e) estudo demonstrando a eficácia do conservante utilizado, para aqueles produtos que contenham algum conservante em sua formulação final, mesmo após diluição máxima do extrato;

XVIII – protocolos e relatório dos estudos de estabilidade, em conformidade com o disposto na Seção IV deste Capítulo e com a RDC nº 50/2011 e suas posteriores atualizações.

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

§ 2º Sempre que uma unidade internacional de atividade biológica estiver definida pela Organização Mundial da Saúde, esta deve ser utilizada. No caso de uma unidade internacional não tiver sido definida, a unidade de atividade biológica deve ser expressa de forma a proporcionar informação inequívoca sobre a atividade da substância.

§ 3º Cada material-fonte deve ser caracterizado individualmente, mesmo aqueles que pertencem a um mesmo grupo homólogo.

§ 4º A uniformidade de um mesmo material-fonte proveniente de diferentes origens deve ser demonstrada.

§ 5º Para vacinas alergênicas industrializadas, a escolha e o número de extratos alergênicos simples presentes no produto devem ser justificados com base em dados científicos e clínicos.

§ 6º Todas as metodologias de análise adotadas pelo importador devem ser descritas detalhadamente.

§ 7º Na existência de mais de um local de fabricação para o princípio ativo, produto alergênico a granel, produto alergênico terminado, diluente e 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.

§ 8º 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 do produto; e

III - estudo de estabilidade de acordo com a RDC nº 50/2011 e suas posteriores atualizações, para cada local alternativo de fabricação.

Art. 37. Para vacinas alergênicas industrializadas e produtos alergênicos industrializados para diagnóstico, cujos extratos simples não sejam pertencentes ao mesmo grupo homólogo, deve ser enviada a mesma documentação técnica descrita nesta Seção para cada extrato simples utilizado na produção.

Seção III

Do Produto Padrão Interno de Referência

Art. 38. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto alergênico industrializado, a empresa solicitante deverá apresentar as seguintes informações relativas ao produto padrão interno de referência (PPIR):

I – caracterização do PPIR de cada extrato alergênico simples a ser registrado ou a ser utilizado na fabricação de um produto alergênico industrializado, incluindo informações qualitativas e quantitativas sobre a composição proteica, de carboidratos e de glicoproteínas;

II – demonstração de que todos os alérgenos relevantes estão presentes no PPIR e quantificação desses alérgenos;

III – qualificação e especificações do pool de soros utilizado para a identificação dos alérgenos;

IV - determinação do grau de pureza;

V – estudo de calibração do PPIR de cada extrato com o extrato de referência padrão nacional ou internacional, quando da existência destes;

VI – descrição, especificações adotadas e protocolos e relatórios de validação dos métodos utilizados para controle de qualidade do PPIR;

VII – propriedades alergênicas das proteínas do PPIR;

VIII – estudo de padronização “in vitro” do PPIR;

IX – estudo de padronização biológica “in vivo” do PPIR;

X – quantificação da atividade alergênica total;

XI - condições de armazenamento do PPIR; e

XII – protocolo e relatório do estudo de estabilidade do lote de PPIR, realizado de acordo com os Capítulos II e III da RDC nº 50/2011 e suas posteriores atualizações.

Seção IV

Da Estabilidade dos Produtos Alergênicos Industrializados

Art. 39. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto alergênico industrializado, a empresa solicitante deverá apresentar os protocolos e os relatórios dos estudos de estabilidade, de acordo com a RDC nº 50/2011 e suas posteriores atualizações, para o princípio ativo, intermediários e produto alergênico a granel, caso estes sejam armazenados, diluente e para o produto alergênico industrializado terminado.

§ 1º Para extratos alergênicos, dados completos de estabilidade devem ser enviados para o extrato representativo do grupo homólogo.

§ 2º Para os demais extratos alergênicos não-representativos do grupo homólogo, serão aceitos protocolos e relatórios de estudos de estabilidade de acompanhamento.

Art. 40. Os estudos de estabilidade devem incluir, entre outros, avaliação da variação de pureza e potência dos produtos alergênicos industrializados.

§ 1º Não serão aceitos dados de estabilidade que representem a potência do produto como quantidade de proteína total do extrato quando da disponibilidade de um teste específico para avaliação de potência.

§ 2º Caso a vacina alergênica industrializada seja proveniente de uma mistura de extratos alergênicos simples de diferentes grupos homólogos, a potência dos alérgenos principais de cada extrato simples deverá ser acompanhada durante todo o estudo de estabilidade de longa duração da vacina alergênica industrializada.

Art. 41. Para extratos alergênicos industrializados, destinados à venda para produção de produtos nominais ao paciente ou ao profissional de saúde, o fabricante do extrato alergênico deverá comprovar, por meio de estudos de estabilidade em uso, que o extrato alergênico mantém suas propriedades e qualidade após aberto durante um período pré-determinado e após um número máximo de perfurações do frasco.

Art. 42. Para extratos alergênicos industrializados, destinados à venda para produção de produtos nominais ao paciente ou ao profissional de saúde, o fabricante do extrato alergênico deverá demonstrar com quais outros extratos e diluentes seu produto poderá ser utilizado.

Art. 43. O solicitante do registro também deverá comprovar que o produto nominal ao paciente e ao profissional de saúde obtido a partir de determinado extrato, na maior e menor diluição, mantém suas propriedades e qualidade por um determinado período de tempo.

Seção V

Relatório de Experimentação Terapêutica dos Produtos Alergênicos Industrializados

Art. 44. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto alergênico industrializado, a empresa solicitante deverá apresentar relatório de experimentação terapêutica contendo os protocolos e relatórios completos dos seguintes estudos:

I – estudos não-clínicos de toxicidade;

II – estudo clínico abrangendo aspectos de tolerabilidade e de segurança, com avaliação dos efeitos da imunoterapia sobre o sistema imunológico;

III – estudo clínico de determinação de dose; e

IV – estudo(s) clínico(s) pivotal(is) de segurança e eficácia.

§ 1º Não serão aceitos estudos clínicos de não-inferioridade ou de equivalência entre produtos alergênicos para demonstração de eficácia.

§ 2º Para produtos alergênicos para fins de diagnóstico será necessária a apresentação de estudos diagnóstico “in vivo”/acurácia em humanos.

Art. 45. 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.

CAPÍTULO IV

DO PÓS-REGISTRO DE PRODUTOS ALERGÊNICOS

Art. 46. Além do caso previsto neste Capítulo, as alterações pós-registro e renovação de registro de produtos alergênicos industrializados devem atender ao disposto na RDC nº 49/2011 e suas posteriores atualizações.

Seção I

Da Inclusão de Novo Extrato Alergênico Simples

Art. 47. A inclusão de novos extratos alergênicos simples poderá ocorrer caso os novos extratos pertençam ao mesmo grupo homólogo do extrato simples já registrado e caso o novo extrato já conte da lista de grupos homólogos.

Art. 48. Para a inclusão de novos extratos alergênicos simples em um registro pré-existente, a empresa deverá apresentar a seguinte documentação, além daquela prevista no Capítulo II da RDC nº 49/2011:

- I - dados do material-fonte do extrato alergênico;
- II – estudo de caracterização do extrato alergênico simples a ser incluído;
- III – descrição e comparação do processo de fabricação, incluindo equipamentos, do extrato alergênico a ser incluído com o do extrato alergênico já registrado;
- IV - controle de qualidade;
- V - consistência de produção;
- VI - descrição e especificações das embalagens primária e secundária;
- VII - documentação do Produto Padrão Interno de Referência (PPIR); e
- VIII - protocolo e relatório de estudo de estabilidade de acompanhamento em conformidade com o disposto nesta norma e na RDC nº 50/2011 e suas posteriores atualizações.

Parágrafo único. O estudo de estabilidade a ser apresentado poderá estar em andamento.

Art. 49. A inclusão de novos extratos alergênicos simples enquadra-se nas alterações de Nível 2 conforme definições da RDC nº 49/2011 e suas atualizações.

Seção II

Da Alteração do Lote de Produto Padrão Interno de Referência

Art. 50. Para a alteração do lote de produto padrão interno de referência, a empresa deverá apresentar a seguinte documentação, além daquela prevista no Capítulo II da RDC nº 49/2011:

- I – caracterização do novo lote de PPIR;
- II – demonstração de que todos os alérgenos relevantes estão presentes no PPIR e quantificação desses alérgenos;
- III – qualificação e especificações do pool de soros utilizado para a identificação dos alérgenos;
- IV - determinação do grau de pureza;
- V – estudo de calibração do novo lote de PPIR com o extrato de referência padrão nacional ou internacional, quando da existência destes, e com o lote anterior de PPIR;
- VI – estudo de padronização “in vitro” do PPIR;
- VII – estudo de padronização biológica “in vivo” do PPIR;

VIII – quantificação da atividade alergênica total;

IX - condições de armazenamento do PPIR; e

X – protocolo e relatório do estudo de estabilidade do lote de PPIR, realizado de acordo com os Capítulos II e III da RDC nº 50/2011 e suas posteriores atualizações.

Art. 51. A alteração do padrão interno de referência enquadra-se nas alterações de Nível 2 conforme definições da RDC nº 49/2011 e suas atualizações.

CAPÍTULO V

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 52. Fica revogada a Resolução RDC nº 233, de 17 agosto de 2005.

Art. 53. Para os produtos alergênicos industrializados registrados na vigência da RDC nº 233/2005, não será necessário adequação a esta Resolução para manutenção do registro.

§1º Será facultado ao detentor de registro o desmembramento do processo de registro para adequação a esta Resolução.

§2º Para os pós-registros de produtos alergênicos industrializados registrados na vigência da RDC nº 233/05, poderão ser solicitados dados de caracterização, produção, controle de qualidade e estabilidade discriminados nesta Resolução.

Art. 54. 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. 55. Esta Resolução entra em vigor 90 dias após a data de sua publicação.

Anexo

Folheto informativo

- Identificação do produto
- Apresentação
- Composição
- Características organolépticas
- Finalidade do produto
- Resultados de eficácia
- Compatibilidade com diluentes e outros extratos alergênicos
- Cuidados de armazenamento
- Modo de usar

- Dizeres legais:

- sigla "MS" mais o número de registro no Ministério da Saúde conforme publicado em Diário Oficial da União (D.O.U.), sendo necessários os 9 (nove) dígitos iniciais.

- nome, número de inscrição e sigla do Conselho Regional de Farmácia do responsável técnico da empresa titular do registro.

- nome, endereço e número do Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) da empresa titular do registro no Brasil.

- expressão "Indústria Brasileira", quando aplicável.

- telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), de responsabilidade da empresa titular do registro.

- nome e endereço da empresa fabricante, quando ela diferir da empresa titular do registro, citando a cidade e o estado precedidos pela frase "Fabricado por:" e inserindo a frase "Registrado por:" antes dos dados da detentora do registro.

- nome e endereço da empresa fabricante, quando o medicamento for importado, citando a cidade e o país precedidos pela frase "Fabricado por" e inserindo a frase "Importado por:" antes dos dados da empresa titular do registro.

- nome e endereço da empresa responsável pela embalagem do medicamento, quando ela diferir da empresa titular do registro ou fabricante, citando a cidade e o estado ou, se estrangeira, a cidade e o país, precedidos pela frase "Embalado por:" e inserindo a frase "Registrado por:" ou "Importando por:", conforme o caso, antes dos dados da empresa titular do registro;