



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

**Consulta Pública nº 47, de 7 de junho de 2005.**  
**D.O.U de 08/06/2005**

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições 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 "e" 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 em 6 de junho de 2005,

considerando a necessidade de atualizar as normas e procedimentos relativos à Notificação de Produtos de Grau 1;

adota a seguinte Consulta Pública e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 15 (quinze) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de alteração da RDC nº 324 de 2004, em anexo.

Art. 2º Informar que a proposta da nova RDC "**Regulamento Técnico de Produção e Controle de Qualidade para Registro, Alteração e Revalidação dos Registros dos Extratos Alergênicos e dos Produtos Alergênicos**" estará disponível, na íntegra, durante o período de consulta no sítio <http://www.anvisa.gov.br/divulga/consulta/index.htm> e que as sugestões deverão ser encaminhadas por escrito para o seguinte endereço: "Agência Nacional de Vigilância Sanitária, SEPN 511, Bloco "A" Ed. Bittar II, Asa Norte, Brasília, DF, CEP 70.750.541" ou Fax: (061)448-6287 ou E-mail: [produtos.biologicos@anvisa.gov.br](mailto:produtos.biologicos@anvisa.gov.br)

Art. 3º Findo o prazo estipulado no Art. 1º a Agência Nacional de Vigilância Sanitária poderá articular-se com os órgãos e entidades envolvidos e aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para que indiquem representantes nas discussões posteriores, visando a consolidação de texto final.

CLAUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES

ANEXO

**REGULAMENTO TÉCNICO**

**RESOLUÇÃO - RDC Nº. \_\_ DE \_\_ DE 2005**

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 XXXXX

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 fabricação, distribuição e comercialização 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. 3 Esta Resolução da Diretoria colegiada entra em vigor na data de sua publicação.

CLÁUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES

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 alérgico-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

Produtos parcialmente processados, 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 concentração 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 cabina 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 e devem ser manipulados em cabina 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 cabina 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 cabina 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 cumpram com a RDC 33/00 e que possuam cabina 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 cabina 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 dos Produtos Alergênicos para diagnóstico e/ou das Vacinas alergênicas realizados a partir dos produtos terminados, realizados pelo profissional habilitado, na prática clínica, 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 injetável, 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) Pólenes;
- 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 Produtos Alergênicos que devem ser registrados, serão subdivididos em três (3) categorias:

13.1.- Os Produtos Alergênicos cujos Registros sejam solicitados após a data de publicação deste Regulamento Técnico, devem cumprir com todas as exigências do mesmo.

13.2.- Os Produtos Alergênicos em processo de análise da solicitação do Registro na ANVISA, na data de publicação deste Regulamento Técnico, têm prazo de um (1) ano a partir da data de publicação do Registro, para cumprir com todas as exigências deste Regulamento.

13.3.- Os Produtos Alergênicos comercializados com Registros válidos ou não registrados na data de publicação deste Regulamento Técnico, devem adequar-se às exigências do mesmo no prazo máximo de dois (2) anos após a data de publicação deste Regulamento Técnico.

14.- A partir do terceiro (3º) ano de publicação deste regulamento, no ato de protocolar a revalidação de registro, o solicitante deve ter cumprido todas as exigências do mesmo 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 família que pertençam, desde que sejam produzidas pelo mesmo 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 Alergênicos Estéreis (BPMPAE) 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 ou segundo as características descritas pelo produtor no ato de registro.

### **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.- Pólenes:**

1.1.- O conteúdo de pesticidas representativos e chumbo deve ser dosado em uma amostra representativa de lotes de pólenes, de maneira a demonstrar que seus níveis são mantidos no mínimo.

3.1.2.- 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 (3°) 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 efetuados 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, à 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 imunoblotting 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 imunoenaios, 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 à 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 Autorização 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 ministrar 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 afins 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 estabelecidos pelos regulamentos internacionalmente já reconhecidos, tais como EMEA, ICH, MERCOSUL, FDA, OMS.

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 do princípio ativo do Extrato Alergênico (novas fontes naturais de alérgenos, novas substâncias químicas alergênicas (haptens) 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;

#### 2.II.- 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 do fabricante do(s) princípio(s) ativo(s);
- d) Alteração 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 do local de fabricação do produto
- Substituição 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 Biológico 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 OU CISÃO DE EMPRESAS:

#### 3.I.- 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.II.- 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 primário 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.

##### 4.11.- 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