**RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 46, DE 18 DE MAIO DE 2000**

**(Publicada em DOU nº 96-E, de 19 de maio de 2000)**

**A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11 inciso IV, do Regulamento da ANVS aprovado pelo Decreto 3.029, de 16 de abril de 1999, em reunião realizada em 10 de maio de 2000,

considerando o desenvolvimento científico e tecnológico na área de produção e controle de produtos de origem plasmática;

considerando a importância de compatibilizar a legislação nacional com os instrumentos harmonizados no âmbito do Mercosul, Res. GMC nº 33/99;

considerando a necessidade de regulamentar os processos de Produção e Controle de Qualidade dos Produtos Hemoderivados de Uso Humano,

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

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico para a Produção e Controle de Qualidade de Hemoderivados de Uso Humano, que consta como Anexo.

Art. 2º As empresas detentoras de Registro de Produto Hemoderivado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde são responsáveis pela execução dos procedimentos de Controle de Qualidade para liberação dos seus lotes, previstos no Anexo I da presente Resolução.

Parágrafo único. A execução das análises de controle de qualidade no território nacional, sempre que exigidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, obedecerá ao disposto no inciso XXXI, Art. 3º do Decreto 79094/77 (Análise Fiscal).

Art. 3º O detentor do registro do produto importado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde deve apresentar à Agência Nacional de Vigilância Sanitária, quando da solicitação de importação, para cada lote de produto acabado importado, os seguintes documentos: a) declaração da origem do plasma utilizado; b) certificado da liberação da sorologia deste plasma; c) certificado de análise do controle da qualidade.

§ 1º Os documentos de que trata o caput deste artigo, deverão ser emitidos pelo fabricante.

~~§ 2º As licenças de importação (L.I.) dos hemoderivados de uso humano serão previamente autorizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, com base na avaliação da documentação apresentada, conforme legislação específica vigente.~~ **(Revogado pela Resolução - RDC nº 58, de 17 de dezembro de 2010)**

~~Art. 4º O desembarque de hemoderivados de uso humano importados, devidamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, será efetuado nos Portos e Aeroportos relacionados no Anexo II da presente Resolução, não sendo permitida a entrada dos referidos produtos nos demais portos, aeroportos e outras vias de acesso ao País.~~ **(Revogado pela Resolução - RDC nº 208, de 5 de janeiro de 2018)**

~~Art. 5º No ato do desembaraço aduaneiro pela autoridade sanitária local, nos portos e aeroportos relacionados no Anexo II da presente Resolução, todos os lotes serão submetidos à análise de controle de qualidade quanto a atividade específica, ensaios químicos, sorológicos e documental. Para tanto a Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras deve coletar, 10 (dez) frascos por lote do produto, e enviá-los ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS e/ou laboratórios pertencentes à Rede Nacional de Laboratórios Oficiais.~~ **(Revogado pela Resolução - RDC nº 58, de 17 de dezembro de 2010)**

~~§ 1º Os lotes de hemoderivados importados somente poderão ser liberados para uso no Brasil após verificação da conformidade da documentação apresentada e do(s) laudo(s) analítico(s) Satifastório(s) emitido(s) pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS e/ou laboratórios pertencentes à Rede Nacional de Laboratórios Oficiais.~~ **(Revogado pela Resolução - RDC nº 58, de 17 de dezembro de 2010)**

~~§ 2º Os medicamentos hemoderivados de uso humano estão sujeitos a inspeção física pela autoridade sanitária, de acordo com as Normas Técnicas específicas, antes do desembaraço aduaneiro.~~ **(Revogado pela Resolução - RDC nº 58, de 17 de dezembro de 2010)**

Art. 6º O detentor do registro do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde deve apresentar à Agência Nacional de Vigilância Sanitária, quando da finalização de cada lote do produto acabado nacional, os seguites documentos: a) declaração da origem do plasma utilizado; b) certificado da liberação da sorologia deste plasma; c) certificado de análise de controle da qualidade.

§ 1º Os documentos de que trata o caput deste artigo deverão ser emitidos pelo fabricante.

~~§ 2º Cada lote do produto acabado nacional será submetido à análise da documentação apresentada e análise de Controle de Qualidade quanto a atividade específica e características físico-químicas, devendo as Vigilâncias Sanitárias dos Estados, da sede da planta produtora, coletar 10 (dez) frascos por lote do produto e enviá-los ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS e/ou laboratórios pertencentes à Rede Nacional de Laboratórios Oficiais.~~ **(Revogado pela Resolução - RDC nº 58, de 17 de dezembro de 2010)**

§ 3º Os lotes de hemoderivados nacionais somente poderão ser liberados para uso no Brasil após verificação da conformidade da documentação apresentada e do laudo analítico Satisfatório emitido pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS e/ou laboratórios pertencentes à Rede Nacional de Laboratórios Oficiais.

Art. 7º É de responsabilidade do detentor do registro do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, importar produtos com prazo de validade não inferior a 50% de sua vida útil.

Parágrafo único. O transporte e a estocagem de produtos hemoderivados devem observar as condições estabelecidas do Anexo I da presente Resolução sendo de responsabilidade da Instituição que desempenha tal atividade.

Art. 8º O descumprimento das Normas estabelecidas nesta Resolução constitui infração sanitária, sujeitando o infrator às penalidades previstas na Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977.

Art. 9º Esta Resolução de Diretoria Colegiada, entra em vigor na data de sua publicação, ficando revogada a Portaria Conjunta nº 2 SVS/MS – SPS/MS, de 30 de outubro de 1998.

GONZALO VECINA NETO

**Anexo I**

**Regulamento Técnico para a Produção e Controle de Qualidade de Hemoderivados de Origem Plasmática.**

**A. ASPECTOS GERAIS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE HEMODERIVADOS**

A.1. DEFINIÇÕES

A. 1.1. DENOMINAÇÕES

A.1.1.1. Albumina Humana

A.1.1.2. Imunoglobulina Humana Normal

A.1.1.3. Imunoglobulina Humana Específica

A.1.1.4. Concentrado de Fator VIII

A.1.1.5. Concentrado de Fator IX

A.1.1.6. Complexo Protrombínico

A.1.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

Os Hemoderivados são Produtos Farmacêuticos obtidos a partir do plasma humano, submetidos a processos de industrialização e normatização que lhes conferem qualidade estabilidade, atividade e especificidade.

A.2. TERMINOLOGIA

A.2.1. UNIDADE

Volume de sangue total ou de um de seus componentes, obtido de coleta única, de um só doador, em sistema fechado, apirogênico e estéril, em recipiente único, contendo solução anticoagulante e preservadora.

A.2.2. UNIDADE DE SANGUE TOTAL

Sangue coletado do sistema venoso de um só doador, em uma única doação, em sistema fechado, apirogênico e estéril, em recipiente único, contendo solução anticoagulante e preservadora e que não foi submetido a nenhum processo de separação física de seus componentes.

A.2.3. HEMOCOMPONENTE (COMPONENTE)

Parte de uma unidade de sangue total, separada da mesma por processos físicos.

A.2.4. PROCESSAMENTO DO SANGUE

Conjunto de procedimentos físicos utilizados para a obtenção de hemocomponentes a partir de unidades de sangue total ou de outro hemocomponente.

A.2.5. PLASMA

Porção líquida remanescente após separação física dos elementos celulares do sangue total, através de processos de sedimentação, centrifugação ou obtida por plasmaferese.

A.2.6. PLASMA FRESCO

Plasma obtido de uma unidade de sangue total, em sistema fechado, utilizado ou processado dentro do prazo máximo de 8 horas após a coleta do sangue.

A.2.7. PLASMA FRESCO CONGELADO (PFC)

Plasma fresco cujo processo de congelamento se completou em um prazo máximo de 8 horas após a coleta, devendo ser estocado a temperatura não superior a 20ºC negativos.

A.2.8. PLASMA CONGELADO

Plasma obtido de uma unidade de sangue total, separado em sistema fechado, cujo processo de congelamento se completou em mais de 8 horas após a coleta, devendo ser estocado a temperatura não superior a 20ºC negativos.

A.2.9. PLASMA REMANESCENTE

Plasma obtido a partir de plasma fresco, plasma fresco congelado ou plasma congelado após a retirada do(s) componente(s), devendo ser recongelado e estocado em temperatura não superior a 20ºC negativos.

A.2.10. PLASMA RECUPERADO

Plasma que não preenche os requisitos de plasma fresco, plasma fresco congelado, plasma congelado ou plasma remanescente e que se destina exclusivamente à produção de hemoderivados, devendo ser estocado a temperatura não superior a 20ºC negativos.

A.2.11. PLASMAFERESE

Procedimento de obtenção de plasma a partir da coleta de sangue total, onde os elementos celulares são removidos e devolvidos ao doador durante a doação.

A.2.12. UNIDADE DE PLASMAFERESE

Volume de plasma obtido em processo único de plasmaferese de um só doador, em sistema fechado, apirogênico, estéril e em recipiente único.

A.2.13. PLASMA HUMANO PARA FRACIONAMENTO

Plasma destinado exclusivamente à produção de hemoderivados.

A.2.14. CRIOPRECIPITADO

Preparado bruto contendo Fator VIII, obtido de unidades de plasma provenientes de unidades de sangue total e/ou de unidades de plasmaferese, através de processo envolvendo congelamento, descongelamento e centrifugação a frio.

A.2.15. MATÉRIA-PRIMA

Toda substância de qualidade definida, utilizada na produção de hemoderivados, excluindo-se os materiais de envase.

A.2.16. FRACIONAMENTO DO PLASMA

Conjunto de procedimentos físicos e/ou químicos utilizados na obtenção de produtos hemoderivados a partir de plasma.

A.2.17. MISTURA INICIAL (POOL DE PLASMA)

Volume resultante da mistura de número variável de unidades de plasma ou unidades de plasmaferese utilizado como matéria prima no processo de obtenção de hemoderivados.

A.2.18. PRODUTO CONCENTRADO A GRANEL (“BULK” CONCENTRADO)

Material concentrado e purificado obtido por processamento da mistura inicial.

A.2.19. PRODUTO A GRANEL (“BULK” FINAL)

Solução estéril e apirogênica, obtida a partir do produto concentrado a granel, acondicionada em recipiente único e devidamente identificada.

A.2.20. PRODUTO ENVASADO

Produto estéril e apirogênico envasado em um único ciclo de enchimento asséptico, em frascos definitivos e hermeticamente fechados .

A.2.21. INATIVAÇÃO / ELIMINAÇÃO VIRAL

Processo validado, autorizado pela Autoridade Sanitária competente, ao qual devem ser submetidos os hemoderivados e que tem por objetivo eliminar ou inativar vírus infecciosos conhecidos.

A.2.22. LOTE

Conjunto de frascos definitivos, fechados hermeticamente, que contém um produto homogêneo quanto à sua composição e risco de contaminação durante os processos de inativação viral e enchimento asséptico e, se necessário, liofilização.

A.2.23. PRODUTO ACABADO

Produtos farmacêuticos que tenham passado por todas as fases de produção e acondicionamento. Depois de ser liberado, o produto acabado constitui em medicamento pronto para uso. O Produto Acabado deve ser produzido e identificado, de acordo com os critérios e limites estabelecidos por este Regulamento Técnico.

A.2.24. CERTIFICAÇÃO DAS UNIDADES HEMOTERÁPICAS FORNECEDORAS DE MATÉRIA PRIMA (plasma e/ou crioprecipitado)

Atividade realizada pelo produtor de hemoderivados na(s) unidade(s) hemoterápica(s) fornecedora(s) de matéria prima e que tem por objetivo certificar que o fornecedor cumpre com as normas de seleção de doadores, coleta, controle sorológico, processamento, estocagem e transporte e, que possui um sistema de identificação e registro que permita o rastreamento da matéria prima e dos processos de obtenção e controle da mesma.

A.2.25. VALIDAÇÃO

Ato documentado que demonstra que qualquer processo ou procedimento relacionado a produção e controle permite alcançar os resultados esperados.

A.3. NORMAS GERAIS DE PRODUÇÃO E CONTROLE

A.3.1. Generalidades

A.3.1.1. A matéria prima para a obtenção de hemoderivados de origem plasmática pode ser plasma fresco, plasma fresco congelado, plasma congelado, plasma recuperado, plasma remanescente ou crioprecipitado devendo cada unidade ser identificada de maneira a permitir relacioná-la corretamente ao doador e a respectiva doação.

A.3.1.2. A matéria-prima para a obtenção de hemoderivados, deve ser obtida e fornecida por instituição hemoterápica devidamente autorizada pela Autoridade Sanitária competente.

A.3.1.3. As unidades de plasma utilizadas para produção de hemoderivados devem ser provenientes de unidades de sangue total e/ou de plasmaférese obtidas de doadores sãos que tenham sido submetidos a rigorosos exames médicos e cuja história clínica tenha sido estudada minuciosamente.

A.3.1.4. Cada unidade de plasma utilizada para produção de hemoderivados, deve ser submetida individualmente pelo menos aos controles sorológicos obrigatórios estabelecidos na Monografia de “Plasma Humano para Fracionamento” segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

A.3.1.5. A planta produtora de hemoderivados, deve efetuar o controle sorológico de cada unidade de plasma, de plamaférese e de crioprecipitado a ser utilizada na produção de hemoderivados, ou certificar os procedimentos operacionais da(s) instituição(ões) hemoterápica(s) fornecedora(s) da matéria-prima. Esta certificação deverá realizar-se, no mínimo, uma vez a cada 12 (doze) meses.

A.3.1.6. Todas as máterias-primas utilizadas nos processos de produção de hemoderivados devem ser submetidas a controle de qualidade e aprovadas de acordo com o estabelecido nas Boas Práticas de Fabricação e Controle vigentes no País. Os ensaios realizados devem cumprir com os requisitos estabelecidos nas monografias descritas na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) ou Européia, última edição.

A.3.1.7. O produtor de hemoderivados é responsável pela qualidade de todas as matérias- primas utilizadas para obtenção de seus produtos.

A.3.1.8. Os procedimentos físico-químicos de purificação de proteínas para obtenção de hemoderivados, devem resultar em preparações protéicas eficazes e seguras para uso endovenoso ou intramuscular.

A.3.1.9. Todos os procedimentos utilizados para a produção e controle de hemoderivados devem ser validados regularmente de acordo com as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos o estabelecido nas Boas Práticas de Fabricação e Controle vigentes no País.

A.3.1.10. A garantia de eficácia e segurança do produto não pode ser assumida "a priori" quando novos processos de produção são introduzidos a menos que, os mesmos sejam validados, e que se demonstrem que o produto obtido por tais processos, está de acordo com os critérios e limites estabelecidos por este Regulamento Técnico.

A.3.1.11. Equipamentos, procedimentos e todos os materiais que podem introduzir componentes alergênicos no produto final, não devem ser utilizados.

A.3.1.12. Todos os frascos-ampola e rolhas utilizados no envase primário de hemoderivados, devem cumprir com os requisitos para envases de produtos injetáveis, relativa as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos.

A.3.1.13. Todos os materiais que tenham estado em contato com hemocomponentes e/ou hemoderivados, devem ser descontaminados por métodos de comprovada ação bactericida, fungicida e viricida antes de serem reutilizados.

A.3.1.14. Os resíduos de produção, sólidos e líquidos, devem ser tratados de acordo com os requisitos estabelecidos pela autoridade competente do país produtor.

A.3.2. PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO (POPs) DE PRODUÇÃO E CONTROLE

Todas as atividades desenvolvidas em uma planta produtora de hemoderivados, devem cumprir rigorosamente os Procedimentos Operacionais Padrão de Produção e Controle. Tais procedimentos devem ser revisados e atualizados periodicamente e aprovados pelo Diretor Técnico da planta produtora.

A.3.3. REGISTROS

A.3.3.1. A planta produtora de hemoderivados deve manter, para cada lote produzido, registros :

A.3.3.1.1. Da matéria prima utilizada incluindo-se a relação das unidades de plasma e de plasmaferese e dos resultados dos controles sorológicos realizados,

A.3.3.1.2. Dos procedimentos de produção e controle,

A.3.3.1.3. Dos resultados obtidos,

A.3.3.1.4. De sua distribuição.

A.3.3.2. Estes registros, devem estar disponíveis na Unidade de Controle de Qualidade do produtor, por no mínimo hum ano após expirados os prazos de validade dos respectivos lotes de hemoderivados.

A.3.3.3. Devem também, ser mantidos registros de uso, calibração, limpeza e manutenção de todos os equipamentos utilizados no processo.

A.3.4. CONSERVANTES E ESTABILIZANTES

A.3.4.1. Conservantes não devem ser adicionados aos hemoderivados de uso endovenoso.

A.3.4.2. Antibióticos não devem ser utilizados como conservantes, nem com nenhum outro propósito no processamento do plasma ou no produto final.

A.3.4.3. Estabilizantes aprovados por este Regulamento, podem ser utilizados afim de prevenir a desnaturação protéica dos hemoderivados.

A.3.5. CONTAMINAÇÃO POR MICROORGANISMOS

Todas as etapas do processo de produção devem realizar-se de modo a evitar a contaminação por qualquer microorganismo. O controle da contaminação durante o processo de preparação deve ser conduzido de maneira a detectar e identificar microorganismos eventualmente contaminantes.

A.3.6. INSTALAÇÕES

A.3.6.1. As instalações destinadas ao fracionamento do plasma devem ter desenho e localização que facilitem a execução das operações inerentes ao trabalho que é desenvolvido na área. Os procedimentos de limpeza e manutenção, devem estar de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF) para Produtos Farmacêuticos, vigentes no País.

A.3.6.2. As diferentes operações: estocagem de matéria-prima, fracionamento, inativação viral, enchimento asséptico, liofilização, controle da qualidade, embalagem, rotulagem e estocagem do produto acabado , devem ser efetuadas em áreas separadas.

A.3.6.3. O plasma deve ser armazenado a uma temperatura não superior a 20ºC negativos, em instalações que são utilizadas exclusivamente para este fim.

A.3.6.4. O fracionamento do plasma deve realizar-se de maneira a minimizar o risco de contaminação microbiológica assim como a desnaturação protéica, utilizando-se sistemas fechados ou protegidos.

A.3.6.5. No caso de não haver sistema fechado, a área de fracionamento deve ser no mínimo, classe 100.000.

A.3.6.6. A área de fracionamento deve ser distinta daquelas onde ocorra processamento de proteínas de origem não humana, manipulação de material microbiológico ou de animais.

A.3.6.7. O enchimento asséptico deve ser realizado sob fluxo laminar classe 100, localizado em área classe 10.000 no mínimo.

A.3.6.8. A área onde se realiza a mistura inicial deve ser no mínimo, classe 100.000

A.3.7. EQUIPAMENTOS

A.3.7.1. Os equipamentos utilizados na coleta, processamento, estocagem e distribuição de matérias-prima, produtos intermediários ou produto acabado, devem cumprir as Boas Práticas de Fabricação (BPF) para Produtos Farmacêuticos, vigentes no País.

A.3.7.2. Os equipamentos utilizados em todas as operações de produção e de controle de hemoderivados devem ser submetidos a manutenção e calibração periódicas, de acordo com os manuais dos fabricantes.

A.3.7.3. Todas as superfícies que entram em contato com o plasma e suas frações ou com solventes, não devem interagir com os mesmos. Superfícies metálicas devem ser resistentes a abrasivos e corrosivos.

A.3.7.4. Os equipamentos devem ser facilmente lavados, sanitizados e/ou esterilizados.

A.3.7.5. Todos os agentes químicos utilizados como sanitizantes, devem ser completamente eliminados, antes que o equipamento seja novamente utilizado.

A.3.8. INSUMOS

A.3.8.1. ÁGUA PARA INJETÁVEIS

A água utilizada no processo, na formulação do produto a granel, na lavagem final dos equipamentos e de todos os recipientes, deve ser de qualidade injetável, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) ou Européia, última edição.

A.3.8.2. VAPOR PURO

O vapor para limpeza e desinfecção dos equipamentos e recipientes deve ser obtido a partir de água de qualidade injetável.

A.3.9. PESSOAL

A.3.9.1. Uma planta produtora de hemoderivados, deve ter um Diretor Técnico/ Farmacêutico Responsável / Regente, Profissional Farmacêutico, responsável perante a Autoridade Sanitária pelo cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), das Boas Práticas de Laboratório (BPL), das Normas de Biossegurança, e pela implementação de um Programa de Garantia da Qualidade.

A.3.9.2. O pessoal envolvido no Controle de Qualidade deve ser independente da produção e seu responsável deve ser diretamente subordinado ao diretor técnico.

A.3.9.3. As pessoas que trabalham em uma planta de produção de hemoderivados, devem ser adequadamente treinadas em suas funções, tanto no aspecto técnico, quanto nas Boas Práticas de Fabricação (BPF), Boas Práticas de Laboratório (BPL), nos Procedimentos de Biossegurança e na Garantia da Qualidade.

A.3.9.4. As pessoas que manipulam sangue, seus componentes e derivados ou trabalham em áreas onde estes materiais são processados, devem utilizar equipamento de proteção individual.

A.3.9.5. Todo o pessoal, previamente a sua contratação, deve ser submetido a exames clínicos e laboratoriais. Esses exames devem ser repetidos anualmente.

A.3.9.6. O pessoal deverá informar sobre qualquer tipo de transtorno (por exemplo: diarréia, tosse, resfriado, pele ou cabelo infectados, feridas, febre de origem obscura) que podem provocar a disseminação de microorganismos no ambiente de trabalho.

A.3.9.7. Os portadores de doenças infecto-contagiosas, a critério médico, devem ser temporária ou definitivamente afastados das áreas de produção.

A.3.9.8. As pessoas que trabalham diretamente com sangue, seus componentes e derivados, devem estar imunizadas contra Hepatite B e outras enfermidades transmitidas pelo sangue.

**B. ALBUMINA HUMANA**

B.1. DENOMINAÇÃO

Albumina Humana

B.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

Albumina Humana é uma solução protéica, estéril, e apirogênica, obtida por fracionamento de plasma e que corresponde eletroforéticamente à fração Albumina do plasma humano.

B.3. MATÉRIA-PRIMA

B.3.1. GENERALIDADES

B.3.1.1. A matéria-prima para a obtenção de Albumina Humana pode ser plasma fresco, plasma fresco congelado, plasma congelado, plasma recuperado, plasma remanescente ou unidade de plasmaférese, devendo cada unidade ser identificada de maneira a permitir relacioná-la corretamente ao doador à respectiva data de doação.

B.3.1.2. A matéria-prima não deve ser manipulada além do estritamente necessário. A exposição a temperaturas superiores a 20ºC negativos e repetidos descongelamentos devem ser evitados, pois podem desnaturar as proteínas e/ou dar origem a substâncias vasoativas.

B.3.2. CONTROLE DA MATÉRIA-PRIMA

B.3.2.1. O Plasma Humano para Fracionamento utilizado como matéria-prima para a produção de Albumina deve ser proveniente de unidades de sangue total e/ou de plasmaférese que tenham sido submetidas, individualmente aos controles sorológicos obrigatórios estabelecidos na Monografia para Plasma Humano para Fracionamento, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

B.3.2.2. Quando se tratar de produtos importados extra zona, as unidades de plasma e de plasmaférese utilizados como matéria-prima para a produção de Albumina devem ser provenientes de unidades de sangue total e/ou de plasmaférese que tenham sido submetidas, individualmente aos controles sorológicos obrigatórios no país origem, sendo obrigatória a realização de testes para HIV 1 e 2, Hepatite B e Hepatite C. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

B.3.2.3 A Autoridade Sanitária competente do pais receptor deve analisar o perfil epidemiológico das patologias transmissíveis pelo sangue existentes no país de origem da matéria-prima, podendo exigir a realização de outros testes em cada unidade de plasma a processar.

B.3.2.4. A planta produtora de Albumina, deve efetuar o controle sorológico de cada unidade de plasma ou de plasmaférese, a ser utilizada na produção de hemoderivados, ou certificar os procedimentos operacionais da(s) instituição(ões) hemoterápica(s) fornecedora(s) da matéria-prima. Esta certificação deverá realizar-se, no mínimo, uma vez a cada 12 (doze) meses.

B.3.2.5. O produtor de Albumina é responsável pela qualidade do plasma e de todas as matérias-primas utilizadas para obtenção de seus produtos.

B.4. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE FABRICAÇÃO

B.4.1. CONTROLE DA MISTURA INICIAL

B.4.1.1. Determinação Potenciométrica do pH,

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

B.4.1.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto, ou Bradford.

B.4.1.3. Provas Sorológicas

Durante a fabricação de hemoderivados o primeiro pool homogêneo de plasma, deve ser submetido aos ensaios para antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg), anticorpos contra vírus da Hepatite C (anti-HCV) e anticorpos contra vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 e 2 (anti-HIV 1 e 2). Estas determinações devem utilizar métodos de sensibilidade e especificidade adequados, e a mistura inicial deverá ser não reagente para estes marcadores.

B.4.2. CONTROLE DE PRODUTO CONCENTRADO A GRANEL

B.4.2.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

B.4.2.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

B.4.2.3. Determinação de Pureza por Eletroforese

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida à Análise Eletroforética, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

B.4.2.4. Determinação de Sódio e Potássio

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida a Determinação da Concentração de Sódio e de Potássio, por fotometria de chama, fotometria de absorção atômica, espectrometria de emissão atômica ou potenciometria com eletrodos específicos.

B.4.3. PRODUTO A GRANEL

B.4.3.1. Preparação

O produto a granel é obtido por diluição do produto concentrado a granel com Água para Injetáveis seguida de ajustes dos parâmetros físico-químicos e de filtração esterilizante.

B.4.3.2. Estabilizantes

Pode-se utilizar octanoato de sódio (caprilato de sódio) e/ou acetiltriptofanato de sódio, como estabilizantes para prevenir a desnaturação da Albumina.

B.4.3.3. CONTROLE DO PRODUTO A GRANEL

B.4.3.3.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,7 e 7,3.

B.4.3.3.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

B.4.3.3.3. Determinação da Pureza Eletroforética

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida Determinação de Pureza por Eletroforese de zona, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Na análise do eletroforetograma a banda com mobilidade correspondente à fração Albumina deve corresponder pelo menos a 95% do total de proteínas presentes na amostra

B.4.3.3.4. Determinação de Sódio

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida a Determinação da Concentração de Sódio, por fotometria de chama, fotometria de absorção atômica, espectrometria de emissão atômica (589nm) ou potenciometria com eletrodos específicos. A concentração de sódio não deve ser superior a 160 mmol/l, não menor que 95% nem maior que 105% do declarado no rótulo.

B.4.3.3.5. Determinação de Potássio

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida a Determinação da Concentração de Potássio, por fotometria de chama, fotometria de absorção atômica, espectrometria de emissão atômica (766nm) ou potenciometria com eletrodos específicos. A concentração de potássio deve ser menor que 0,05 mmol/g de proteína.

B.4.3.3.6. Determinação de Alumínio Residual

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Determinação de Alumínio Residual, por espectrofotometria de absorção atômica, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O teor de alumínio não deve ser superior a 200μg/l, se a Albumina está indicada para pacientes em diálise ou para recém-nascidos prematuros.

B.4.3.3.7.Teste de Esterilidade

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste Esterilidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

B.4.3.3.8. Teste de Pirogênio

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa em coelhos de pelo menos 1,5 Kg. Para a Albumina com concentração entre 15% e 25% inocula-se 3 ml de amostra/ kg de peso e para a Albumina com concentração entre 3,5% e 5,0% inocula-se 10 ml de amostra/kg de peso. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

B.4.4. PRODUTO ENVASADO

B.4.4.1. Termoinativação Viral

B.4.4.1.1. O produto envasado deve ser aquecido a uma temperatura entre 59,5ºC e 60,5ºC, durante no mínimo 10 horas em banho-maria ou estufa.

B.4.4.1.2. Este tratamento deve iniciar-se, no máximo, 24 horas após o envase.

B.4.4.1.3. Deve-se assegurar uma distribuição uniforme de calor em todos os frascos, no banho-maria ou na estufa.

B.4.4.1.4. A temperatura do equipamento utilizado durante a termoinativação viral deve ser registrada automaticamente e de forma contínua.

B.4.4.2. Incubação

Imediatamente após a termoinativação viral, todos os recipientes contendo o produto envasado devem ser incubados entre 20ºC e 25ºC, durante, no mínimo, 4 semanas ou entre 30ºC e 32ºC durante no mínimo 14 dias. Ao final da incubação, todos os frascos do lote devem ser inspecionados visualmente, contra fundos claro e escuro ou com revisor automático, quanto à cor, turbidez ou presença de partículas. Os frascos que apresentarem qualquer alteração devem ser rejeitados.

B.4.4.3. CONTROLE DO PRODUTO ACABADO

B.4.4.3.1. Inspeção visual

Uma amostragem do Produto Acabado deve ser submetida à Inspeção Visual contra fundos claro e escuro. A solução de Albumina deve apresentar coloração incolor, amarelo, ou castanho esverdeado, deve estar límpida, ligeiramente viscosa e isenta de partículas.

B.4.4.3.2. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do Produto Acabado, deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,7 e 7,3.

B.4.4.3.3. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A concentração protéica não deve se menor que 95%, nem maior que 105% da declarada no rótulo.

B.4.4.3.4. Determinação da Pureza por Eletroforese

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação da Pureza por eletroforese de zona, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Na análise do eletroforetograma a banda com mobilidade correspondente à fração Albumina deve corresponder a pelo menos 95% do total de proteínas presentes na amostra

B.4.4.3.5. Determinação de Polímeros e agregados

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a cromatografia de gel filtração, com detecção em 280 nm, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A área do pico correspondente aos polímeros e agregados está localizada na parte do cromatograma que representa o volume vazio. A área deste pico dividida por 2 não deve ser maior que 5% da área total do cromatograma.

B.4.4.3.6. Determinação de Sódio

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação da Concentração de Sódio, por fotometria de chama, fotometria de absorção atômica, espectrometria de emissão atômica (589nm) ou potenciometria com eletrodos específicos. A concentração de sódio não deve ser maior que 160 mmol/l, e não deve ser menor que 95% nem maior que 105% do declarado no rótulo.

B.4.4.3.7. Determinação de Potássio

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação da Concentração de Potássio, por fotometria de chama, fotometria de absorção atômica, espectrometria de emissão atômica (766nm) ou potenciometria com eletrodos específicos. A concentração de potássio deve ser menor que 0,05 mmol/g de proteína.

B.4.4.3.8. Determinação de Alumínio Residual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Alumínio Residual, por espectrofotometria de absorção atômica, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O teor de alumínio não deve ser maior que 200 μg/l, se a Albumina for indicada para pacientes em diálise ou para recém-nascidos prematuros.

B.4.4.3.9. Determinação de Ativador de Pré-Calicreína

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Ativador de Pré-Calicreína (PKA), segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A atividade de PKA não deve ser maior que 35 U.I./ml.

B.4.4.3.10. Determinação de Grupo Heme

Uma amostra do Produto Acabado diluída em solução fisiológica a uma concentração protéica de 10 g/l deve ser submetida à Determinação de Grupo Heme, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra deve apresentar absorbância menor ou igual a 0,15 determinada em comprimento de onda de 403 nm, em célula de 1 cm de caminho ótico.

B.4.4.3.11. Prova de Identidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser testada quanto a sua origem, frente a antisoros específicos e funcionantes de pelo menos quatro espécies diferentes (anti-humano, anti-bovino, anti-eqüino, anti-caprino e anti-porcino), por imunodifusão ou por imunoeletroforese, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra deve apresentar reatividade somente frente ao soro anti-humano. Os antisoros das demais espécies devem apresentar reatividade exclusivamente frente a seus antígenos específicos.

B.4.4.3.12. Teste de Esterilidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Esterilidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

B.4.4.3.13. Teste de Pirogênio

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa em coelhos de pelo menos 1,5 Kg. Para a Albumina com concentração entre 15% e 25% inocula-se 3 ml de amostra/kg de peso e, para a Albumina com concentração entre 3,5% e 5,0% inocula-se 10 ml de amostra/kg de peso. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

B.4.4.3.14. Teste de Inocuidade (Toxicidade Inespecífica)

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Teste de Inocuidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

B.4.4.3.15. Prova de Estabilidade Térmica

Uma amostra do Produto Acabado não deve apresentar modificação, após incubação a 57ºC durante 50 horas, quando comparada, por inspeção visual, contra fundos claro e escuro a uma amostra do mesmo lote que não foi submetida a este tratamento.

B.5. ESTOCAGEM E PRAZO DE VALIDADE

O Produto Acabado estocado temperatura não superior a 25°C, tem prazo de validade máximo de 3 anos e, quando estocado a temperatura entre 4°C a 8° C tem prazo de validade máximo de 5 anos.

B.6. ROTULAGEM

B.6.1. Rótulo do Frasco-Ampola (Envase Primário)

O rótulo do frasco-ampola do Produto Acabado deve apresentar, além dos requisitos exigidos para medicamentos, vigente no País, as seguintes informações:

B.6.1.1. a legenda: “Não utilizar se a solução estiver turva ou apresentar depósito”;

B.6.1.2. a legenda: “Após a violação do frasco-ampola, o produto deve ser utilizado imediatamente”;

B.6.1.3. a legenda: “ Nome e concentração do(s) estabilizante(s) agregado(s).”

B.6.1.4. as concentrações de Sódio e de Potássio;

B.6.1.5. a preparação é adequada para ser aplicada em pacientes em diálise ou em recém nascidos prematuros, (quando aplicável)

B.6.2. Rótulo do Cartucho

O rótulo do cartucho do Produto Acabado deve apresentar as informações exigidas pela legislação vigente no País.

B.6.3. Bula

A bula do Produto Acabado deve apresentar as mesmas informações exigidas para medicamentos, vegentes no País

B.7. REGISTROS

B.7.1. A planta produtora de hemoderivados deve manter, para cada lote produzido, registros :

B.7.1.1. Da matéria prima utilizada, incluindo a relação das unidades de plasma e de plasmaférese, e dos resultados dos controles sorológicos realizados.

B.7.1.2. Dos procedimentos de produção e controle de cada lote.

B.7.1.3. Dos resultados obtidos.

B.7.1.4. De sua distribuição.

B.7.2. Esses registros, devem estar disponíveis na unidade de Controle de Qualidade do produtor, no mínimo 1 ano após expirados os prazos de validade dos respectivos lotes.

B.8. MEMÓRIA (ARQUIVO DE AMOSTRA)

B.8.1. O arquivo de amostras tem como objetivo possibilitar a verificação, a qualquer momento, das características do produto. O produtor deve reter, no mínimo 6 meses após a data do vencimento de cada lote de produto acabado uma amostra significativa do mesmo, assim como uma amostra da mistura inicial que lhe deu origem.

B.8.2. A amostra da Mistura Inicial deve ser mantida a temperatura não superior a 20°C negativos.

B.8.3. As amostras do Produto Acabado devem ser mantidas nas condições estabelecidas pelo produtor.

B.9. LIBERAÇÃO E EXPEDIÇÃO DO PRODUTO ACABADO

A liberação e expedição de cada lote de Albumina Humana deve realizar-se de acordo com o estabelecido nas Boas Práticas de Fabricação e Controle vigentes no País.

B.10. TRANSPORTE

Os lotes de Albumina Humana devem ser transportados nas condições indicadas no item B.5.

**C. IMUNOGLOBULINAS**

C. 1. DENOMINAÇÕES

C. 1.1. Imunoglobulina Humana Normal de uso Intramuscular

C.1.2. Imunoglobulina Humana Normal de uso Endovenoso

C. 1.3. Imunoglobulina Humana Específica.

C. 2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

C. 2.1. Imunoglobulina Humana Normal é uma solução ou liofilizado estéril e apirogênico de gamaglobulinas contendo diversos anticorpos, principalmente da classe de imunoglobulina G (IgG), presentes no sangue de indivíduos normais.

C. 2.2. Imunoglobulina Humana Específica.é uma solução ou liofilizado estéril e apirogênico de gamaglobulinas que contém alta concentração de anticorpos específicos, derivados do sangue humano provenientes de indivíduos que foram previamente imunizados ou hiperimunizados.

C. 3. MATÉRIA-PRIMA

C. 3.1. GENERALIDADES

C. 3.1.1. A matéria-prima para a obtenção de Imunoglobulinas Humanas pode ser plasma fresco, plasma fresco congelado, plasma congelado, plasma recuperado, plasma remanescente, ou unidade de plasmaférese, devendo cada unidade ser identificada de maneira a permitir relacioná-la corretamente ao doador e à respectiva doação.

C. 3.1.2. As Imunoglobulinas Humanas Normais devem ser preparadas a partir de misturas de plasma provenientes de no mínimo, 1000 doadores.

C. 3.1.3. A matéria-prima não deve ser manipulada além do estritamente necessário. A exposição a temperaturas superiores a 20ºC negativos e repetidos descongelamentos devem ser evitados, pois podem desnaturar as proteínas e/ou dar origem a substâncias vasoativas.

C. 3.2. CONTROLE DA MATÉRIA-PRIMA

C.3.2.1. O Plasma Humano para Fracionamento utilizado como matéria-prima para a produção de Imunoglobulinas deve ser proveniente de unidades de sangue total e/ou de plasmaférese que tenham sido submetidas individualmente, aos controles sorológicos obrigatórios estabelecidos na Monografia de Plasma Humano para Fracionamento, da Farmacopéia Européia, última edição. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

C. 3.2.2. Quando se tratar de produtos importados extra zona as unidades de plasma, e/ou de plasmaférese, utilizados como matéria-prima para a produção de Imunoglobulinas, devem ser provenientes de unidades de sangue total e/ou de plasmaférese que tenham sido submetidas, individualmente aos controles sorológicos obrigatórios no país origem, sendo obrigatória a realização de testes para HIV 1 e 2, Hepatite B e Hepatite C. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

C. 3.2.3. A Autoridade Sanitária competente do país importador deve analisar o perfil epidemiológico das patologias transmissíveis pelo sangue existentes no país de origem da matéria-prima, podendo exigir a realização de outros testes em cada unidade de plasma a processar.

C. 3.2.4. A planta produtora de Imunoglobulinas deve efetuar o controle sorológico de cada unidade de plasma e/ou de plasmaférese a ser utilizada na produção ou certificar os procedimentos operacionais da(s) instituição(ões) hemoterápica(s) fornecedora(s) da matéria-prima. Esta certificação deverá realizar-se, no mínimo, uma vez a cada 12 (doze) meses.

C. 3.2.5. O produtor de Imunoglobulinas é responsável pela qualidade do plasma e de todas as matérias primas utilizadas para obtenção de seus produtos.

C. 4. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE FABRICAÇÃO

C.4.1. GENERALIDADES

C.4.1.1. A Imunoglobulina Humana Normal de uso intramuscular deve ser preparada por um método que demonstre que o produto obtido:

não transmite infecções,

quando está formulado a uma concentração de 160g/l, contém anticorpos de pelo menos 2 tipos, (01 viral e outro bacteriano), para os quais existem padrões internacionais ou preparações de referência. A concentração de tais anticorpos deverá ser pelo menos 10 vezes maior que a do material de origem.

C.4.1.2. O método de preparação de Imunoglobulina Humana Normal para uso endovenoso deve assegurar que o produto obtido:

não transmite infecções,

quando está formulado a uma concentração de 50g/l, contém anticorpos de pelo menos 2 tipos, (01 viral e outro bacteriano), para os quais existem padrões internacionais ou preparações de referência. A concentração de tais anticorpos deverá ser pelo menos 3 vezes maior que a do material de origem.

ter uma distribuição definida das subclasses de Imunoglobulina G,

cumpre com o teste de função de Fc para Imunoglobulinas.

C.4.2. INATIVAÇÃO / ELIMINAÇÃO VIRAL

C.4.2.1. O método de preparação de imunoglobulinas deve incluir uma ou mais etapas que tenham demonstrado eliminar ou inativar vírus infecciosos conhecidos.

C.4.2.2. Quando se utilizam substâncias agregadas para a inativação do vírus, deve-se validar os processos posteriores de purificação para demonstrar que as concentrações destas substâncias se reduzam a um nível tal, que não ocasionem efeitos adversos nos pacientes que receberem o produto.

C.4.2.3. Os métodos utilizados para este fim devem estar validados para a eliminação do risco viral e autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

C.4.3. ADITIVOS

C.4.3.1. A Imunoglobulina Humana Normal de uso Intramuscular poderá ser preparada como uma solução estabilizada, por exemplo, em solução de Cloreto de Sódio 9 g/l ou em solução de glicina 22,5 g/l. Se a preparação for liofilizada, poderá ser estabilizada em solução de glicina 60 g/l.

C.4.3.2. A Imunoglobulina Humana Normal para uso endovenoso poderá ser preparada como uma solução ou como liófilo. Poderá ser adicionado um estabilizante.

C.4.3.3. Conservantes não devem ser adicionados as Imunoglobulinas de uso endovenoso.

C.4.3.4. A Albumina Humana utilizada como aditivo deve cumprir com os requisitos deste Regulamento Técnico.

C. 4.4. CONTROLE DA MISTURA INICIAL

C. 4.4.1. Determinação potenciométrica de pH

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

C. 4.4.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação de Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

C. 4.4.3. Provas Sorológicas

Durante a fabricação de hemoderivados o primeiro pool homogêneo de plasma, deve ser submetido aos ensaios para antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg), anticorpos contra vírus da Hepatite C (anti-HCV) e anticorpos contra vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 e 2 (anti-HIV 1 e 2). Estas determinações devem utilizar métodos de sensibilidade e especificidade adequados, e a mistura inicial deverá ser não reagente para estes marcadores.

C. 4.4.4. Ensaio de atividade (potência)

C. 4.4.4.1. Imunoglobulinas Normais

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Ensaio de atividade utilizando métodos de sensibilidade e especificidade adequados e autorizados pela Autoridade Sanitária competente . A amostra deve conter pelo menos 02 (dois) anticorpos para agentes infecciosos, ( 01 de origem viral e 01 de origem bacteriana).

C. 4.4.4.2. Imunoglobulinas Específicas

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a prova de atividade utilizando métodos de sensibilidade e especificidade adequados e autorizados pela Autoridade Sanitária competente. A amostra deve conter anticorpos específicos contra o antígeno respectivo.

C. 4.5 CONTROLE DO PRODUTO CONCENTRADO A GRANEL

C. 4.5.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

C. 4.5.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida a Determinação de Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

C. 4.5.3. Ensaio de Atividade (potência) de Imunoglobulinas

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida ao Ensaio de potência de imunoglobulinas utilizando-se métodos de sensibilidade e especificidade adequados e autorizados pela Autoridade Sanitária competente. A amostra deve conter pelo menos 02 (dois) anticorpos para agentes infecciosos, (01 de origem viral e 01 de origem bacteriana).

C.4.6. PRODUTO A GRANEL

C. 4.6.1. Preparação

O produto a granel é obtido por diluição do produto concentrado a granel com Água para Injetáveis, seguida de ajustes dos parâmetros físico-químicos e de filtração esterilizante.

C. 4.6.2. CONTROLE DO PRODUTO A GRANEL

C. 4.6.2.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Especificações:

Imunoglobulinas de uso intramuscular: 6,4 a 7,2,

Imunoglobulinas de uso endovenosa: 4,0 a 7,4.

C. 4.6.2.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra coletada de forma a não comprometer esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford. Especificações:

Imunoglobulinas de uso intramuscular: 100 g/l a 180 g/l,

Imunoglobulinas de uso endovenoso: no mínimo 30 g/l.

C. 4.6.2.3. Determinação da Pureza por Eletroforese

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Teste de Pureza por Eetroforese de zona, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Na análise do eletroforetograma a banda com mobilidade correspondente à fração gamaglobulina deve corresponder a pelo menos:

Para Imunoglobulinas de uso Intramuscular: 90% do total de proteínas presentes na amostra,

Para Imunoglobulinas de uso Endovenoso: 95% do total de proteínas presentes na amostra,

C. 4.6.2.4. Teste de Esterilidade

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida ao Teste de Esterilidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

C.4.6.2.5. Teste de Pirogênio

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de:

Para preparações de uso Endovenoso: Injetar 0,5g de imunoglobulina / Kg de peso, injetando-se no máximo 10 ml por coelho pesando pelo menos 1,5 Kg,

Para preparações de uso Intramuscular: Injetar 1,0 ml da imunoglobulina / kg de peso,

O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

C.4.7. PRODUTO ACABADO

C.4.7.1. CONTROLE DO PRODUTO ACABADO

As preparações liofilizadas devem ser reconstituídas conforme suas instruções de uso, imediatamente antes dos ensaios, exceto para os Testes de Solubilidade e Umidade Residual.

C.4.7.1.1. Inspeção visual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Inspeção Visual contra fundos claro e escuro. A preparação liofilizada é um pó ou massa sólida friável branca ou ligeiramente amarelada. A solução deve apresentar coloração entre o incolor e o amarelo pálido, deve estar límpida, ligeiramente opalescente e isenta de partículas.

C.4.7.1.2. Determinação do Volume

Uma amostra do Produto Acabado das preparações líquidas deve ser submetida a Determinação do Volume, por medição direta. Admite-se uma variação de até 5% do volume declarado no rótulo.

C.4.7.1.3. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do Produto Acabado, deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Especificações:

Imunoglobulina de uso Intramuscular: 6,4 a 7,2,

Imunoglobulina de uso Endovenoso: 4,0 a 7,4.

C.4.7.1.4. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldhal, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Especificações:

Imunoglobulina de uso intramuscular: 100 g/l a 180 g/l,

Imunoglobulina de uso endovenoso: no mínimo 30 g/l.

O produto deve ainda apresentar um teor protéico não inferior a 90% e nem superior a 110% do declarado no rótulo.

C.4.7.1.5. Determinação da Pureza Eletroforética

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Pureza Eletroforética de zona segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Na análise do eletroforetograma a banda com mobilidade correspondente à fração gamaglobulina deve corresponder a pelo menos:

Para Imunoglobulinas de uso Intramuscular: 90% do total de proteínas presentes na amostra,

Para Imunoglobulinas de uso Endovenoso: 95% do total de proteínas presentes na amostra,

C.4.7.1.6. Determinação de polímeros e agregados.

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação da Porcentagem de Polímeros e Agregados por cromatografia de gel filtração, com detecção em 280 nm, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Para as Imunoglobulinas intramusculares, a área do cromatograma correspondente aos dímeros e monômero não deve ser inferior a 85% da área total do cromatograma e não mais que 10% deve corresponder aos polímeros e agregados. Para as Imunoglobulinas endovenosos, a área do cromatograma correspondente aos dímero e monômero não deve ser inferior a 90% da área total do cromatograma enquanto que os polímeros e agregados devem corresponder a não mais que 3%.

C.4.7.1.7. Prova de Identidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser testada quanto a sua origem, frente a antisoros específicos e funcionantes de pelo menos quatro espécies diferentes (anti-humano, anti-bovino, anti-eqüino, anti-caprino e anti-porcino), por imunodifusão ou por imunoeletroforese, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra deve apresentar, reatividade somente frente ao soro anti-soro humano. Os soros das demais espécies devem apresentar reatividade exclusivamente frente a seus antígenos específicos.

C.4.7.1.8. Determinação de anticorpos contra antígeno de superfície do vírus da Hepatite B

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de anticorpos contra antígeno de superfície do vírus da Hepatite B por imunoensaio autorizado pela Autoridade Sanitária competente. Deve ser detectado não menos que 0,5 U.I/g de imunoglobulina.

C.4.7.1.9. Teste de Esterilidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Esterilidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

C.4.7.1.10. Teste de Pirogênio

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de:

Para Imunoglobulinas de uso Endovenoso: Injetar 0,5g de imunoglobulina por Kg de peso, injetando-se no máximo 10 ml por coelho pesando pelo menos 1,5 Kg,

Para Imunoglobulinas de uso Intramuscular: Injetar 1,0 ml da preparação/kg de peso,

O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

C.4.7.1.11. Teste de Inocuidade (toxicidade inespecífica)

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Teste de Inocuidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

C.4.7.1.12. Prova de Termoestabilidade

Uma amostra do Produto Acabado, para as preparações líquidas, deve ser submetidas a prova de termoestabilidade por incubação a 37°C, durante 4 semanas ou 57°C durante 4 horas. Ao final deste período, a amostra quando inspecionada visualmente contra fundos claro e escuro, não deve apresentar alterações como gelificação ou floculação.

C.4.7.1.13. Ensaio de atividade (potência) de Imunoglobulinas Normais

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Ensaio de Potência de Imunoglobulinas Normais, utilizando métodos de sensibilidade e especificidade adequados autorizados pela Autoridade Sanitária competente. As preparações intramusculares devem apresentar uma potência no mínimo 10 vezes maior que a da Mistura Inicial que lhe deu origem. As preparações endovenosas devem apresentar uma potência no mínimo 3 vezes maior que a da Mistura Inicial que lhe deu origem.

C.4.7.1.14. Ensaio de atividade (potência) de imunoglobulinas específicas

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Ensaio de Potência de Imunoglobulinas Específicas, utilizando métodos de sensibilidade e especificidade adequados autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

C.4.7.1.14.1. Determinação da Potência de Imunoglobulinas Específicas de uso Intramuscular, são estabelecidos os seguintes limites:

Imunoglobulina anti-tetânica: deve conter, no mínimo 100 U.I./ml de antitoxina tetânica, determinado por imunoensaio de sensibilidade e especificidade adequada. A potência estimada não deve ser menor que a declarada. O intervalo de confiança (P=0,95) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125%.

Imunoglobulina anti-rábica: deve conter, no mínimo, 150 U.I./ml de anticorpos específicos contra vírus da raiva, determinado por imunoensaio de sensibilidade e especificidade adequada. A potência estimada não deve ser menor que a declarada, nem maior que o dobro da mesma. O intervalo de confiança (P=0,95) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125%.

Imunoglobulina anti-Hepatite B: deve conter, no mínimo, 100 U.I./ml de anticorpos específicos contra antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg) determinado por imunoensaio, ou outro método equivalente e validado. A potência estimada não deve ser menor que a declarada. O intervalo de confiança (P=0,95) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125%.

Imunoglobulina anti-varicela Zoster: deve conter, no mínimo, 100 U.I./ml de anticorpos anti-varicela Zoster, determinado por imunoensaio, ou outro método equivalente e validado. A potência estimada não deve ser menor que a declarada. O intervalo de confiança (P=0,95) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125%.

Imunoglobulina Anti-D (anti-Rh): a potência Determinada por Hemaglutinação. A potência estimada para as preparações liofilizadas não deve ser menor que 90% nem maior que 111% da potência declarada. O intervalo de confiança (P=0,95) da potência estimada em U.I. não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada. Para as preparações líquidas, a potência estimada em U.I. não deve ser menor que 90% e nem maior que 133% da potência declarada. O intervalo de confiança, (P=0,95) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 148% da potência declarada.

Imunoglobulina anti-Hepatite A: deve conter no mínimo 600 U.I./ml de anticorpos contra vírus da Hepatite A, determinado por imunoensaio, ou outro método equivalente e validado. A potência estimada não deve ser menor que a declarada. O intervalo de confiança (P=0,95) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125%.

Imunoglobulina anti-Rubéola: a potência é determinada por Inibição da Hemaglutinação. A potência estimada não deve menor que 4500 U.I.de anticorpos contra o vírus da Rubéola por mililitro. A potência estimada não deve ser menor que a declarada. O intervalo de confiança (P=0,95) da potência estimada não deve ser menor que 50% nem maior que 200% da potência declarada.

Imunoglobulina anti-Sarampo: A potência estimada não deve menor que 50 U.I./ml de anticorpos neutralizantes contra vírus do sarampo.

C.4.7.1.14.2. Determinação da Potência de Imunoglobulinas Específicas de Uso Endovenoso

Imunoglobulina anti-Hepatite B: deve conter, no mínimo, 50 U.I./ de anticorpos específicos contra antígeno de superfície do vírus da Hepatite B por mililitro, determinado por imunoensaio de sensibilidade e especificidade adequados. A potência estimada não deve ser menor que a declarada. O intervalo de confiança (P=0,95) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125%.

C.4.7.1.15. Provas específicas para imunoglobulinas liofilizadas

O diluente que acompanha as preparações liofilizadas deve cumprir com os requisitos para Água Estéril para Injetáveis descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) ou Farmacopéia Européia, última edição.

C.4.7.1.15.1. Determinação da Solubilidade

Uma amostra do Produto Acabado de Imunoglobulina liofilizada deve ser submetida a Determinação de Solubilidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição, quando adicionado o diluente recomendado pelo produtor. A imunoglobulina endovenosa deverá se dissolver completamente no máximo em 30 minutos a uma temperatura entre 20°C e 25°C. A imunoglobulina intramuscular deverá se dissolver no máximo em 20 minutos, a uma temperatura entre 20°C a 25°C.

C.4.7.1.15.2. Determinação da Umidade Residual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Umidade Residual, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A umidade residual do liofilizado não deverá exceder a 3%.

C.4.7.1.16. Provas específicas para imunoglobulinas endovenosas

C.4.7.1.16.1. Determinação do Ativador de Pré-calicreína

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Ativador de Pré-calicreína (PKA), segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A atividade não deve ser maior que 35 U.I/ml com referência a uma solução que contenha 30 g/l de imunoglobulina.

C.4.7.1.16.2. Determinação de atividade anti-complementar

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação da atividade anti-complementar, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O consumo de complemento não deve ser maior que 50% (1 CH50 por mg de imunoglobulina).

C.4.7.1.16.3. Determinação de Hemaglutininas anti-A e Anti-B pelo Método Indireto

Uma amostra do Produto Acabado, diluída a 3% m/V, deve ser submetida a Determinação de Hemaglutininas anti-A e anti-B pelo Método Indireto, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Não deve ser observada aglutinação em diluição igual a 1:64.

C.4.7.1.16.4. Determinação da Osmolalidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Osmolalidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A osmolalidade não deve ser menor que 240 mosmol/Kg.

C.5. ESTOCAGEM E PRAZO DE VALIDADE

O Produto Acabado de Imunoglobulina em solução estocado a uma temperatura entre 4°C e 8°C tem prazo de validade máximo de 3 anos. Para as preparações liofilizadas estocadas até 25°C o prazo de validade máximo é de 5 anos.

C.6. ROTULAGEM

C.6.1. Rótulo do Frasco-Ampola (Envase Primário)

O rótulo do frasco-ampola do Produto Acabado deve apresentar, além dos requisitos exigidos para medicamentos, na legislação vigente no País, as seguintes informações:

C.6.1.1. a legenda: “Não utilizar, se a solução estiver turva ou apresentar depósito.”

C.6.1.2. a legenda: “Após a violação do frasco-ampola, o produto deve ser utilizado imediatamente.”

C.6.1.3. a legenda: “Não agitar.”

C.6.1.4. Instrução para reconstituição.

C.6.2. Rótulo do Cartucho

O rótulo do cartucho do Produto Acabado deve apresentar as informações exigidas para medicamentos, na legislação vigente.

C.6.3. Bula

A bula do Produto Acabado deve apresentar as mesmas informações exigidas para os medicamentos, na legislação vigente.

C.7. REGISTROS

C.7.1. A planta produtora de hemoderivados deve manter, para cada lote produzido, registros previstos no Regulamento vigente sobre Boas Práticas de Fabricação e Controle e ainda a Regulamentação :

C.7.1.1. Da matéria prima utilizada incluindo o registro das unidades de plasma e de plasmaférese acompanhada dos resultados dos controles sorológicos realizados.

C.7.1.2. Dos procedimentos de produção e controle de cada lote.

C.7.1.3. Dos resultados obtidos.

C.7.1.4. De sua distribuição.

C.7.2. Estes registros, devem estar disponíveis na Unidade de Controle de Qualidade do produtor, no mínimo 1 ano após expirados os prazos de validade dos respectivos lotes.

C.8. MEMÓRIA (ARQUIVO DE AMOSTRA)

C.8.1. O arquivo de amostra tem como objetivo possibilitar a verificação, a qualquer momento, das características do produto. O fabricante deve reter, no mínimo 6 meses após a data de vencimento de cada lote de Produto Acabado, uma amostra significativa do mesmo, assim como uma amostra da Mistura Inicial que lhe deu origem.

C.8.2. A amostra da Mistura Inicial deve ser mantida a temperatura não superior a 20°C negativos.

C.8.3. O Arquivo de Amostra do Produto Acabado deve ser mantido nas condições estabelecidas pelo produtor.

C.9. LIBERAÇÃO E EXPEDIÇÃO DO PRODUTO ACABADO

A liberação e expedição de cada lote de Produto Acabado de Imunoglobulinas deve realizar-se de acordo com o estabelecido no Regulamento sobre Boas Práticas de Fabricação e Controle de Produtos Farmacêuticos.

C.10. TRANSPORTE

Os lotes de Imunoglobulina Humana devem ser transportados nas condições indicadas no item C.5.

**D - FATOR VIII HUMANO DE ORIGEM PLASMÁTICA**

D.1. DENOMINAÇÃO

Concentrado de Fator VIII - Fator Anti-hemofílico humano

D.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

O Fator VIII liofilizado é uma fração de proteínas plasmáticas que contém Fator VIII, glicoproteínas que intervém na coagulação, juntamente com quantidades variáveis de Fator de von Willebrand.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator VIII:C por mililitro.

A atividade específica, previamente à adição de qualquer proteína estabilizante, não deve ser menor que 1 U.I. de Fator VIII:C por miligrama de proteína total.

D.3. MATÉRIA - PRIMA

D.3.1. GENERALIDADES

D.3.1.1. A matéria prima para a obtenção do Fator VIII de origem plasmático pode ser plasma fresco, plasma fresco congelado ou crioprecipitado, devendo cada unidade ser identificada de maneira que permita relacioná-la corretamente ao doador e à respectiva data de doação.

D.3.1.2. A matéria-prima não deve ser manipulada além do estritamente necessário, e deve ser mantida a temperatura não superior a 20º C negativos.

D.3.2. CONTROLE DA MATÉRIA-PRIMA

D.3.2.1. O Plasma Humano para Fracionamento utilizado como matéria-prima para a produção de Fator VIII deve ser proveniente de unidades de sangue total e/ou de plasmaférese que tenham sido submetidas, individualmente aos controles sorológicos obrigatórios estabelecidos na Monografia para Plasma Humano para Fracionamento, da Farmacopéia Européia, última edição. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

D.3.2.2. Quando se tratar de produtos importados extra zona, as unidades de plasma e/ou de plasmaferese utilizadas como matéria prima para a produção de Fator VIII devem ser provenientes de unidades de sangue total e/ou de plasmaférese que tenham sido submetidas individualmente, aos controles sorológicos obrigatórios no país de origem sendo obrigatória a realização de testes para HIV 1 e 2 , Hepatite B, Hepatite C. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

D.3.2.3. A Autoridade Sanitária competente do País ao analisar o perfil epidemiológico para as patologias transmissíveis pelo sangue existentes no país de origem da matéria-prima, podendo exigir a realização de outros testes em cada unidade de plasma coletada.

D.3.2.4. A planta produtora de Fator VIII deve efetuar o controle sorológico de cada unidade de plasma fresco, plasma fresco congelado ou crioprecipitado a ser utilizada na produção de Fator VIII ou certificar o(s) procedimento(s) operacional(ais) da(s) instituição(ões) hemoterápica(s) fornecedora(s) da matéria-prima. Esta certificação deverá realizar-se no mínimo uma vez a cada 12 (doze) meses.

D.3.2.5. O produtor de Fator VIII é responsável pela qualidade do plasma e de todas as matérias-primas utilizadas na produção de seus produtos.

D.4. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE FABRICAÇÃO

D.4.1. GENERALIDADES

D.4.1.1. INATIVAÇAO / ELIMINAÇÃO VIRAL

D.4.1.1.1. O método de preparação do Fator VIII deve incluir uma ou mais etapas que tenham demonstrado eliminar ou inativar vírus infecciosos conhecidos.

D.4.1.1.2. Quando se utilizam substâncias agregadas para a inativação do vírus, devem validar os processos posteriores de purificação para demonstrar que as concentrações dessas substâncias se reduzem a um nível tal que não ocasionem efeitos adversos nos pacientes que receberem o produto.

D.4.1.1.3. Os métodos utilizados devem estar validados para a eliminação do risco viral e autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

D.4.1.2. ADITIVOS

D.4.1.2.1. Admite-se o uso de substâncias como Albumina Humana, Heparina ou outras, autorizadas pela Autoridade Sanitária competente.

D.4.1.2.2. Todos os aditivos protéicos deverão cumprir com os requisitos estabelecidos na Monografia correspondente da Farmacopéia Européia, última edição.

D.4.2. CONTROLE DA MISTURA INICIAL

D.4.2.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação Potenciométrica de pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

D.4.2.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

D.4.2.3. Dosagem de Fator VIII

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Dosagem de Fator VIII, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A atividade não deve ser inferior a 0,7 U.I./ml.

D.4.2.4. Provas Sorológicas

Durante a fabricação de hemoderivados, o primeiro pool homogêneo de plasma deve ser testado para antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg), anticorpos contra o vírus da Hepatite C (anti-HCV) e anticorpos contra o vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 e 2 (anti-HIV 1 e 2). Estas determinações devem realizar-se através de métodos de sensibilidade e especificidade adequadas e a mistura inicial deve ser não reagente para estes marcadores.

D.4.3. CONTROLE DO PRODUTO A GRANEL

D.4.3.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,5 e 7,5.

D.4.3.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

D.4.3.3. Dosagem de Fator VIII

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Dosagem do Fator VIII, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 120% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P = 0,95) da potência estimada não deve ser maior que 80% a 120%.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator VIII:C por mililitro.

D.4.3.4. Teste de Esterilidade

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste de Esterilidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

D.4.3.5. Teste de Pirogênio

Um amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de não menos que 30 U.I. de Fator VIII:C / Kg de peso, em coelhos de pelo menos 1,5kg. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

D.4.4. PRODUTO ACABADO

O diluente que acompanha as preparações liofilizadas deve cumprir com os requisitos para Água Estéril para Injetáveis, descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) ou Farmacopéia Européia, última edição.

D.4.4.1 CONTROLE DO PRODUTO ACABADO

As preparações liofilizadas devem ser reconstituídas conforme suas instruções de uso, imediatamente antes dos ensaios, exceto para os Testes de Solubilidade e Umidade Residual.

D.4.4.1.1. Inspeção visual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Inspeção Visual contra fundos claro e escuro. A preparação liofilizada é um pó ou massa sólida friável branca ou ligeiramente amarelada. A solução deve apresentar coloração entre o incolor e o amarelo pálido, deve estar límpida ou ligeiramente opalescente e isenta de partículas.

D.4.4.1.2. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,5 e 7,5.

D.4.4.1.3. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo Método Kjeldhal, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

D.4.4.1.4. Determinação da Osmolalidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Osmolalidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A Osmolalidade não deve ser menor que 240 mOsmol/Kg.

D.4.4.1.5. Dosagem do Fator VIII

Uma amostra do produto Acabado deve ser submetida a Dosagem do Fator VIII, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 120% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P = 0,95) da potência estimada não deve ser maior que 80% a 120%.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator VIII:C por mililitro.

D.4.4.1.6. Dosagem do Fator von Willebrand

Para produtos indicados no tratamento da Doença de von Willebrand, a atividade deve ser determinada por um método adequado utilizando uma preparação de referência calibrada frente a um Padrão Internacional de Fator de von Willebrand em plasma, segundo a metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 60% e nem maior que 140% da aprovada para o produto em particular.

D.4.4.1.7. Identificação

D.4.4.1.7.1. Prova de Identidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser testado quanto a sua origem, frente a antisoros específicos e funcionantes de pelo menos de quatro espécies diferentes (anti-humano, anti-bovino,anti-eqüino, anti-caprino e anti-porcino) por imunodifusão ou por imunoeletroforese. A amostra deve apresentar reatividade somente frente ao soro anti-humano, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Os antisoros das demais espécies devem apresentar reatividade exclusivamente frente à seus antígenos específicos

D.4.4.1.7.2. Provas Complementares

O ensaio para Fator VIII (segundo D.4.4.1.5) e, quando aplicável, e o ensaio de Fator de von Willebrand (segundo D.4.4.1.6), contribuem para a identificação do produto.

D.4.4.1.8. Teste de Esterilidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Esterilidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

D.4.4.1.9. Teste de Pirogênio

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de não menos que 30 U.I. de Fator VIII:C / Kg de peso, em coelhos pesando pelo menos 1,5Kg. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

D.4.4.1.10. Teste de Inocuidade (toxicidade inespecífica)

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Inocuidade, ssegundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

D.4.4.1.11. Determinação de Antígeno de Superfície do Vírus da Hepatite B

Uma amostra do Produto Acabado deve ser testada para Determinação de Antígenos de superfície do virus da Hepatite B (HBsAg) por imunoensaio de sensibilidade e especificidade adequados e autorizados pela Autoridade Sanitária competente. O antígeno de superfície do vírus da Hepatite B não deve ser detectado.

D.4.4.1.12. Determinação da Solubilidade

Uma amostra do Produto Acabado deverá se dissolver completamente, quando adicionado o diluente recomendado pelo produtor, no máximo em 10 minutos,a uma temperatura entre 20°C e 25°C.

D.4.4.1.13. Determinação da Umidade Residual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Umidade Residual segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A umidade residual não deve exceder a 3%.

D.4.4.1.14. Determinação de Hemaglutininas anti-A e anti-B pelo Método Indireto

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Hemaglutininas anti-A e anti-B pelo Método Indireto, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Não deve ser observada aglutinação na diluição igual a 1:64.

D.5. ESTOCAGEM E PRAZO DE VALIDADE

O Produto Acabado estocado a temperatura entre 2C e 8°C e protegido da luz, tem um prazo de validade máximo de 2 anos.

D.6. ROTULAGEM

D.6.1. Rótulo do Frasco Ampola (Envase Primário)

O rótulo do frasco ampola do Produto Acabado deve apresentar além dos requisitos exigidos para medicamentos, na legislação vigente, as seguintes informações:

D.6.1.1. a legenda: “Uma vez reconstituída, não utilizar se a solução estiver turva ou apresentar depósito”.

D.6.1.2. a legenda: “Após a violação do frasco-ampola, o produto deve ser utilizado imediatamente”.

D.6.1.3. a legenda: “Não agitar’.

D.6.1.4. Instrução para reconstituição.

D.6.2. Rótulo do Cartucho

O rótulo do cartucho do Produto Acabado deve apresentar as mesmas informações exigidas para medicamentos, Resolução GMC n 23/95 ou a Resolução vigente.

D.6.3. Bula

A bula do Produto Acabado deve conter as mesmas informações exigidas para medicamentos, na legislação vigente.

D.7. REGISTROS

D.7.1. A planta produtora de hemoderivados deve manter, para cada lote produzido, registros previstos no Regulamento vigente sobre Boas Práticas de Fabricação de medicamentos e, ainda:

D.7.1.1. Da matéria prima utilizada incluindo-se o registro das unidades de plasma e plasmaférese acompanhada dos resultados dos controles sorológicos realizados.

D.7.1.2. Dos procedimentos de produção e controle de cada lote.

D.7.1.3. Dos resultados obtidos.

D.7.1.4. De sua distribuição.

D.7.2. Estes registros, devem estar disponíveis na Unidade de Controle de Qualidade do produtor, no mínimo 1 ano após expirados os prazos de validade dos respectivos lotes.

D.8. MEMÓRIA (ARQUIVO DE AMOSTRAS)

D.8.1. O arquivo de amostra tem como objetivo possibilitar a verificação, a qualquer momento, das características do produto. O fabricante deve reter, no mínimo 6 meses após a data de vencimento de cada lote de Produto Acabado, uma amostra significativa do mesmo, assim como uma amostra da mistura inicial que lhe deu origem.

D.8.2. A amostra da Mistura Inicial deve ser mantida a temperatura não superior a 20°C negativos.

D.8.3. As amostras do Produto Acabado devem ser mantidas nas condições estabelecidas pelo produtor.

D.9. LIBERAÇÃO E EXPEDIÇÃO DO PRODUTO ACABADO

A liberação e expedição de cada lote de produto acabado de Fator VIII deve realizar-se de acordo com o estabelecido pela legislação vigente sobre Boas Práticas de Fabricação e Controle de Medicamentos vigente.

D.10. TRANSPORTE

Os lotes de Fator VIII devem ser transportados nas condições indicadas no item D.5.

**E - FATOR IX HUMANO DE ORIGEM PLASMÁTICA**

E.1. DENOMINAÇÃO

Concentrado de Fator IX

E.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

O Fator IX Humano liofilizado é uma fração de proteínas plasmáticas que contém o Fator IX da coagulação preparado por um método que o separe efetivamente dos outros fatores do Complexo Protrombínico, Fatores II, VII e X.

A potência da preparação reconstituída segundo as instruções do rótulo, não deve ser inferior a 20 U.I. de Fator IX/ml.

A atividade específica antes da adição de qualquer proteína estabilizante, não deve ser menor que 50 U.I. de Fator IX/mg de proteína total.

E.3. MATÉRIA - PRIMA

E.3.1. GENERALIDADES

E.3.1.1 A matéria prima para a obtenção do Fator IX pode ser plasma fresco, plasma fresco congelado ou unidade de plasmaférese devendo cada unidade ser identificada de maneira que permita relacioná-la corretamente ao doador e à respectiva data de doação.

E.3.1.2. A matéria-prima não deve ser manipulada além do estritamente necessário e deve ser mantida a temperatura não superior a 20ºC negativos.

E.3.2. CONTROLE DA MATÉRIA PRIMA

E.3.2.1. O Plasma Humano para Fracionamento utilizado como matéria-prima para a produção de Fator IX deve ser proveniente de unidades de sangue total e/ou de plasmaférese que tenham sido submetidas, individualmente, aos controles sorológicos obrigatórios estabelecidos na Monografia para Plasma Humano para Fracionamento, da Farmacopéia Européia, última edição. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

E.3.2.2. Quando se tratar de produtos importados extra zona, as unidades de plasma e/ou de plasmaféreses utilizadas como matéria-prima para a produção de Fator IX, devem ser provenientes de unidades de sangue total e/ou plasmaféreses que tenham sido submetidas individualmente, aos controles sorológicos obrigatórios no país de origem, sendo obrigatória a realização de testes para HIV-1 e 2, Hepatite B e Hepatite C. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

E.3.2.3. A Autoridade Sanitária competente ao analisar o perfil epidemiológico das patologias transmissíveis pelo sangue existentes no país de origem da matéria-prima, pode exigir a realização de outros testes em cada unidade de plasma coletado.

E.3.2.4. A planta produtora de Fator IX deve efetuar o controle sorológico de cada unidade de plasma e/ou de plasmaférese a ser utilizada na produção de Fator IX ou certificar o(s) procedimento(s) operacional(is) da(s) instituição(ões) hemoterápica(s) fornecedora(s) da matéria-prima. Esta certificação deverá realizar-se no mínimo uma vez a cada 12 (doze) meses.

E.3.2.5. O produtor de Fator IX é responsável pela qualidade do plasma e de todas as matérias-primas utilizadas para a obtenção de seus produtos.

E.4. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE FABRICAÇÃO

E.4.1. GENERALIDADES

E.4.1.1. INATIVAÇAO / ELIMINAÇÃO VIRAL

E.4.1.1.1. O método de preparação do Fator IX deve incluir uma ou mais etapas que tenham demonstrado eliminar ou inativar vírus infecciosos conhecidos.

E.4.1.1.2. Quando se utilizam substâncias agregadas para a inativação de vírus, deve-se validar os processos posteriores de purificação para demonstrar que as concentrações dessas substâncias se reduzem a um nível tal que não ocasionem efeitos adversos nos pacientes que receberem o produto.

E.4.1.1.3. Os métodos utilizados devem estar validados para eliminação do risco viral e autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

E.4.1.2. ADITIVOS

E.4.1.2.1. Admite-se o uso de substâncias estabilizantes tais como Albumina Humana, Heparina ou outros, autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

E.4.1.2.2. Todos os aditivos protéicos deverão cumprir com os requisitos estabelecidos na Monografia correspondente da Farmacopéia Européia, última edição.

E.4.2. CONTROLE DA MISTURA INICIAL

E.4.2.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

E..4.2.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

E..4.2.3. Provas Sorológicas

Durante a fabricação de hemoderivados, o primeiro pool homogêneo de plasma deve ser testado para antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg), anticorpos contra o vírus da Hepatite C (anti-HCV) e anticorpos contra o vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida tipo 1 e 2 (anti-HIV 1 e 2). Estas determinações devem realizar-se através de métodos de sensibilidade e especificidade adequados e a mistura inicial deve ser não reagente para estes marcadores.

E.4.3. CONTROLE DO PRODUTO A GRANEL

E.4.3.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,5 e 7,5.

E.4.3.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

E.4.3.3. Dosagem de Fator IX

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Dosagem de Fator IX, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P=0,95), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator IX por mililitro.

E.4.3.4. Teste de Esterilidade

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste de Esterilidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

E.4.3.5. Teste de Pirogênio

Um amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao teste de pirogênio por inoculação endovenosa de 30 U.I de Fator IX / Kg de peso, em coelhos de pelo menos 1,5 Kg. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

E.4.4. PRODUTO ACABADO

O diluente que acompanha as preparações liofilizadas deve cumprir com os requisitos para Água Estéril para Injetáveis, descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) ou Farmacopéia Européia, última edição.

E.4.4.1. CONTROLE DO PRODUTO ACABADO

As preparações liofilizadas devem ser reconstituídas conforme suas instruções de uso, imediatamente antes dos ensaios, exceto para os Testes de Solubilidade e Umidade Residual.

E.4.4.1.1. Inspeção Visual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Inspeção Visual contra fundos claro e escuro. A preparação liofilizada é um pó ou massa sólida friável branca ou ligeiramente amarelada. A solução deve apresentar coloração entre o incolor e o amarelo pálido, deve estar límpida ou ligeiramente opalescente e isenta de partículas.

E.4.4.1.2. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,5 e 7,5.

E.4.4.1.3. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldhal, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

E.4.4.1.4. Determinação da Osmolalidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Osmolalidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A Osmolalidade não deve ser inferior a 240 mOsmol/Kg.

E.4.4.1.5. Dosagem do Fator IX

Uma amostra do produto Acabado deve ser submetida a Dosagem do Fator IX, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P=0,95), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator IX por mililitro.

E.4.4.1.6. Identificação

E.4.4.1.6.1. Prova de Identidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser testado quanto a sua origem, frente a antisoros específicos e funcionantes de pelo menos de quatro espécies diferentes (anti-humano, anti-bovino, anti-eqüino, anti-caprino e anti-porcino) por imunodifusão ou por imunoeletroforese, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra deve apresentar reatividade somente frente ao soro anti-humano Os antisoros das demais espécies devem apresentar reatividade exclusivamente frente à seus antígenos específicos.

E.4.4.1.6.2. Provas complementares

O ensaio para Fator IX realizado segundo o item n E.4.4.1.5 contribui para a identificação do produto.

E.4.4.1.7. Teste de Esterilidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Esterilidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

E.4.4.1.8. Teste de Pirogênio

Uma amostra do produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de 30 U.I de Fator IX/Kg de peso, em coelhos de pelo menos 1,5 Kg. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório

E.4.4.1.9. Teste de Inocuidade (toxicidade inespecífica)

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Inocuidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

E.4.4.1.10. Determinação da Solubilidade

Uma amostra do Produto Acabado deverá se dissolver completamente, quando adicionado o diluente recomendado pelo produtor, no máximo em 10 minutos, a uma temperatura entre 20°C a 25°C.

E.4.4.1.11. Determinação da Umidade Residual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Umidade Residual segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A umidade residual não deve exceder a 3%.

E.4.4.1.12. Determinação de Heparina

Se for adicionado Heparina durante a preparação, deve-se determinar a quantidade presente segundo metodologia descrita para o ensaio de Heparina para Fatores de Coagulação, na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra não deve conter mais que 0,5 U.I de Heparina por Unidade Internacional de Fator IX.

E.4.4.1.13. Determinação de Fatores de Coagulação Ativados

Uma amostra do produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Fatores de Coagulação Ativados segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

E.5. ESTOCAGEM E PRAZO DE VALIDADE

O Produto Acabado estocado a temperatura entre 2°C e 8°C e protegido da luz, tem um prazo de validade máximo de 2 anos.

E.6. ROTULAGEM

E.6.1. Rótulo do Frasco Ampola (Envase Primário)

O rótulo do frasco ampola do Produto Acabado deve apresentar além dos requisitos exigidos para medicamentos, na legislação vigente no País, as seguintes informações:

E.6.1.1. a legenda: “ Uma vez reconstituída, não utilizar se a solução estiver turva ou apresentar depósito”.

E.6.1.2. a legenda: Após a violação do frasco-ampola, o produto deve ser utilizado imediatamente”.

E.6.1.3. a legenda: “Não agitar’.

E.6.1.4. Instrução para reconstituição.

E.6.2. Rótulo do Cartucho

O rótulo do cartucho do Produto Acabado deve apresentar as mesmas informações exigidas para os medicamentos, na legislação vigente no País.

E.6.3. Bula

A bula do Produto Acabado deve conter as mesmas informações exigidas para medicamentos, na legislação vigente no País.

E.7. REGISTROS

E.7.1. A planta produtora de hemoderivados deve manter, para cada lote produzido, registros previstos no Regulamento vigente sobre Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos e ainda :

E.7.1.1. Da matéria prima utilizada incluindo-se o registro das unidades de plasma ou de plasmaférese acompanhada dos resultados dos controles sorológicos realizados.

E.7.1.2. Dos procedimentos de produção e controle de cada lote.

E.7.1.3. Dos resultados obtidos.

E.7.1.4. De sua distribuição.

E.7.2. Estes registros, devem estar disponíveis na Unidade de Controle de Qualidade do produtor, no mínimo 1 ano após expirados os prazos de validade dos respectivos lotes.

E.8. MEMÓRIA (ARQUIVO DE AMOSTRAS)

E.8.1. O arquivo de amostra tem como objetivo possibilitar a verificação, a qualquer momento, das características do produto. O fabricante deve reter, no mínimo 6 meses após a data de vencimento de cada lote de Produto Acabado, uma amostra significativa do mesmo, assim como uma amostra da mistura inicial que lhe deu origem.

E.8.2. A amostra da Mistura Inicial deve ser mantida a temperatura não superior a 20°C negativos.

E.8.3. As amostras do Produto Acabado devem ser mantidas nas condições estabelecidas pelo produtor.

E.9. LIBERAÇÃO E EXPEDIÇÃO DO PRODUTO ACABADO

A liberação e expedição de cada lote de produto acabado de Fator IX deve realizar-se de acordo com o estabelecido na legislação vigente sobre Boas Práticas de Medicamentos.

E.10. TRANSPORTE

Os lotes de Fator IX devem ser transportados nas condições indicadas no item E.5.

**F - COMPLEXO PROTROMBÍNICO HUMANO DE ORIGEM PLASMÁTICA**

F.1. DENOMINAÇÃO

Complexo Protrombínico Humano

F.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

O Complexo Protrombínico Humano liofilizado é uma fração de proteínas plasmáticas que contém Fator IX da coagulação junto com as quantidades variáveis de Fatores II, VII e X; a presença e proporção destes fatores depende do método de fracionamento utilizado.

A potência da preparação reconstituída não deve ser inferior a 20 U.I. de Fator IX/ml.

A atividade específica, previamente à adição de qualquer proteína estabilizante, não deve ser menor que 0,6 U.I. de Fator IX/mg de proteína total.

F.3. MATÉRIA - PRIMA

F.3.1. GENERALIDADES

F.3.1.1. A matéria-prima para a obtenção do Complexo Protrombínico pode ser plasma fresco, plasma fresco congelado ou unidade de plasmaferese devendo cada unidade ser identificada de maneira que permita relacioná-la corretamente com o doador e à respectiva data da doação.

F.3.1.2. A matéria-prima não deve ser manipulada além do estritamente necessário e deve ser mantida a temperatura não superior a 20ºC negativos.

F.3.2. CONTROLE DA MATÉRIA PRIMA

F.3.2.1. O Plasma Humano para Fracionamento utilizado como matéria-prima para a produção de Complexo Protrombínico deve ser proveniente de unidades de sangue total e/ou de unidades de plasmaférese que tenham sido submetidas, individualmente, aos controles sorológicos obrigatórios estabelecidos na Monografia para Plasma Humano para Fracionamento, da Farmacopéia Européia, última edição. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

F.3.2.2. Quando se tratar de produtos importados extra zona, as unidades de plasma e/ou plasmaférese utilizadas como matéria-prima para a produção de Complexo Protrombínico devem ser provenientes de unidades de sangue total e/ou de plasmaférese que tenham sido submetidas individualmente, aos controles sorológicos obrigatórios no país de origem sendo obrigatória a realização de testes para HIV 1 e 2, Hepatite B, Hepatite C. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

F.3.2.3. A Autoridade Sanitária competente ao analisar o perfil epidemiológico das patologias transmissíveis pelo sangue existentes no país de origem da matéria-prima, pode exigir a realização de outros testes em cada unidade de plasma coletado.

F.3.2.4. A planta produtora de Complexo Protrombínico deve efetuar o controle sorológico de cada unidade de plasma e de plasmaférese a ser utilizada para a produção de Complexo Protrombínico ou certificar o(s) procedimento(s) operacional(is) da(s) instituição(ões) hemoterápica(s) fornecedora(s) da matéria-prima. Esta certificação deverá realizar-se, no mínimo, uma vez a cada 12 (doze) meses.

F.3.2.5. O produtor de Complexo Protrombínico é responsável pela qualidade do plasma e de todas as matérias-primas utilizadas para a obtenção de seus produtos.

F.4. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE FABRICAÇÃO

F.4.1. GENERALIDADES

F.4.1.1. INATIVAÇAO / ELIMINAÇÃO VIRAL

F.4.1.1.1. O método de preparação de Complexo Protrombínico deve incluir uma ou mais etapas que tenham demonstrado eliminar ou inativar vírus infecciosos conhecidos.

F.4.1.1.2. Quando se utilizam substâncias agregadas para a inativação de vírus, deve-se validar os processos posteriores de purificação para demonstrar que as concentrações desss substâncias se reduzem a um nível tal que não ocasionem efeitos adversos nos pacientes que receberem o produto.

F.4.1.1.3. Os métodos utilizados devem estar validados para eliminação do risco viral e autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

F.4.1.2. Aditivos

F.4.1.2.1. Admite-se o uso de substâncias Albumina Humana, Heparina ou outros, autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

F.4.1.2.2. Todos os aditivos protéicos deverão cumprir com os requisitos estabelecidos na Monografia correspondente da Farmacopéia Européia, última edição

F.4.2. CONTROLE DA MISTURA INICIAL

F.4.2.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra da mistura inicial deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

F.4.2.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra da mistura inicial de Complexo Protrombínico deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método Kjeldhal, Biureto ou Bradford.

F.4.2.3. Provas Sorológicas

Durante a fabricação de hemoderivados o primeiro pool homogêneo de plasma deve ser testado para antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg), anticorpos contra o vírus da Hepatite C (anti-HCV) e anticorpos contra o vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida tipo 1 e 2 (anti-HIV 1 e 2). Estas determinações devem realizar-se através de métodos de sensibilidade e especificidade adequados e a mistura inicial deve ser não reagente para estes marcadores.

# F.4.3. CONTROLE DO PRODUTO A GRANEL

F.4.3.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,5 e 7,5.

F.4.3.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

F.4.3.3. Dosagem de Fator IX

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Dosagem de Fator IX, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P=0,95), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator IX por mililitro.

F.4.3.4. Dosagem de Fator VII

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Dosagem de Fator VII, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P=0,95), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

F.4.3.5. Dosagem de Fatores II e X

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Dosagem de Fatores II e X, por ensaios validados. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P=0,95), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

F.4.3.6. Teste de Esterilidade

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste de Esterilidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

F.4.3.7. Teste de Pirogênio

Um amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de 30 U.I. de Fator IX / Kg de peso, em coelhos de pelo menos 1,5 Kg. O procedimento e a interpretação dos resultado devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

F.4.4. PRODUTO ACABADO

O diluente que acompanha as preparações liofilizadas deve cumprir com os requisitos para Água Estéril para Injetáveis descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) ou Farmacopéia Européia, última edição.

F.4.4.1. CONTROLE DO PRODUTO ACABADO

As preparações liofilizadas devem ser reconstituídas conforme suas instruções de uso, imediatamente antes dos ensaios, exceto para os Testes de Solubilidade ou Umidade Residual.

F.4.4.1.1. Inspeção Visual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Inspeção Visual contra fundos claro e escuro. A preparação liofilizada é um pó ou massa sólida friável branca ou ligeiramente amarelada. A solução deve apresentar coloração entre o incolor e o amarelo pálido; deve estar límpida ou ligeiramente opalescente e isenta de partículas.

F.4.4.1.2. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH,segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,5 e 7,5.

F.4.4.1.3. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetido à Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldhal, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

F.4.4.1.4. Determinação da Osmolalidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Osmolalidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A Osmolalidade não deve ser inferior a 240 mOsmol/Kg.

F.4.4.1.5. Dosagem do Fator IX.

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Dosagem de Fator IX ,segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P=0,95), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator IX por mililitro.

F.4.4.1.6. Determinação do Fator VII

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Dodagem do Fator VII, como descrito na Farmacopéia Européia, última edição, em ensaios validados. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P=0,95), da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da declarada.

F.4.4.1.7. Dosagem de Fatores II e X

Uma amostra do produto Acabado deve ser submetida a Dosagem de Fatores II e X, por ensaios validados. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P=0,95), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

F.4.4.1.8. IDENTIFICAÇÃO

F.4.4.1.8.1. PROVA DE IDENTIDADE

Uma amostra do Produto Acabado deve ser testado quanto a sua origem, frente a antisoros específicos e funcionantes de pelo menos de quatro espécies diferentes (anti-humano, anti-bovino, anti-eqüino, anti-caprino e anti-porcino) por imunodifusão ou por imunoeletroforese,segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra deve apresentar reatividade somente frente ao soro anti-humano. Os antisoros das demais espécies devem apresentar reatividade exclusivamente frente à seus antígenos específicos

F.4.4.1.8.2. Provas Complementares

A Dosagem de Fator IX, realizados de acordo com o item n° F.4.4.1.5, e a Dosagem de Fatores II, VII e X, descritos nos ítens n, F.4.4.1.6 e F.4.4.1.7, contribue para a identificação do produto.

F.4.4.1.9. Teste de Esterilidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Esterilidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição.

F.4.4.1.10. Teste de Pirogênio

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de 30 U.I. de Fator IX / Kg de peso, em coelhos de pelo menos 1,5 Kg. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório

F.4.4.1.11. Teste de Inocuidade (toxicidade inespecífica)

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Inocuidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

F.4.4.1.12. Determinação da Solubilidade

Uma amostra do Produto Acabado deverá se dissolver completamente, quando adicionado o diluente recomendado pelo produtor, no máximo em 10 minutos a uma temperatura entre 20°C a 25°C.

F.4.4.1.13. Determinação da Umidade Residual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Umidade Residual segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A Umidade Residual não deve exceder a 3%.

F.4.4.1.14. Determinação de Heparina (se for adicionado Heparina na preparação)

Se for adicionada Heparina durante a preparação deve-se determinar a quantidade presente, segundo metodologia descrita para Ensaio de Heparina para Fatores de Coagulação na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra não deve conter mais que 0,5 U.I de Heparina por Unidade Internacional de Fator IX.

F.4.4.1.15. Determinação de Fatores de Coagulação Ativados

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Fatores de Coagulação Ativados, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

F.4.4.1.16. Determinação de Trombina

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Trombina segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

F.5. ESTOCAGEM E PRAZO DE VENCIMENTO

O Produto Acabado estocado a temperatura entre 2°C. a 8°C e protegido da luz, tem um prazo de validade máximo de 2 anos.

F.6. ROTULAGEM

F.6.1. Rótulo do Frasco Ampola (Envase Primário)

No rótulo do frasco ampola do Produto Acabado deve conter além dos requisitos exigidos para medicamentos, na legislação vigente, as seguintes informações:

F.6.1.1.- a legenda: “ Uma vez reconstituída, não utilizar se a solução estiver turva ou apresentar depósito”.

F.6.1.2. - a legenda: “Após a violação do frasco-ampola, o produto deve ser utilizado imediatamente”.

F.6.1.3.- a legenda: “Não agitar’.

F.6.1.4.- Instrução para reconstituição.

F.6.2. Rótulo do Cartucho

O rótulo do cartucho do Produto Acabado deve apresentar as mesmas informações exigidas para medicamentos, Resolução GMC nº 23/95 ou Resolução vigente.

F.6.3. Bula

A bula do Produto Acabado deve conter as mesmas informações exigidas para medicamentos, na legislação vigente no País.

F.7. REGISTROS

F.7.1. A planta produtora de hemoderivados deve manter, para cada lote produzido, registros previstos no Regulamento sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, e ainda:

F.7.1.1. Da matéria prima utilizada incluindo-se o registro das unidades de plasma e de plasmaférese acompanhada dos resultados dos controles sorológicos realizados.

F.7.1.2. Dos procedimentos de produção e controle de cada lote.

F.7.1.3. Dos resultados obtidos.

F.7.1.4. De sua distribuição.

F.7.2. Estes registros, devem estar disponíveis na Unidade de Controle de Qualidade do produtor, no mínimo 1 ano após expirados os prazos de validade dos respectivos lotes.

F.8. MEMÓRIA (ARQUIVO DE AMOSTRAS)

F.8.1. O arquivo de amostra tem como objetivo possibilitar a verificação, a qualquer momento, das características do produto. O fabricante deve reter, no mínimo 6 meses após a data de vencimento de cada lote de Produto Acabado, uma amostra significativa do mesmo, assim como uma amostra da mistura inicial que lhe deu origem.

F.8.2. A amostra da Mistura Inicial deve ser mantida a temperatura não superior a 20°C negativos.

F.8.3. As amostras do Produto Acabado devem ser mantidas nas condições estabelecidas pelo produtor.

F.9. LIBERAÇÃO E EXPEDIÇÃO DO PRODUTO ACABADO

A liberação e expedição de cada lote de produto acabado de Complexo Protrombínico deve realizar-se de acordo com o estabelecido na Regulamentação sobre Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos vigente no País.

F.10. TRANSPORTE

Os lotes de Complexo Protrombínico devem ser transportados nas condições indicadas no item F.5.

**~~Anexo II~~**

**~~Portos e Aeroportos autorizados a receber produtos hemoderivados de uso humano~~**

**(Revogado pela Resolução – RDC nº 208, de 5 de janeiro de 2018)**

~~PORTOS:~~

~~Porto de Santos – São Paulo~~

~~Porto do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro~~

~~Aeroportos:~~

~~Aeroporto de Confins – Minas Gerais~~

~~Aeroporto de Salgado Filho – Rio Grande do Sul~~

~~Aeroporto Internacional de Guarulhos – São Paulo~~

# ~~Aeroporto Internacional de Brasília – Distrito Federal~~

~~Aeroporto Internacional dos Guararapes – Recife – Pernambuco~~

~~Aeroporto Internacional do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro~~

~~Aeroporto Internacional Eduardo Gomes – Manaus - Amazonas~~