

CONSIDERAÇÕES SOBRE AS RESPOSTAS

- A maior parte dos respondentes entendeu as mudanças propostas, havendo algumas previsões não adequadas:
 - “Adequação do IFAV - Exclusão de excipiente” - como o óleo não possui excipientes, o petacionamento será destinado principalmente para fazer os ajustes de folheto e rotulagem.
 - *Classificar como quantificado ou outros - Produto adequado*
 - *Fabricante de IFAV - Entendemos que não há alteração prevista levando em conta as opções citadas acima, uma vez não adicionamos excipientes exclusivamente para fins de ajuste de teor.*
 - *Considerando a vigência da IN 2 de 2014 para os produtos registrados, será necessário alterar os fitoterápicos:....*

Alterações necessárias:

1 - Para os produtos que trazem seus IFAV classificados como “quantificado” → deve-se excluir excipientes utilizados exclusivamente para diluição do marcador, tanto na etapa de fabricação do IFAV como na da fabricação do Fitoterápico, quando esses excipientes forem utilizados.
2 - Para os produtos que trazem seu IFAV classificados como “outros” → deve-se excluir a etapa de mistura de diferentes tipos de IFAV na fabricação do Fitoterápico, e então excipientes exclusivamente utilizados para diluição do marcador, tanto na etapa de fabricação do IFAV como na da fabricação do Fitoterápico, quando essas ações forem utilizadas na fabricação do Fitoterápico.

Desta maneira, as informações e propostas a seguir apresentadas à Anvisa, no caso das mudanças necessárias, ficariam divididas em:
A) Adequação do IFAV e do Fitoterápico – Produto adequado
B) Adequação do IFAV – Exclusão de excipiente
C) Adequação do Fitoterápico - Exclusão de excipiente e exclusão da etapa de mistura

A) Adequação do IFAV e do Fitoterápico – Produto adequado
A proposta abarcaria os casos em que não forem necessárias as alterações descritas nos itens 1 e 2 acima, no IFAV e no Fitoterápico.

Documentos:

- Racional técnico da mudança - justificando que não houve desmudanças 1 ou 2 descritas acima foi necessária no produto e porquê.
- Novos modelos de balanços/folhetos informáticos e muijagens.

- *Para o fitoterápico X, nenhuma das opções citadas se enquadra na necessidade do produto.*
- *teremos a alteração opcional “Ampliação da faixa de variação de adição de IFAV na fabricação do Fitoterápico, para aqueles obtidos a partir de extratos classificados como “padronizados””.*
- *Conforme alteração no processo extractivo do IFAV, a diferença entre a concentração do marcador ativo na matéria-prima vegetal proposta, é uma redução de 5 vezes. Assim, é esperado a necessidade de adicionar 5 vezes mais IFAV no produto acabado, a fim de entregar o produto na mesma concentração registrada.*
- *será necessário alterar o processo extractivo do IFAV visto que o fabricante utiliza atualmente, como solventes extractores, uma mistura entre água e metanol que, conforme monografia individual na EP 10.5., deverá ser alterado para Etanol 50-80% V/V.*

CONSIDERAÇÕES SOBRE AS RESPOSTAS

CONSIDERAÇÕES ADICIONADAS AOS PRAZOS INFORMADOS

- Desenvolvimento de novos marcadores.
- Ajuste à monografia de segurança e eficácia publicada pela EMA/HMPC.
- Ajuste à monografia de controle de qualidade da espécie vegetal disponibilizada pela Farmacopeia Europeia.
- Previsão de peticionamentos adicionais aos informados (“Alteração menor/moderada/maior de recipientes”, “Alteração menor/moderada/maior de processo”, “Alteração de especificações e método analítico”). Alterações necessárias feitas por meio de código de assunto específicos a serem criados.
- Alterações pedidas em outras normas.
- Peticionamento de mudanças opcionais não necessárias.

Alterações necessárias na fabricação

Mudanças	Para o fabricante do medicamento	Para fabricante do IFAV
Padronizados	N - nenhum	-
Quantificados	N - Não diluir com excipientes apenas para ajuste de teor	N - Não diluir com excipientes apenas para ajuste de teor
Outros	N - Não diluir com excipientes apenas para ajuste de teor, não misturar lotes de IFAV	N - Não diluir com excipientes apenas para ajuste de teor

Ajustes acima não classificados como “Alteração do IFAV para IFAV equivalente”, dentre as mudanças opcionais

MARCADORES

<i>Hemigraphium procumbens</i>	<i>Valeriana officinalis L.</i>	<i>Aesculus hippocastanum</i>
<i>Passiflora incarnata</i>	<i>ex Melisa Hedera helix</i>	
Padronizado		
Outros	Padronizado	Quantificado
<i>Passiflora incarnata L.</i>		
<i>Ginkgo biloba</i>	Quantificado	Padronizado classificação
Extrato fluido	extrato seco	extrato fluido
Extrato seco		<i>Valeriana officinalis</i>
		<i>Mikania glomerata</i>

- Não classificação de vários produtos.
- Classificação equivocada de alguns marcadore Ex. guaco como quantificado.
- Produtos já classificados pela EP devem seguir aquela classificação. Não EP – empresa.
- Poderá ser discutida na CP, mas entende-se que a discussão está sendo feita por falta de entendimento dos conceitos.
- Se a mudança favorece a regulação de Fitoterápicos por ampliar as faixas de variação de marcadore permitidas, e isso ocorre especialmente nos IFAV classificados como “outros”, por que buscar aumentar critérios para classificação como “padronizados”?
- Na nova proposta, o “normal” é ser considerado extrato tipo “outros”.

- O modelo atual, se não respeitado pelas empresas a seleção dos extratos utilizados, não garante a segurança e eficácia dos Fitoterápicos.
- A "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" brasileira não especifica o solvente utilizado na obtenção do derivado vegetal a ser empregado na produção do medicamento fitoterápico, como, por exemplo, extrato hidroetanólico, no campo "derivado vegetal". Enquanto a lista não especificar tal informação, cabe ao solicitante do registro avaliar a documentação técnico-científica disponível, a fim de estabelecer o derivado específico a ser empregado na fabricação do fitoterápico. (IN 04/2014).

REGISTRO SIMPPLICADO

- Se houvesse compreensão completa da mudança proposta, possivelmente os prazos informados como necessários para adequação poderiam ter sido menores para alguns dos respondentes.
- Problemas de entendimento percebidas também no SAT e parlatório – necessidade de compreensão das mudanças.

CONSIDERAÇÕES SOBRE AS RESPOSTAS

ALTERAÇÃO NA LEGISLAÇÃO

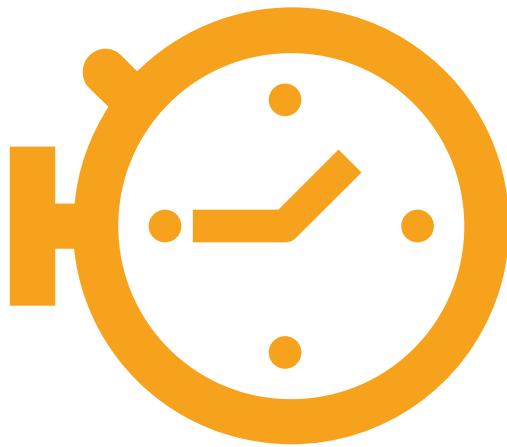
- 10 anos gastos em discussão, preocupação constante da Anvisa com a adequação dos produtos já autorizados.
- Há amplos indícios que o modelo aplicado no Brasil não é o mais adequado para Fitoterápicos.
- O novo modelo favorecerá o mercado nacional de Fitoterápicos, conforme informado pelo setor.
- Toda essa discussão está sendo feita previamente à abertura do processo regulatório, de modo que todos se adequem e avaliem os impactos.
- O que fazer com os produtos já autorizados?

PREVISÃO LEGAL

- Segundo a lei nº 5.991/1973:
 - *Art. 8º - Apenas poderão ser entregues à dispensação drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos que obedeçam aos padrões de qualidade oficialmente reconhecidos.*
- Segundo a Lei nº 6.360/1976:
 - *Art. 62. Considera-se alterado, adulterado ou impróprio para o uso o medicamento, a droga e o insumo farmacêutico:*
 - *IV – quando suas condições de pureza, qualidade e autenticidade não satisfizerem às exigências da Farmacopeia Brasileira ou de outro Código adotado pelo Ministério da Saúde.*
- Que discussão jurídica pode ser feita nestes pontos?

QUESTÃO TÉCNICA

- Diferenças na composição dos produtos: discussão do risco de manutenção dos já autorizados.
- Diferenças nas informações de materiais informativos: folhetos/bulhas e rotulagens – presença ou não de informações de marcadores, líquidos extratores, marcadores diferentes entre os produtos.
- Importância de desvincular o Fitoterápico do marcador.
- Ficar com dois conceitos – possibilidade de criar mais confusão entre todos os envolvidos. Necessidade de campanhas educativas.



PROPOSTA DE ADEQUAÇÃO

- Prazo de 10 anos a partir da publicação da norma para produtos já autorizados e em desenvolvimento.
- Norma sem prazo prévio de vigência, já que será publicada junto ao Guia que tem implementação imediata.

PROPOSTA ALTERNATIVA – NÃO ADEQUAÇÃO

- **Discussão jurídica**
- Produtos que não sigam a Farmacopeia
- Discussão técnica
 - Produtos que terão composição diferente e informações diferentes em folheto/bula e rotulagens

- Selo de produto adequado.
- Modifica apenas materiais informativos em relação ao novo conceito, o que reduziria a diferença entre os produtos e a assimetria de informações no mercado.
- Cada novo pós-registro – adequação obrigatória com prazo de 2 anos.
- Produtos em desenvolvimento – prazo de 3 anos, a partir de então, protocolo já adequado.

PROPOSTA ALTERNATIVA

COMPARATIVO PRODUTOS LEGADOS

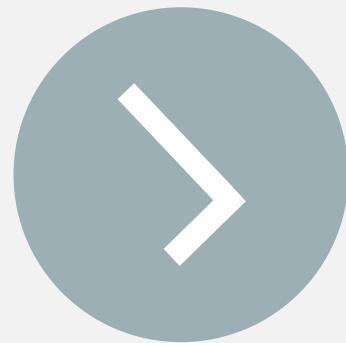
ADEQUAR (SITUAÇÃO IDEAL)

- Ter um conceito único para Fitoterápicos no Brasil - todos produtos submetidos a uma mesma legislação – conduta isonômica.
- Mesmas informações de controle para todo o SNVS, laboratórios de controle.
- Mesmas informações em materiais informativos.
- Produtos estariam legalmente adequados seguindo os conceitos da Farmacopeia Brasileira.
- Dados embasam um prazo de 10 anos para a maioria das empresas.
- Casos excepcionais poderão ser tratados de modo diferenciado – ex. empresas que tiverem muitos produtos.

NÃO ADEQUAR

- Alto custo da mudança para algumas empresas.
- Grande impacto em 2 fabricantes de IFAV nacionais.
- Poderá impactar no desenvolvimento de novos produtos e nos resultados positivos da norma, enquanto um dos objetivos da mudança é ampliar o número de Fitoterápicos no país.
- Garantia do acesso à saúde com favorecimento da concorrência.

PRÓXIMOS PASSOS



FINALIZAÇÃO DA AIR COM
FECHAMENTO DA
ADEQUAÇÃO.

UM MÊS PARA PROPOSTA
ÚNICA TÉCNICO/JURÍDICA.

AGRADECEMOS A ATENÇÃO E COOPERAÇÃO

Ofício ABIFISA nº 008/2022

Curitiba, 11 de abril de 2022.

À

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

Gerência Geral de Medicamentos – GGMED

Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos, Dinamizados e Gases Medicinais – GMESP

A/C Sr. João Paulo Silvério Perfeito e equipe

Ref.: Atualização das Normativas de Fitoterápicos

Prezados Senhores,

Apresentamos a seguir o posicionamento do setor produtivo dos Fitoterápicos, representado aqui pelas empresas associadas da Abifisa, Acessa, Sindicis, Sindusfarma e Sinfar -RJ, especialmente em decorrência das informações e alternativas apresentadas pela GMESP, em reunião realizada em março/2022.

Dentre os principais pontos demandados pela Agência está a avaliação de impacto nos produtos legados, ou seja, aqueles regularizados com base na normativa atualmente vigente. Neste sentido, a maioria das empresas manifestaram o desejo de manter os produtos, tal como foram regularizados, especialmente por entender que a manutenção destas condições não expõe o paciente a risco. Estes produtos têm sua segurança, eficácia e qualidade comprovadas pelo atendimento de um regramento que trouxe diversos aprimoramentos a sua época, sendo amplamente detalhado e consolidado, incorporado pelas empresas por diversos anos.

Alguns associados trouxeram um ponto de vista relevante, assim consideram que os novos conceitos incluídos na FB não excluiriam os conceitos anteriores sobre derivados vegetais, os quais sempre foram utilizados pelas empresas fabricantes de IFAV e produtos (Ex: extrato, extrato fluido, extrato seco, tintura, etc.), e que ainda se encontram presentes no compêndio, permanecendo válidos.

Em termos regulatórios, consideramos de extrema relevância a inclusão de uma disposição legal na nova resolução afirmando que os produtos legados já tiveram seus critérios de qualidade, segurança e eficácia previamente avaliados e aprovados e por isso, as empresas que possuem Medicamentos Fitoterápicos ou Produtos Tradicionais Fitoterápicos já regularizados/autorizados ficam facultadas da adequação ao novo conceito. Em caso de fiscalização, valeria a condição que fora aprovada e as informações que compõem o respectivo dossiê.

Sobre diferenciar os produtos legados com a adoção de selo, entendemos que isto pode causar mais dúvidas ou abrir espaço para a retomada de conceitos que foram excluídos pelas RDC 71/2009 de rotulagem de medicamentos e pela RDC 96/08 de publicidade e propaganda de medicamentos. Tais normas vedam a utilização de selos de certificação de qualidade e também quaisquer representações gráficas que possibilitem equívoco e confusão em relação à qualidade e características dos produtos.

A respeito do impacto que a diferença de dizeres de rotulagem e bula trará nas informações do IFAV, as empresas entendem que este é um tema de baixo impacto porque esta diferença já faz parte da rotina de pacientes e prescritores no momento atual, considerando que o mercado é heterogêneo, ou seja, existem, diferentes tipos de extratos, padronizações e concentrações utilizadas para um mesmo tipo de Fitoterápico, face à flexibilidade da regulamentação e a preferência de cada empresa. Além disso, é válido citar que dentre as três classificações presentes no novo conceito, uma delas (“padronizado”) se assemelha em muito ao modo de fabricação e controle de qualidade atualmente empregados aos fitoterápicos e IFAVs. Deste modo, assim como o ocorrido no momento da inserção do conceito de produto tradicional fitoterápico durante a publicação da RDC 26/2014, tem-se que a manutenção dos dois conceitos trará novidades em relação aos extratos “quantificados” e “outros”, e, consequentemente, às novas formas de se expressar a dose do IFAV na rotulagem, bula/folheto informativo e em materiais de publicidade.

Com isso, entendemos que não haverá prejuízos ao paciente/consumidor ou à classe médica.

Vale destacar que a obrigatoriedade da aplicabilidade dos novos conceitos aos produtos legados exigiria revisões e adequações técnicas nos IFAVs e nos produtos acabados (especialmente relacionadas ao desenvolvimento e validação de métodos analíticos), as quais acabariam por ocupar a mão de obra técnica e demais recursos das empresas, principalmente aquelas com maior número de fitoterápicos legados. Essa ação resultaria assim na redução de recursos para o desenvolvimento de novos produtos, questão que invariavelmente acabaria por impactar negativamente no número de novos lançamentos, e, consequentemente, no achatamento do mercado de fitoterápicos e do acesso da população a esse tipo de produto. Neste contexto, as empresas concentrariam seus esforços para retrabalhar produtos que atualmente geram receita, e eventualmente, incorreria em fragilidades no processo de adequação, desestimulando o setor e acabando por prejudicar o consumidor em decorrência do menor número de novos produtos.

Apesar de muitos esforços terem sido direcionados no sentido da disseminação dos conceitos técnicos da abordagem do conceito que se pretende internalizar, especialmente em 2021, os dados divulgados do processo de tomada de subsídio por meio do preenchimento do formulário disponibilizado pela GMESP mostraram que, infelizmente, ainda há falta de entendimento do setor. Neste sentido, entendemos que dar continuidade aos encontros para auxiliar no processo de entendimento é vital,

A disponibilização prévia das minutas poderá nortear as empresas de forma mais objetiva. Entendemos que seria de grande valia que esta divulgação ocorresse antes mesmo das Consultas públicas, como foi feito no caso das monografias para o Registro Simplificado. Encontros orientativos organizados pela Anvisa, exercícios práticos reunindo diferentes modelos de produtos, com apresentação das mudanças analíticas,

de formulação e de rotulagem, permitirão uma avaliação mais assertiva dos desafios e facilidades que poderiam ser apontados pelo setor.

Estes exercícios servirão, inclusive, para melhor subsidiar a avaliação sobre a transitoriedade para produtos novos, em desenvolvimento e pós-registros

Por fim, gostaríamos de reafirmar nosso apoio às discussões e à atualização da normativa. Confiamos que estamos num momento de grande relevância para os fitoterápicos, no qual o crescimento conjunto continuará sendo bastante importante.

Atenciosamente,



Gislaine Beni Gutierrez
Presidente do Conselho Diretivo

POR E-MAIL

Rio de Janeiro, 11 de março de 2022.

ABIFINA – Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades

Avenida Churchill nº 129, sala 1201
Centro – Rio de Janeiro/RJ
CEP 20.020-050

ALANAC – Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais

Rua Sansão Alves dos Santos, 433 - 8º Andar
Cidade Monções - São Paulo – SP
CEP: 04571-090

ABIQUIF – Associação Brasileira da Indústria de insumos farmacêuticos

Avenida Luiz Carlos Berrini nº 105, sala 1112
Thera Office - São Paulo – SP
CEP: 04571-900

Att.: Dr. Antônio Bezerra
Dr. Norberto Prestes
Dr. Henrique Tada

Ref.: **BRASIL – Entidades do Seguimento Industrial Farmacêutico — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Alteração do marco regulatório de produtos fitoterápicos - Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal – Produto Tradicional Fitoterápico - Medicamento Fitoterápico - Regularização Sanitária – Enfrentamento da possibilidade de manutenção do legado - Parecer Jurídico-Regulatório**

Prezados Senhores,

Consultam-nos ABIFINA - Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades, ALANAC - Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais e ABIQUIF - Associação Brasileira da Indústria de Insumos Farmacêuticos, nas questões atinentes a assuntos regulatórios, mais precisamente solicitando-nos parecer jurídico-regulatório que possa ser apresentado perante à ANVISA, de forma a subsidiar os debates atinentes à imposição de regra de transição a ser estabelecida quando da construção do novo marco regulatório de fitoterápicos.



Como de sabença, a ANVISA inseriu na Agenda Regulatória 2021 – 2023 as discussões para alteração das disposições regulatórias referentes à produção e controle de qualidade de insumos e medicamentos fitoterápicos, por meio da proposta de alteração da Resolução-RDC nº 26/2014 e Instrução Normativa nº 04/2014.

Após debates e reuniões realizadas com representantes da ABIFINA, ALANAC e ABIQUIF, as Entidades demonstraram preocupação com os termos propostos pela Agência, solicitando parecer jurídico-regulatório que subsidie proposta de regra de transição, a ser apresentada pelos agentes regulados, que permita a convivência pacífica de produtos regularizados sob a égide das normas que antecederam aquela(s) que venha(m) a substituir a Resolução-RDC nº 26/2014 e Instrução Normativa nº 04/2014.

O questionamento proposto pelas Entidades, de forma resumida, busca a viabilidade jurídico-regulatória de solicitar a Anvisa a adoção de disposições que alcancem os seguintes resultados, *in verbis*.

- a manutenção do conceito atual de fabricação de IFAV e fitoterápicos para os produtos do legado, sendo facultativo ao setor produtivo a adequação dos produtos já regularizados ao novo conceito de fabricação;
- a adoção compulsória do novo conceito de fabricação apenas para os novos produtos;
- para os produtos atualmente em desenvolvimento, seja por meio da produção de lotes pilotos ou realização de estudos clínicos, tenham seus pleitos submetidos, sob a égide na Resolução-RDC nº 26/2014, conferindo, se for o caso, prazo na 1^a renovação após a publicação da norma para realizar as respectivas adequações, que lhes forem necessárias.

Para o deslinde da questão, faz-se necessária a análise sistemática e cuidadosa de todo o ordenamento jurídico vigente, em especial a Constituição da República, leis ordinárias e decretos editados pelo Congresso Nacional. Ademais do exame dessas normativas, há de ser avaliadas resoluções editadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa especificamente para regulação de Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal, Produto Tradicional Fitoterápico e/ou Medicamento Fitoterápico, sem embargo daquelas cujas disposições convergem para o deslinde do tema. Por fim, mas não menos importante, far-se-á essencial observar precedentes da própria Agência quanto à adoção de critérios e regras de transição normativa.

I – O Sistema Nacional de Vigilância Sanitária - SNVS

As primeiras iniciativas de regulação sanitária no Brasil datam de 1808, com a chegada da Família Real portuguesa ao País. Àquela época, fez-se necessária a abertura de portos e, por



RJ.
+ 55 21 3734.7625
Ed. Fórum de Ipanema
Visconde de Pirajá 351 | cj. 1203
Ipanema | RJ | 22410-003

SP.
+ 55 11 4240.2111
Av. Brigadeiro Faria Lima 1756
Jardim Paulistano | SP | 01452-001
www.bittencourtlaw.com.br

conseguinte, o controle do saneamento, face à preocupação com doenças como malária, varíola e febre amarela.

No entanto, somente em 1973, com o advento da Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que "*dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências*", iniciou-se o marco regulatório de produtos farmacêuticos. Esta lei estabeleceu regras para o licenciamento do estabelecimento, além do comércio, dispensação, distribuição, importação e exportação de produtos farmacêuticos.

Três anos depois, a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que "*dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneanentes outros Produtos, e dá outras providências*", veio complementar a regulação, incluindo aspectos relacionados ao registro¹ sanitário de medicamentos e outras categorias de produtos, tais como cosméticos, correlatos² e produtos dietéticos.

A Lei nº 6.360/1976 estabeleceu, outrossim, as competências necessárias à intervenção estatal, nos diversos níveis da federação. Dita lei outorgou, no nível federal, ao Ministério da Saúde, e as secretarias de saúde, nos níveis estadual e municipal, a competência para fiscalização de empresas, conforme o caso³.

Já em 1990, com a edição da Lei nº 8.080, de 16 de setembro de 1990, que "*dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências*", também conhecida como "Lei do SUS", foi definido, no § 1º, do artigo 6º, o conceito de vigilância sanitária, a saber:

"Entende-se por vigilância sanitária um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários"

¹ Lei nº 6.360/1976, Artigo 3º - "Para os efeitos desta Lei, além das definições estabelecidas nos incisos I, II, III, IV, V e VII do Art. 4º da Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, são adotadas as seguintes:
.....omissis....

X - Registro: inscrição, em livro próprio após o despacho concessivo do dirigente do órgão do Ministério da Saúde, sob número de ordem, dos produtos de que trata esta Lei, com a indicação do nome, fabricante, da procedência, finalidade e dos outros elementos que os caracterizem."

² Correlatos, atualmente denominados produtos para saúde, nos termos da Resolução-RDC nº 185/2001, são equipamentos, aparelhos, materiais, artigos ou sistemas de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinados à prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utilizam meio farmacológico, imunológico ou metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, podendo, entretanto, ser auxiliados em suas funções por tais meios.

³ As competências da Administração Pública atinentes à vigilância sanitária restaram mais detalhadamente definidas por meio da Resolução-RDC nº 560, de 30 de agosto de 2021, que "Dispõe sobre a organização das ações de vigilância sanitária, exercidas pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios, relativas à Autorização de Funcionamento, Licenciamento, Registro, Certificação de Boas Práticas, Fiscalização, Inspeção e Normatização, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária - SNVS."



R.J.

+ 55 21 3734.7625

Ed. Fórum de Ipanema

Visconde de Pirajá 351 | cj. 1203
Ipanema | RJ | 22410-003

SP.

+ 55 11 4240.2111

Av. Brigadeiro Faria Lima 1756

Jardim Paulistano | SP | 01452-001
www.bittencourtlaw.com.br

decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo:

I - o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo; e

II - o controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde".

Em 1999, com a edição da Lei nº 9.782/1999, que "*define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências*", restou definido que o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) compreende o conjunto de ações descritas nos artigos 15⁴ a 18⁵, ambos da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990.

⁴Lei nº 8.080/1990 - Artigo 15 - A União, os Estados, o Distrito Federal e os Municípios exercerão, em seu âmbito administrativo, as seguintes atribuições:

I - definição das instâncias e mecanismos de controle, avaliação e de fiscalização das ações e serviços de saúde;

II - administração dos recursos orçamentários e financeiros destinados, em cada ano, à saúde;

III - acompanhamento, avaliação e divulgação do nível de saúde da população e das condições ambientais;

IV - organização e coordenação do sistema de informação de saúde;

V - elaboração de normas técnicas e estabelecimento de padrões de qualidade e parâmetros de custos que caracterizam a assistência à saúde;

VI - elaboração de normas técnicas e estabelecimento de padrões de qualidade para promoção da saúde do trabalhador;

VII - participação de formulação da política e da execução das ações de saneamento básico e colaboração na proteção e recuperação do meio ambiente;

VIII - elaboração e atualização periódica do plano de saúde;

IX - participação na formulação e na execução da política de formação e desenvolvimento de recursos humanos para a saúde;

X - elaboração da proposta orçamentária do Sistema Único de Saúde (SUS), de conformidade com o plano de saúde;

XI - elaboração de normas para regular as atividades de serviços privados de saúde, tendo em vista a sua relevância pública;

XII - realização de operações externas de natureza financeira de interesse da saúde, autorizadas pelo Senado Federal;

XIII - para atendimento de necessidades coletivas, urgentes e transitórias, decorrentes de situações de perigo iminente, de calamidade pública ou de irrupção de epidemias, a autoridade competente da esfera administrativa correspondente poderá requisitar bens e serviços, tanto de pessoas naturais como de jurídicas, sendo-lhes assegurada justa indenização;

XIV - implementar o Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Derivados;

XV - propor a celebração de convênios, acordos e protocolos internacionais relativos à saúde, saneamento e meio ambiente;

XVI - elaborar normas técnico-científicas de promoção, proteção e recuperação da saúde;

XVII - promover articulação com os órgãos de fiscalização do exercício profissional e outras entidades representativas da sociedade civil para a definição e controle dos padrões éticos para pesquisa, ações e serviços de saúde;

XVIII - promover a articulação da política e dos planos de saúde;

XIX - realizar pesquisas e estudos na área de saúde;

XX - definir as instâncias e mecanismos de controle e fiscalização inerentes ao poder de polícia sanitária;

XXI - fomentar, coordenar e executar programas e projetos estratégicos e de atendimento emergencial.

⁵ Lei nº 8.080/1990 - Artigo 18 - À direção municipal do Sistema de Saúde (SUS) compete:

I - planejar, organizar, controlar e avaliar as ações e os serviços de saúde e gerir e executar os serviços públicos de saúde;



R.J.

+ 55 21 3734.7625

Ed. Fórum de Ipanema

Visconde de Pirajá 3511 cj. 1203

Ipanema | RJ | 22410-003

SP.

+ 55 11 4240.2111

Av. Brigadeiro Faria Lima 1756

Jardim Paulistano | SP | 01452-001

www.bittencourtlaw.com.br

O SNVS é executado por instituições da Administração Pública direta e indireta da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, que exercem atividades de regulação, normatização, controle e fiscalização na área de vigilância sanitária. Isto é, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) é composto por um conjunto de entidades de diversos níveis federativos.

Dentre as inúmeras entidades integrantes do SNVS, destaca-se a Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nos termos da já citada Lei nº 9.782/1999, a Anvisa, autarquia sob regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde, tem por finalidade promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, sem embargo de outras competências não citadas nesse trabalho.

Compete à Anvisa "*estabelecer normas, propor, acompanhar e executar as políticas, as diretrizes e as ações de vigilância sanitária*", sendo certo que consideram-se produtos submetidos ao controle e fiscalização sanitária pela Agência os medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias, dentre outros.

Nesse cenário regulatório, é inequívoco que a Anvisa tem competência para estabelecer normas atinentes ao registro e/ou notificação de Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal, Produto Tradicional Fitoterápico e/ou Medicamento Fitoterápico, produtos objeto da consulta formulada pelas Entidades do setor.

Nada obstante a competência normativa atribuída à Anvisa por lei ordinária, igualmente por meio de lei ordinária, restou imposto às agências reguladoras, quando da edição e/ou alteração de atos normativos de interesse geral dos agentes econômicos, dentre os quais se inclui, sem sombra de nenhuma dúvida, o novo marco regulatório de fitoterápicos, a prévia realização de Análise de Impacto Regulatório (AIR), que deverá conter informações e dados

II - participar do planejamento, programação e organização da rede regionalizada e hierarquizada do Sistema Único de Saúde (SUS), em articulação com sua direção estadual;

III - participar da execução, controle e avaliação das ações referentes às condições e aos ambientes de trabalho;

IV - executar serviços:

- a) de vigilância epidemiológica;
- b) vigilância sanitária;
- c) de alimentação e nutrição;
- d) de saneamento básico; e
- e) de saúde do trabalhador;

V - dar execução, no âmbito municipal, à política de insumos e equipamentos para a saúde;

VI - colaborar na fiscalização das agressões ao meio ambiente que tenham repercussão sobre a saúde humana e atuar, junto aos órgãos municipais, estaduais e federais competentes, para controlá-las;

VII - formar consórcios administrativos intermunicipais;

VIII - gerir laboratórios públicos de saúde e hemocentros;

IX - colaborar com a União e os Estados na execução da vigilância sanitária de portos, aeroportos e fronteiras;

X - observado o disposto no art. 26 desta Lei, celebrar contratos e convênios com entidades prestadoras de serviços privados de saúde, bem como controlar e avaliar sua execução;

XI - controlar e fiscalizar os procedimentos dos serviços privados de saúde;

XII - normatizar complementarmente as ações e serviços públicos de saúde no seu âmbito de atuação.



RJ.

+ 55 21 3734.7625
Ed. Fórum de Ipanema
Visconde de Pirajá 3511 cj. 1203
Ipanema | RJ | 22410-003

SP.

+ 55 11 4240.2111
Av. Brigadeiro Faria Lima 1756
Jardim Paulistano | SP | 01452-001
www.bittencourtlaw.com.br

sobre os possíveis efeitos do ato normativo, *ex vi*do artigo 6º, da Lei nº 13.848, de 25 de junho de 2019, que “*dispõe sobre a gestão, a organização, o processo decisório e o controle social das agências reguladoras*”.

Adicionalmente à necessidade de realização de AIR, dispõe a Lei nº 13.848/2019, em seu artigo 9º e seguintes, que serão objeto de consulta pública⁶ as minutas e as propostas de alteração de atos normativos de interesse geral dos agentes econômicos, consumidores ou usuários dos serviços prestados.

Especificamente sobre o tema objeto da avaliação, a Anvisa, por intermédio da Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos, Dinamizados e Gases Medicinais – GMESP, integrante da Gerência Geral de Medicamentos – GGMED, vinculada à Segunda Diretoria, demonstrando grande maturidade na construção do processo regulatório e devidamente afinada com os princípios estruturantes da atuação da Administração Pública, vem mantendo tratativas com as entidades do setor de forma a redigir proposta de norma que alcance a excelência técnica, garantindo a manutenção da qualidade, segurança e eficácia dos produtos, sem causar impactos traumáticos ao segmento.

Alinhada com as melhores técnicas de construção normativa, a GMESP, em reunião ocorrida em 07 de março de 2022, solicitou das entidades “*apresentação de uma proposta técnico-jurídica para manutenção de dois conceitos diferenciados para fitoterápicos no país*”, sugerindo o enfrentamento dos impactos jurídicos que poderiam advir do estabelecido nos artigos 8º, da Lei nº 5.991/1973 e 62, IV, da Lei nº 6.360/1976.

A avaliação e compreensão exata dos ditames legais e dos impactos jurídicos, se existirem, à proposta de regra de transição que permita a convivência pacífica de produtos regularizados sob a égide das normas que antecederam aquela(s) que venha(m) a substituir a Resolução-RDC nº 26/2014 e Instrução Normativa nº 04/2014 é o objeto desse parecer.

Em outras palavras: o presente trabalho, solicitado pelas Entidades do setor, nos exatos termos da Lei nº 13.848/2019 e em atendimento à expressa solicitação da GMESP/GGMED/DIR2/Anvisa, tem por escopo apresentar racional jurídico-sanitário que subsidie a proposta de alteração de atos normativos de interesse geral dos agentes econômicos, *in casu* a proposta de Resolução de Diretoria Colegiada que estabelecerá o novo marco regulatório de produtos fitoterápicos.

⁶ Lei nº 13.848/2019, artigo 6º, § 1º - “A consulta pública é o instrumento de apoio à tomada de decisão por meio do qual a sociedade é consultada previamente, por meio do envio de críticas, sugestões e contribuições por quaisquer interessados, sobre proposta de norma regulatória aplicável ao setor de atuação da agência reguladora.”



II - Breves considerações sobre fitoterápicos e as resoluções editadas pela Anvisa

A Constituição da República, em seu artigo 21, IX⁷, confere à União a competência para elaborar e executar políticas nacionais para o desenvolvimento econômico e social.

Sem sombra nenhuma, o debate sobre o novo marco regulatório de fitoterápicos deve ser visto como política pública, na medida em que contemplará decisões que definirão o direcionamento e as linhas estratégicas de atuação governamental, dentre elas compreendida a atuação da Anvisa. Ao refletir sobre os termos e condições para entrada em vigor das novéis normativas sobre fitoterápicos, é importante avaliar seus possíveis efeitos, dentre eles a descontinuidade de fabricação, a diminuição da oferta de insumos e medicamentos, o impacto econômico perante as empresas fabricantes, além, é claro, o esvaziamento dos recursos ora disponíveis e acessíveis à população.

Ricardo Agum, Priscila Riscado e Monique Menezes, destacam que, dentro de um processo de análise de política pública, é possível recorrer às tipologias, definindo as diferentes categorias de processos para definição de política pública. Os autores apresentam 4 (quatro) tipos de política pública, merecendo destaque, em especial, a denominada Política Regulatória. Conforme definem, *"este tipo de política atua de forma a estabelecer padrões para atores privados e públicos. Ela é desenvolvida em grande parte em um ambiente pluralista predominante e para sua aprovação é necessária uma demonstração de força entre os atores. Este tipo de política envolve burocratas, políticos e grupos de interesses. A regulamentação de serviços de utilidade pública como energia e telecomunicações são exemplos de uma política pública regulatória"*⁸.

Essa se afigura a conceituação mais adequada ao tema objeto do presente trabalho.

Não por outra razão, a soma de forças, intenções e expertises da Agência e dos agentes regulados é tão significativa.

A adoção, no caso concreto, do modelo de política regulatória, pela Anvisa, demonstra o inequívoco amadurecimento da Agência, com a primazia pela garantia da qualidade regulatória. Ao unir os esforços, debatendo conceitos e solicitando das Entidades a apresentação de racional jurídico-regulatório sólido, os agentes envolvidos restam exitosos em construir um texto que garanta ao segmento industrial farmacêutico segurança jurídica para a manutenção de produtos regularizados na vigência de normas anteriores, além de

⁷ Constituição da República Federativa do Brasil, artigo 21: Compete à União:
... *omissis* ...

IX - elaborar e executar planos nacionais e regionais de ordenação do território e de desenvolvimento econômico e social.

⁸ Agum, Ricardo; Riscado, Priscila; Menezes, Monique; "Políticas Públicas: Conceitos e Análise em Revisão"; Revista Agenda Política | Vol.3 – n.2 – julho/dezembro – 2015 | ISSN: 2318-8499



estabilidade regulatória, enquanto são adotadas medidas de adequação aos novos ditames propostos pela Autarquia.

Menciona-se estabilidade regulatória pois, como sabido, as alterações das normativas de produtos fitoterápicos, ao longo dos anos, acabaram por impactar na estabilidade das relações, projetos, produtos e empresas.

Um brevíssimo retrospecto das regulamentações de fitoterápicos permite constatar que essa categoria de medicamentos foi objeto de inúmeras regulamentações, a saber:

- Portaria nº 22, de 30 de outubro de 1967, do extinto Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia (SNFMF), que estabeleceu instruções para o licenciamento da produção e comercialização de produtos fitoterápico⁹;
- Portaria nº 6, de 31 de janeiro de 1995, expedida pela extinta Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), que instruía e normatizava o registro de produtos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária, modificando e introduzindo novas definições tais como: matéria-prima vegetal, droga vegetal, preparado fitoterápico intermediário, princípio ativo e marcadores¹⁰;
- Resolução de Diretoria Colegiada nº 17, de 23 de abril de 2000, que dispunha sobre o registro de medicamentos fitoterápicos;
- Resolução de Diretoria Colegiada nº 48, de 16 de março de 2004, que dispunha sobre o registro de medicamentos fitoterápicos;
- Resolução de Diretoria Colegiada nº 14, de 31 de março de 2010, que dispunha sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.

A simples avaliação do decurso temporal entre as diversas regulamentações sobre produtos fitoterápicos demonstra que, após a edição da Portaria nº 06/95, as normas foram sendo alteradas, aproximadamente, a cada quinquênio de sua vigência, causando, por certo, *permissa maxima venia*, total insegurança jurídica aos administrados, fabricantes de Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal, Produto Tradicional Fitoterápico e/ou Medicamento Fitoterápico.

Ora, é importante recordar que, à época da edição das normas acima relacionadas, o registro de medicamentos, na forma do artigo 12, da Lei nº 6.360/76¹¹, tinha validade de 05 (cinco) anos. Nesse contexto, merece reflexão que, as constantes mudanças nas regulamentações de medicamentos fitoterápicos no País, ainda que busquem o incremento de práticas e

⁹ LAMARÃO, M.L.N. Controle da qualidade de preparações farmacêuticas com *Kalanchoe pinnata* (Lam) Pers., por cromatografia líquida de alta eficiência. Rio de Janeiro, INCQS/FIOCRUZ, 2003. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

¹⁰ Op. Cit. Pág. 22.

¹¹ Art. 12. Nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde.

§ 1º O registro a que se refere este artigo terá validade por 5 (cinco) anos e poderá ser revalidado por períodos iguais e sucessivos, mantido o número do registro inicial.



procedimentos, garantindo excelência, qualidade, segurança e eficácia, acabaram impactando em projetos, prazos e investimentos feitos pelas empresas, ao longo dos anos.

Essas possíveis falhas na regulação e os relevantes impactos causados em projetos, prazos e investimentos, ao nosso ver, precisam ser mitigados na redação da novel regulamentação. Evitar esses transtornos, reconhecem as Entidades, é, sem dúvida alguma, o grande e maior resultado que o amplo debate que a Anvisa está promovendo conquistará.

Especificamente no que concerne à proposta de alteração da Resolução-RDC nº 26/2014, ainda que essa norma esteja em vigor a, aproximadamente, 8 (oito) anos, com o advento da Resolução-RDC nº 317/2019, que "*dispõe sobre os prazos de validade e a documentação necessária para a manutenção da regularização de medicamentos, e dá outras providências*" e estabeleceu o prazo de validade de 10 (dez) anos para o registro de medicamentos, salvo entendimentos contrários, os impactos decorrentes da falta de estabilidade nas regulamentações de fitoterápicos perdurarão. Isso porque, a estabilidade mercadológica, regulatória e mesmo de oferta de produtos e defesa dos interesses do consumidor pretendidas pela Agência, com a alteração do prazo de validade dos registros dos medicamentos, se perderão.

O presente trabalho, frise-se, não pretende, de maneira alguma, desaprovar os procedimentos outrora adotados pela Anvisa, sequer questionar a discricionariedade técnica da Agência, mas é preciso consignar que, ao nosso ver, a adoção de regras de transição que garantam a manutenção, no mercado, dos produtos fitoterápicos escrutinizados e aprovados pela Agência, ainda que sob a égide de norma anterior, é a mais adequada, quiçá a única maneira de lidar com tema tão complexo para o segmento industrial, a classe médica, os pacientes e, ao fim e ao cabo, a sociedade como um todo.

IV – A Política Nacional de Medicamentos e a garantia da qualidade, segurança e eficácia de medicamentos

A Política Nacional de Medicamentos (PNM), aprovada pela Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998, tem como propósito precípua "*garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais*".

Nos termos da PNM, "*a produção e a venda de medicamentos devem enquadrar-se em um conjunto de leis, regulamentos e outros instrumentos legais direcionados para garantir a eficácia, a segurança e a qualidade dos produtos, além dos aspectos atinentes a custos e preços de venda, em defesa do consumidor e dos programas de subsídios institucionais, tais como de compras de medicamentos, reembolsos especiais e planos de saúde*".



Nesse sentido, conforme disposto na referida Portaria nº 3.916/1998, "a Política Nacional de Medicamentos, como parte essencial da Política Nacional de Saúde, constitui um dos elementos fundamentais para a efetiva implementação de ações capazes de promover a melhoria das condições da assistência à saúde da população".

Trecho da PNM merece especial destaque:

"3. DIRETRIZES

Para assegurar o acesso da população a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, ao menor custo possível, os gestores do SUS, nas três esferas de Governo, atuando em estreita parceria, deverão concentrar esforços no sentido de que o conjunto das ações direcionadas para o alcance deste propósito estejam balizadas pelas diretrizes a seguir explicitadas:

... omissis ...

3.7 Garantia da Segurança, Eficácia e Qualidade dos Medicamentos

O processo para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos fundamenta-se no cumprimento da regulamentação sanitária, destacando-se as atividades de inspeção e fiscalização, com as quais é feita a verificação regular e sistemática. Essas atividades, coordenadas em âmbito nacional pela Secretaria de Vigilância Sanitária, serão efetivadas mediante ações próprias do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, no cumprimento dos regulamentos concernentes às boas práticas de fabricação. Essa sistemática permitirá a concretização dos preceitos estabelecidos na Lei n.º 8.080/90 e em legislações complementares.

Para o exercício dessas ações, a Secretaria de Vigilância Sanitária implementará e consolidará roteiros de inspeções aplicáveis à área de medicamentos e farmoquímicos. Definirá, desenvolverá e implantará sistemas de informação para o setor, envolvendo os três níveis de gestão, estabelecendo procedimentos e instrumentos de avaliação.

A reestruturação, a unificação e o reconhecimento nacional e internacional da Rede Brasileira de Laboratórios Analítico-Certificadores em Saúde (REBLAS), no âmbito do sistema brasileiro de certificação, permitirão aos produtores testemunhar, voluntariamente, a qualidade dos seus produtos colocados no comércio – que são adquiridos pelos serviços de saúde – e, ainda, a fiscalização e o acompanhamento da conformidade de medicamentos, farmoquímicos e insumos farmacêuticos.

Será promovida a sistematização do arcabouço legal existente, adequando-o aos princípios e diretrizes constitucionais e legais do SUS, bem como ao estágio atual do processo de descentralização da gestão."



RJ.
+ 55 21 3734.7625
Ed. Fórum de Ipanema
Visconde de Pirajá 3511 cj. 1203
Ipanema | RJ | 22410-003

SP.
+ 55 11 4240.2111
Av. Brigadeiro Faria Lima 1756
Jardim Paulistano | SP | 01452-001
www.bittencourtlaw.com.br

Constata-se, desta feita, que a garantia da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, como diretriz do PNM, é o plano, o parâmetro a ser adotado no processo de construção da regulação de medicamentos.

Especificamente sobre esse aspecto, não pode pairar nenhuma dúvida de que os produtos fitoterápicos regularizados no Brasil observam, integralmente, os critérios de qualidade, segurança e eficácia estabelecidos pela Anvisa.

A realidade é que os produtos fitoterápicos com registro válidos no País passaram, ao longo dos anos, pelo devido escrutínio da Anvisa, seja pela adoção de procedimentos e adimplementos de testes e estudos preliminares à submissão dos pedidos de registro, seja, após a devida concessão do registro, ao longo do tempo de comercialização, pelas revisões e reavaliações ocorridas nas renovações de registro sanitário e/ou nas alterações pós-registro, todas devidamente deferidas pela Agência.

Repise-se: todos os fitoterápicos atualmente no mercado nacional adimpliram as diretrizes da PNM e têm sua qualidade, segurança e eficácia comprovadas e validadas pela Anvisa, quando do deferimento do pedido de registro, renovação e/ou alteração pós-registro. Não pode ser esquecido, outrossim, que os referidos produtos são fabricados por Empresas que cumprem os atuais requisitos de Boas Práticas de Fabricação e Controle para produtos fitoterápicos e que, como tais, considera as especificidades dos produtos quanto à produção, ao controle e à garantia da qualidade.

E não se diga, jamais, que a alteração das disposições normativas para modificação do marco regulatório de fitoterápicos retirará, daqueles produtos que, porventura, não tenham se adequado à novel disposição, a já comprovada qualidade, segurança e eficácia. É inquestionável que, uma vez estabelecidas, na nova resolução que vier a alterar a Resolução-RDC nº 26/2014 e a Instrução Normativa nº 04/14, as disposições transitórias para implementação da nova norma, os medicamentos terão sua qualidade, a segurança e a eficácia garantidas pelo integral cumprimento da regulamentação sanitária vigente. Afirma-se "regulação sanitária vigente" porque a nova regulamentação forçosamente disporá sobre as normas de transição, colocando, desta feita, todos os produtos dentro dos parâmetros jurídico-regulatórios em vigor.

Sem sombra de nenhuma dúvida, os fitoterápicos são produtos cuja segurança e eficácia restaram comprovadas pelo cumprimento de todos os requisitos previstos nas normativas editadas pela Anvisa. Essa é a exigência do PNM e as referidas premissas vêm sendo cumpridas pela Agência desde sua criação, em 1999. O pleito das Entidades, portanto, não contempla nenhuma inovação jurídico-regulatória. Normas de transição, com a manutenção do legado, são praxe nessa Agência.

Refletindo, em especial, sobre a Resolução-RDC nº 26/1014 e a Instrução Normativa nº 04/2014, essas normas discorrem intensa e extensivamente acerca de todos os parâmetros que devem ser cumpridos para que um produto seja considerado seguro e eficaz, e,



RJ.

+ 55 21 3734.7625
Ed. Fórum de Ipanema
Visconde de Pirajá 351 | cj. 1203
Ipanema | RJ | 22410-003

SP.

+ 55 11 4240.2111
Av. Brigadeiro Faria Lima 1756
Jardim Paulistano | SP | 01452-001
www.bittencourtlaw.com.br

consequentemente, apto ao consumo. Cabe destacar que a exigências técnicas impostas pelas referidas normativas resultaram na realização de diversas melhorias nos produtos, trazendo maior detalhamento sobre questões analíticas, tais como os testes obrigatórios para controle de qualidade e estudos de estabilidade, além de comprovação de segurança e eficácia, por meio do alinhamento do IFAV e produto às informações presentes em referências de literatura reconhecidas, monografias da EMA e tradicionalidade de uso.

Portanto, há de ser refutados, com veemência, eventuais questionamentos quanto à qualidade, segurança e eficácia dos produtos no mercado, pelas Entidades designados como "legado", caso novas regulamentações venham a impor regras e condições mais, digamos, modernas, para a regularização sanitária dos fitoterápicos.

O sugerido enquadramento dos produtos já disponíveis no mercado à mudança regulatória pretendida pode ser compreendido como um avanço no que se refere ao alinhamento com a legislação internacional sobre o tema; podendo representar, ainda, uma maior disponibilidade de produtos para a população. Tal enquadramento, no entanto, não representa, de maneira alguma, mudanças relacionadas ao paradigma segurança e eficácia dos produtos anteriormente registrados, designados como "legado".

É absolutamente inequívoca a ausência de risco sanitário decorrente da pleiteada convivência harmônica de produtos regularizados sob a égide de regulações sanitárias revogadas, eis que, repise-se sempre, estes produtos foram previamente avaliados e aprovados pela Anvisa.

Lembre-se, mais uma vez e sempre, que a convivência pacífica entre medicamentos regularizados sob a disposição de normas posteriormente revogadas é uma praxe da Anvisa, inclusive para fitoterápicos.

Ao avaliar, por exemplo, as disposições da Resolução-RDC nº 48, de 16 de março de 2004, verifica-se, sem grandes lastros para digressões, que a Anvisa estabeleceu prazos especiais para a adequação de medicamentos fitoterápicos registrados anteriormente a 31 de janeiro de 1995, portanto, cujo registro foi concedido antes da edição da Portaria nº 06, de 31 de janeiro de 1995. Veja o teor do artigo 3º, da citada Resolução-RDC nº 48/2004:

ARTIGO 3º - "Quanto aos medicamentos fitoterápicos registrados anteriormente a 31/01/1995, com exceção daqueles já enquadrados como fitoterápicos tradicionais, devem apresentar, no primeiro protocolo de renovação de registro que ocorrer após 360 dias da data de publicação desta Resolução:

I - relatório de segurança e eficácia que contemple os critérios do item 8.1, 8.2 ou 8.3, capítulo II, do Regulamento Técnico em anexo;

II - relatórios de produção e controle de qualidade atualizados de acordo com o Regulamento Técnico em anexo.



§ 1º - "Para renovações de registro já protocoladas na ANVISA, será exigido apenas o item II acima, se não constar do processo de registro respectivo".

§ 2º - "Quando o prazo máximo legal para protocolar pedido de renovação (6 meses antes do vencimento do registro) ocorrer em até 360 dias da publicação dessa Resolução, será igualmente exigida a apresentação apenas do item II acima, se não constar do processo de registro respectivo."

§ 3º - "Se o prazo máximo legal para protocolo de pedido de renovação de registro ocorrer após 360 dias da publicação dessa Resolução, aplica-se o disposto no "caput" deste Artigo, independentemente da data efetiva do protocolo na ANVISA."

Como demonstrado linhas antes, em 31 de janeiro de 1995, foi editada a Portaria nº 06. A referida portaria foi revogada, em 24 de fevereiro de 2000, pela Resolução-RDC nº 17, norma que, por sua vez, foi revogada pela citada Resolução-RDC nº 48, de 16 de março de 2004.

Nesse cenário, conclui-se que medicamentos fitoterápicos registrados pelas mais diversas matizes regulatórias conviviam e conviveram harmônica e pacificamente no mercado nacional, sem que tenham sido questionadas sua qualidade, segurança ou eficácia. E, como destacado, essa convivência somente se fez possível porque os produtos fitoterápicos haviam sido escrutinizados e aprovados pela Agência e, essencial, a nova norma previu as disposições transitórias para essa manutenção do legado.

Outro exemplo recente de convivência harmônica e pacífica de medicamentos registrados sob diferentes regulamentações é a Resolução-RDC nº 134, de 29 de maio de 2003, que "*dispõe sobre a adequação de medicamentos registrado*"¹². A referida regulamentação fixou marco renovatório para adequação dos produtos; isto é, o tempo para adimplemento da norma foi fixado não por data, mas pela primeira ou segunda renovação do registro, conforme as especificidades de cada produto.

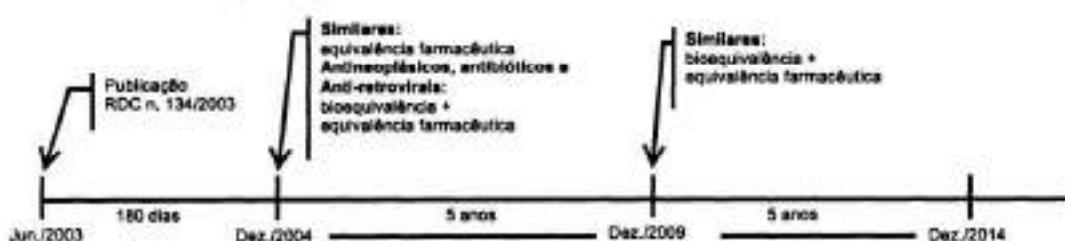
Com a edição da Resolução-RDC nº 134/2003, esperava a Anvisa que "*a partir de dezembro de 2004, ou seja, um ano e meio após a publicação da norma, até 2009, todos os medicamentos similares*"¹³ tivessem apresentado o resultado da equivalência farmacêutica (equivalência *in vitro*). Adicionalmente, determinou a Resolução-RDC nº 134/2003, a partir de dezembro de 2009 até 2014, que todos os medicamentos similares comprovassem sua equivalência *in vivo*, desde que não fossem isentos dessa prova em função da sua respectiva forma farmacêutica e categoria de venda.

¹² A Resolução-RDC nº 134/2003 foi revogada, em 01 de abril de 2022, por meio da Resolução-RDC nº 675, de 30 de março de 2022. Os prazos para adequação dos medicamentos, em sua grande maioria, não foram modificados.

¹³ Rumel, David; Chinchilla, Izabela Nunes; Neves, Eugênio Rodrigo Zimmer. "Aspectos Legislativos da Regulação de medicamentos". São Paulo. Revista de Direito Sanitário. V 7 n 1/2/3. P. 183/194. 2006



A figura abaixo detalha o cronograma de adequação do mercado de medicamentos similares¹⁴:



A realidade, contudo, é que a expectativa da Agência não se confirmou. Passados 17 (dezessete) anos da entrada em vigor da Resolução-RDC nº 134/2003, a Anvisa, compreendendo as dificuldades que os agentes regulados vinham enfrentando para adequação à referida Resolução-RDC, sensibilizando-se com os problemas enfrentados, que englobavam não somente um altíssimo volume de trabalho, tanto para o agente regulado quanto para a Agência, como também um estratosférico dispêndio de recursos financeiros e humanos, viu-se forçada a convocar empresas titulares de registro de medicamentos similares para que cumprissem todas as condições descritas do Edital de Chamamento nº 02, de 29 de janeiro de 2020. Nos exatos termos do referido edital, *"para os casos que não se enquadrem nessas condições ou que não participem deste Edital, a adequação à Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 134/2003 somente poderá ser declarada após análise e aprovação da renovação de registro, conforme procedimento já estabelecido"*.

O Edital de Chamamento nº 02/2020, a Resolução-RDC nº 48/2004 e tantas outras normas editadas pela Anvisa são a comprovação de que a convivência pacífica e harmônica de medicamentos avaliados e aprovados pela Agência consubstanciados em diferentes disposições sanitárias, além de prática comum, usual, corriqueira adotada pela Agência, não permite questionamentos quanto a qualidade, segurança e eficácia dos produtos.

Voltando ao tema fitoterápicos, o impacto da adequação sugerida não será diferente!

Indubitavelmente, a possibilidade de obrigatoriedade de adequação à nova normativa causará uma série de intempéries, gerando intenso e ainda não previsto furacão no que concerne à logística e volume de trabalho, além, é claro, de expressivo investimento financeiro. Ademais disso, conforme mencionado nas inúmeras tratativas firmadas com a Agência, espera-se com a nova norma, a entrada de novos registros de produtos fitoterápicos, o que aumentará a demanda da GMESP, área que já sofre com a indisponibilidade de recursos humanos suficientes ao volume de trabalho que lhe é dirigido.

Dito isso, é inafastável refletir sobre o volume de reavaliação das adequações que vêm sendo solicitadas, colocando luz no fato de que tudo nos sugere que uma eventual obrigatoriedade

¹⁴ Rumel, David; Ob. Cit.



R.J.

+ 55 21 3734.7625
Ed. Fórum de Ipanema
Visconde de Pirajá 351 | cj. 1203
Ipanema | RJ | 22410-003

SP.

+ 55 11 4240.2111
Av. Brigadeiro Faria Lima 1756
Jardim Paulistano | SP | 01452-001
www.bittencourtlaw.com.br

de adequação à nova norma de fitoterápicos implicará, ao fim, nos mesmos problemas enfrentados para adequação à Resolução-RDC nº 134/2003.

Nesse cenário de reflexões, é fundamental consignar, outrossim, que os produtos tratados na Resolução-RDC nº 134/2003, de fato, demandavam a necessidade de comprovação de segurança e eficácia, para alinhamento dos requisitos regulatórios dos similares com aqueles estabelecidos para o registro dos medicamentos genéricos, inseridos, à época, no ordenamento jurídico. Especificamente para os produtos fitoterápicos, esse aspecto fático não ocorre. Os produtos fitoterápicos registrados ou em fase de desenvolvimento nos termos da Resolução-RDC nº 26/2014 já têm comprovadas sua segurança e eficácia, seja pelo escrutínio da Agência, seja pelo desenvolvimento realizado pelas empresas.

Foi possível observar, em exposições realizadas pela GMESP/GGMED sobre a manutenção do legado de Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal, Produto Tradicional Fitoterápico e Medicamento Fitoterápico, preocupação quanto à possível infringência aos artigos 8º, da Lei nº 5.991/1973, e 62, da Lei nº 6.360/1976, incorrendo as empresas em infração sanitária.

Salvo melhor juízo, esses questionamentos são facilmente respondidos com os precedentes citados e a integralização nas disposições de transição na(s) nova(s) norma. Vejamos, para o deslinde do tema, o que estabelecem as leis ordinárias citadas.

Nos termos da Lei nº 5.991/1973, *"apenas poderão ser entregues à dispensação drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos que obedeçam aos padrões de qualidade oficialmente reconhecidos"¹⁵* e *"os requisitos e procedimentos para registro, ou notificação, e comercialização de produtos sujeitos à vigilância sanitária considerados de uso tradicional serão regulamentados por ato específico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária."*¹⁶.

Ainda observando os ditames legais aplicáveis, genericamente, a todos os produtos submetidos aos SNVS, nenhum medicamento, alimento e/ou cosmético, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde¹⁷.

Para o caso de medicamentos, o artigo 16, da Lei nº 6.360/1976, exige, para a concessão de um registro de medicamento, *"através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias"*. Portanto, desde 1976, o registro do medicamento é a comprovação, pela autoridade sanitária competente, de que o produto é seguro e eficaz.

¹⁵ Lei nº 5.991/1973, artigo 8º

¹⁶ Lei nº 5.991/1973, artigo 25-A

¹⁷ Lei nº 6.360/1976, artigo 12 e Decreto nº 986/1969, artigo 3º.



RJ.

+ 55 21 3734.7625

Ed. Fórum de Ipanema

Visconde de Pirajá 351 | cj. 1203
Ipanema | RJ | 22410-003

SP.

+ 55 11 4240.2111

Av. Brigadeiro Faria Lima 1756

Jardim Paulistano | SP | 01452-001
www.bittencourtlaw.com.br

Avaliando conjuntamente as disposições da Lei nº 5.991/1976 e da Lei nº 6.360/1976 e considerando, como regra para o debate que se propõe com o presente trabalho, que os fitoterápicos encontram-se registrados, reputa-se, *s.m.j.*, descabido conceber que aqueles fitoterápicos, embora registrados, que não tenham se adequado à novel resolução, possam ser considerados alterados, adulterados ou impróprios para o uso.

Suscitar essa questão redundará, por via transversa, na desestruturação completa de todo o portfólio de produtos submetidos ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e, em especial, retomando o exemplo trazido, tornarão inadequados ao consumo todos os medicamentos que, desde 2015, não se adequaram aos ditames da Resolução-RDC nº 134/2003. Pouco razoável, não?

Ainda tratando do tema, para que não parem dúvidas, importa recordar que, nada obstante os novos conceitos de classificação de IFAV tenham sido adicionados às definições presentes na Farmacopeia Brasileira 6^a edição, essas disposições integraram o compêndio apenas na última edição, publicada em 2019. A maioria dos fitoterápicos no mercado, por sua vez, obtiveram seus registros em data anterior a 2019 e as formas farmacêuticas sobre derivados vegetais que sempre foram utilizados pelas empresas fabricantes de IFAV e produtos (Ex: extrato, extrato fluido, extrato seco, tintura, etc.) ainda encontram-se presentes no compêndio. Deste modo, as referidas formas farmacêuticas continuam válidos. Além disso, o modelo atualmente vigente na Resolução-RDC nº 26/2014 para critérios mais específicos de qualidade e produção de fitoterápicos (opção por marcador ativo ou analítico) nunca esteve claramente disposto em Farmacopeia. Nesse sentido, não houve uma revogação do atual conceito de classificação de IFAV atrelada a Compêndio oficial.

Além disso, o modelo atualmente vigente na Resolução-RDC nº 26/2014 para critérios mais específicos de qualidade e produção de fitoterápicos (opção por marcador ativo ou analítico) nunca esteve claramente disposto em Farmacopeia. Portanto, não houve uma revogação do atual conceito atrelada a Compêndio oficial.

Ademais, é necessário considerar, na introdução do capítulo sobre drogas vegetais da Farmacopeia Europeia 10^a edição, é mencionado que o capítulo não contempla uma lista exaustiva; a intenção não é fornecer uma definição regulatória dos materiais vegetais. Adicionalmente, é citado que o capítulo é destinado exclusivamente para a conveniência dos usuários. Por fim, cabe destacar que os atuais conceitos relacionados aos derivados vegetais encontram-se presentes nas principais normativas que discorrem sobre os medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos (RDC 26/2014 e IN 04/2014) e, como já mencionado, não são complementares ou excludentes em relação aos novos conceitos.

Demonstra-se, desta feita, que, integralizar na(s) norma(s) que venha(m) a alterar a Resolução-RDC nº 26/2014 e a Instrução Normativa nº 04/14, as disposições de transição para convivência pacífica do legado, além de afastar qualquer questionamento sobre violação aos artigos 8º, da Lei nº 5.991/1973, e 62, da Lei nº 6.360/1976 e, por consequência lógica, configuração de infração sanitária prevista na Lei nº 6.437/1977, que "*configura infrações à*



legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências", é medidas que se impõem, até mesmo para a garantia da razoabilidade e, sobretudo, isonomia que devem pautar as atividades da Agência.

Todo o racional jurídico-regulatório apresentado, consubstanciado não somente em conceitos e disposições normativas, mas em precedentes da própria Anvisa, nos permite concluir pela pertinência e robustez da manutenção, a despeito de alteração dos ditames da Resolução-RDC nº 26/2014 e a Instrução Normativa nº 04/14, do conceito atual de fabricação de Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal, Produto Tradicional Fitoterápico e Medicamento Fitoterápico para os produtos do legado, sendo facultativo ao setor produtivo a adequação dos produtos já regularizados a um possível novo conceito de fabricação.

Afigura-se plenamente cabível que a nova regulamentação, por sua vez, imponha a obrigatoriedade de adequação aos seus termos, só e somente só, quando da submissão de alterações maiores de pós-registro ou novos pedidos de registro que não se encontram em desenvolvimento quando da entrada em vigor da norma, desde que observadas as condições adiante destacadas

Como demonstrado, ao nosso ver, ABIFINA, ALANAC e ABIQUIFI apresentam pleito perfeitamente alinhado com todo o histórico de regulamentação da Anvisa. Os precedentes e racional técnico-jurídico apresentados demonstram, de forma cristalina, que as Entidades não estão buscando inovação de conceitos, cláusulas ou disposições. As Entidades buscam, apenas, a estabilidade da regulação sanitária, com a garantia da segurança jurídica e isonomia de tratamento, preservando a qualidade, segurança e eficácia dos produtos.

A adequação facultativa dos produtos do legado é o principal pleito das Entidades.

V – A regra de transição para produtos fitoterápicos estabelecida na Resolução-RDC nº 26/2014 e reflexões sobre o novo marco regulatório

Como visto alhures, a ANVISA, em apenas 20 (vinte) anos, como forma de aperfeiçoar a regulação sanitária, editou 04 (quatro) resoluções distintas que versam sobre medicamentos fitoterápicos, além de outras normas igualmente aplicáveis aos referidos produtos, inserindo diferentes conceitos, preceitos, obrigações e procedimentos para a devida regularização sanitária de produtos fitoterápicos.

A avaliação das regras de transição estabelecidas nas 5 (cinco) normas que antecederam o novo marco regulatório de fitoterápico permitiu concluir que o critério usualmente adotado pela Anvisa é a vinculação de uma possível adequação à novel regulamentação ao momento da primeira ou segunda renovação, após a entrada em vigor da norma.



A Resolução-RDC nº 26/2014, cujas disposições continuam vigentes, igualmente, estabeleceu o critério de transitoriedade, com convivência pacífica e harmônica do legado, fixando marco renovatório, assim compreendido como o que estabelece renovações como prazo para eventuais adequações. Confira-se:

RESOLUÇÃO-RDC Nº 26/2014

ARTIGO 63 – “Os produtos que, até a vigência da presente norma, eram classificados como medicamentos fitoterápicos, que não possuam comprovação de segurança e eficácia por meio de estudos não clínicos e clínicos, e que passarem a se enquadrar na categoria de produtos tradicionais fitoterápicos, nos termos do art. 2º desta Resolução, deverão ser reclassificados como produtos tradicionais fitoterápicos no momento da primeira renovação após a publicação desta Resolução.”

PARÁGRAFO ÚNICO – “A adequação prevista no caput deste artigo será obrigatória, devendo a empresa, para tanto, adequar a embalagem e o folheto informativo conforme disposto nesta Resolução, e disponibilizá-los no período máximo de seis meses após a aprovação da adequação, não sendo exigidas informações adicionais de segurança e eficácia/efetividade”.

ARTIGO 64 – “Os medicamentos fitoterápicos registrados que não possuam comprovação de segurança e eficácia por meio de estudos não clínicos e clínicos e que não passarem a se enquadrar na categoria de produtos tradicionais fitoterápicos, nos termos do art. 2º desta Resolução, deverão apresentar os estudos não clínicos e clínicos até o momento da segunda renovação a partir da data de publicação desta Resolução para que possam permanecer na categoria de medicamentos fitoterápicos, sob pena de terem seus registros cancelados”.

ARTIGO 65 – “Em relação aos produtos que até a vigência da presente norma eram enquadrados como medicamentos fitoterápicos e que a partir da publicação desta Resolução se enquadrem na categoria de produtos tradicionais fitoterápicos e forem passíveis de notificação, nos termos do art. 38º, deve-se solicitar o cancelamento do registro do medicamento no prazo legal estabelecido, com antecedência mínima de 180 dias, e posteriormente proceder à notificação do produto até o momento da primeira renovação de registro após a publicação desta Resolução”.

PARÁGRAFO ÚNICO – “Caso todas as informações apresentadas na notificação estejam corretas, a Anvisa procederá ao cancelamento do registro concomitantemente à liberação da notificação do produto.”

ARTIGO 66 – “Os produtos que se encontrarem regularmente notificados no momento da publicação desta Resolução deverão se ajustar ao estabelecido nesta Resolução até o momento da sua primeira renovação.”



ARTIGO 70 – “No momento da primeira renovação após a publicação desta Resolução, será aceita a adequação de formulações com supressão de espécies vegetais ativas, desde que comprovadas a segurança, eficácia/efetividade e qualidade para a nova formulação, nos termos desta Resolução.”

A exegese dos artigos acima transcritos permite confirmar que, conforme a complexidade das provas solicitadas pela Agência, as empresas deveriam submeter-se as novas regras na primeira ou na segunda renovação após a entrada em vigor da Resolução-RDC nº 26, ocorrida em 14 de maio de 2014.

Refletindo sobre os prazos impostos pela Resolução-RDC nº 26/2014 e o prazo de validade do registro de medicamento, atualmente 10 (dez) anos face o advento da Resolução-RDC nº 317/2019, é possível constatar que um medicamento fitoterápico cujo registro tenha sido avaliado e deferido pela Anvisa em 01 de maio de 2014, portanto, antes da entrada em vigor da Resolução-RDC nº 26/2014 (registro deferido com base na Resolução-RDC nº 14/2010), até o momento, não teve seu prazo legal para adequação à norma findado. Em outras palavras: aquele medicamento fitoterápico registrado sob a égide da Resolução-RDC nº 14/2010 está, correta e perfeitamente, convivendo, de forma harmônica e pacífica, com produtos registrados sob a égide das disposições da Resolução-RDC nº 26/2014.

A reflexão sobre os prazos fixados pela Resolução-RDC nº 26/2014 permite constatar, ainda, que um medicamento fitoterápico registrado antes da entrada em vigor da referida norma, tendo acabado de se adequar (2^a renovação) às disposições da Resolução-RDC nº 26/2014, pode ver-se novamente com a Espada de Dâmocles¹⁸ sobre sua regularização sanitária, caso o prazo para adequação ao novo marco regulatório seja fixado em período inferior a 2 (duas) renovações. Por obviedade, conviver, a cada renovação de registro com a constante necessidade de adequação de produtos e processos, extrapola, em muito, os preceitos de estabilidade jurídica e regulatória tão almejados atualmente.

O quadro abaixo propõe-se a elucidar o tema:

¹⁸ A espada de Dâmocles, oriunda da mitologia grega, é uma alusão metafórica, muito usada, para representar a insegurança, um perigo constante. A expressa “Espada de Dâmocles” é comumente utilizada para descrever uma situação particularmente perigosa ou difícil, que pode acontecer de um momento para outro.



	CONCESSÃO DO REGISTRO	PRAZO PARA PROTOCOLO RENOVAÇÃO	VALIDADE DO REGISTRO	PRAZO PARA PROTOCOLO RENOVAÇÃO	VALIDADE DO REGISTRO
Cenário 1	01/12/2009 Registro pela RDC 48/2004	01/06/2014 Desenvolvimento feito sob vigência da RDC 14/10, mas protocolo na vigência da RDC 26/14	01/12/2014	01/06/2019 Desenvolvimento feito conforme RDC 26/14, sendo a 2ª renovação após a vigência da RDC.	01/12/2019 PRORROGADO PARA 01/12/2029 (RDC 317/2019)
Cenário 2	01/02/2010 Registro pela RDC 48/2004	01/08/2014 Desenvolvimento feito sob vigência da RDC 14/10, mas protocolo na vigência da RDC 26/14	01/02/2015	01/08/2019 Desenvolvimento feito conforme RDC 26/14, sendo a 2ª renovação após a vigência da RDC.	01/02/2020 PRORROGADO PARA 01/02/2030 (RDC 317/2019)
Cenário 3	01/05/2014 Registro pela RDC 14/2010	01/11/2018 Desenvolvimento feito sob vigência da RDC 26/14, sendo a 1ª renovação após a vigência da RDC.	01/05/2019 PRORROGADO PARA 01/05/2029 (RDC 317/2019)	01/11/2028	01/05/2029

A imagem acima permite inferir que, além de certamente ainda existirem produtos que estão em desenvolvimento para adequação à Resolução-RDC nº 26/2014, para aqueles já adequados à norma vigente, a eventual concessão de prazo de 10 (dez) anos para adequação à nova norma afigurar-se-á letra morta, face o advento da Resolução-RDC nº 317/2019.

A conjectura apresentada sugere, com bases sólidas, lastreada em fatos absolutamente irrefutáveis, que uma eventual regra de transição para adequação dos produtos fitoterápicos ora regularizados à nova norma, na remotíssima hipótese de esta adequação se impuser compulsória, o que se admite apenas por amor ao debate, fixe prazo mínimo de, ao menos, 2 (duas) renovações após a vigência do novo regramento.

E, para aqueles produtos que se encontram em desenvolvimento, seja por meio da produção de lotes pilotos ou realização de estudos clínicos, é imperioso, fundamental, essencial que a Anvisa, atuando de forma a evitar que todo esse investimento se perca, permita a submissão dos pleitos, sob a égide na Resolução-RDC nº 26/2014, procedimento já adotado pela Anvisa, por exemplo, quando da edição da Resolução-RDC nº 219/2018¹⁹.

Explicitando com mais clareza a proposta de adequação, deve-se registrar, desde já, que não se pretende sugerir aplicação, *ipsis literis*, das disposições da Resolução-RDC nº 219/2018 aos medicamentos fitoterápicos. Por obviedade, trata-se de situações jurídicas deveras diferenciadas.

A reflexão proposta envolve a possibilidade de aplicação analógica do conceito de aprovação condicional dos produtos fitoterápicos (IFAV e medicamentos fitoterápicos) em desenvolvimento, definindo-se cláusulas e condições específicas para o tema.

Ora, o conceito de aplicação condicional já foi avaliado e aprovado por essa Agência. Está, portanto, devidamente adequado ao ordenamento jurídico pátrio. Desde a aprovação do conceito de aprovação condicional, as Leis nº 5.991/1973, 6.360/176 e 6.437/1977, sequer o Decreto nº 8.077/2013 sofreram alterações. Significa dizer que, uma vez definidas, conforme as especificidades atinentes aos fitoterápicos, as premissas básicas, essa Agência pode, e deve,

¹⁹ Resolução-RDC nº 219, de 27 de fevereiro de 2018, alterada pela Resolução-RDC nº 415, de 26 de agosto de 2020.



R.J.

+ 55 21 3734.7625
Ed. Fórum de Ipanema
Visconde de Pirajá 351 | cj. 1203
Ipanema | RJ | 22410-003

SP.

+ 55 11 4240.2111
Av. Brigadeiro Faria Lima 1756
Jardim Paulistano | SP | 01452-001
www.bittencourtlaw.com.br

deferir, ainda que condicionalmente, as alterações pós-registro e/ou registro que se encontram, no momento, em desenvolvimento, condicionando, se for o caso, posterior adequação à nova norma, em prazo a ser definido com o setor industrial.

Frise-se: os novos produtos com desenvolvimento já iniciado, cujos escopos, por exemplo, envolvem a realização de estudos não clínicos e clínicos, devem ser isentos da necessidade de adequação aos conceitos de fabricação e controle de qualidade europeus, pois as alterações necessárias podem resultar em modificações ao modo de fabricação do derivado. Essa situação, impactante ao estudo clínico, pode inviabilizar a utilização do estudo para comprovação da segurança e eficácia do produto no momento do petionamento do registro.

Para tanto, é de bom alvitre que a Anvisa, atuando de forma a evitar que todo esse investimento se perca, aplicando o conceito, mas extrapolando as exigências e forma, permita que os produtos que se encontram em desenvolvimento, seja por meio da produção de lotes pilotos ou realização de estudos clínicos, tenham seus pleitos submetidos, sob a égide na Resolução-RDC nº 26/2014, ainda que concedendo aprovação dos pedidos, estabelecendo que eventuais adequações ocorram na 1ª renovação de registro após a entrada em vigor da nova norma.

Como demonstrado, ABIFINA, ALANAC e ABIQUIFI apresentam pleito perfeitamente alinhado com o histórico de regulamentação da Anvisa. Os precedentes e racional técnico-jurídico apresentado demonstram, de forma cristalina, que a Entidades não estão buscando inovação de conceitos, cláusulas ou disposições. As Entidades buscam, apenas, que as mudanças de regulamentação não impactem na segurança jurídica dos projetos, gerando perda de recursos econômicos. O pleito ora apresentado garanta a segurança jurídica e isonomia de tratamento e preserva qualidade segurança e eficácia dos produtos.

VI – Reflexões sobre o uso de selo ou distintivo que assinale pendência de adequação à nova norma

Verificou-se, ao longo de todos os debates travados com a Agência, a intenção de inserir selo na rotulagem dos produtos, para designar o “produto adequado” ao novo marco regulatório. A proposta de inserção do selo, tal como apresentado pela Agência, teria o condão de “reduzir a diferença entre os produtos e a assimetria de informações no mercado”.

Sem embargo de entendimentos divergentes, essa proposta, ao nosso ver, não se afigura a mais adequada.

Primeiramente, importa recordar que, ao longo de todas as discussões e normativas sobre fitoterápicos no País, apenas a Resolução-RDC nº 17/2000 trouxe a obrigatoriedade de



RJ.

+ 55 21 3734.7625
Ed. Fórum de Ipanema
Visconde de Pirajá 351 | cj. 1203
Ipanema | RJ | 22410-003

SP.

+ 55 11 4240.2111
Av. Brigadeiro Faria Lima 1756
Jardim Paulistano | SP | 01452-001
www.bittencourtlaw.com.br

inserção de frase, nas bulas, rótulos ou folhetos informativos, conforme o caso, de frases para informar que o produto encontrava-se em “estudo para avaliação científica”.

Desde então, portanto, há mais de 20 (vinte) anos, jamais foi exigido dos agentes regulados a inserção de informações de tal ordem. Razões para que essa exigência tenha sido, acertadamente, abandonada pela Agência são inúmeras.

A primeira delas, bastante óbvia e os precedentes da própria Anvisa citados linhas antes comprovam, é porque todos os produtos que se encontram disponibilizados no mercado foram avaliados e aprovados pela Anvisa. Portanto, todos os produtos têm qualidade, segurança e eficácia comprovados pela Autoridade Sanitária Federal.

Ademais disso, atualmente, muitas são as hipóteses de produtos com diferente composição e regularizados sob diversas matizes regulatórias coexistindo harmonicamente. Exemplificando com o próprio segmento de fitoterápicos, é sabido que coexistem no mercado produtos com IFAV de uma mesma espécie, xaropes de guaco, por exemplo, com concentrações diferentes de marcador e/ou IFAV por unidade farmacotécnica, divergindo inclusive no modo de expressão de concentração na rotulagem, alguns citando a dose do marcador em mg/mL e outros citando a dose de IFAV em mL/mL.

Ao contrário do que pretende essa Agência, a imposição de um selo que identifique produtos adequados ao novo conceito, poderá induzir o consumidor em erro ou confusão quanto à qualidade do produto, sugerindo, por via transversa, superioridade entre o fitoterápico legado ou produto que adequado aos novos conceitos. Essa proposta, em verdade, ofenderia o estabelecido no artigo 59, da Lei nº 6.360/1976.²⁰

Como demonstrado, ABIFINA, ALANAC e ABIQUIFI apresentam pleito perfeitamente alinhado com todo o histórico de regulamentação da Anvisa. Os precedentes e racional técnico-jurídico apresentado demonstram, de forma cristalina, que a Entidades não estão buscando inovação de conceitos, cláusulas ou disposições. As Entidades buscam, apenas, a estabilidade da regulação sanitária, com a garantia da segurança jurídica e isonomia de tratamento, preservando a confiabilidade dos consumidores quanto à qualidade segurança e eficácia dos produtos.

VII – Conclusão

²⁰ Lei nº 6.360/167 - Artigo 59 – “Não poderão constar de rotulagem ou de propaganda dos produtos de que trata esta Lei designações, nomes geográficos, símbolos, figuras, desenhos ou quaisquer indicações que possibilitem interpretação falsa, erro ou confusão quanto à origem, procedência, natureza, composição ou qualidade, que atribuam ao produto finalidades ou características diferentes daquelas que realmente possua.”



RJ.

+ 55 21 3734.7625
Ed. Fórum de Ipanema
Visconde de Pirajá 351 | cj. 1203
Ipanema | RJ | 22410-003

SP.

+ 55 11 4240.2111
Av. Brigadeiro Faria Lima 1756
Jardim Paulistano | SP | 01452-001
www.bittencourtlaw.com.br

O presente trabalho, solicitado pela ABIFINA, ALANAC e ABIQUIFI, analisou detalhadamente, com minúcia e atenção, o cenário regulatório atual. A análise sistemática e cuidadosa de todo o ordenamento jurídico vigente, em especial a Constituição da República, leis ordinárias e decretos editados pelo Congresso Nacional, permitiu concluir que o pleito das Entidades está perfeitamente adstrito aos ditames legais vigentes.

Ademais do exame dessas normativas, a avaliação das resoluções editadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa especificamente para regulação de Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal, Produto Tradicional Fitoterápico e/ou Medicamento Fitoterápico, inclusive aquelas cujas disposições convergem para o deslinde do tema, ratificou que as pretensões das Entidades estão perfeitamente alinhadas com os regulamentos editados pela Agência desde sua criação, nos idos de 1999.

Os precedentes da própria Agência quanto à adoção de critérios e regras de transição normativa corroboram todas as pretensões das Entidades. Não há, em momento algum, inovações ou criações mirabolantes. Todos os pleitos já foram objeto, tanto para medicamentos quanto para outras categorias de produto, de aprovação da Agência.

A conclusão que se chega é que ABIFINA, ALANAC e ABIQUIFI apresentam pleito perfeitamente alinhado com todo o histórico de regulamentação da Anvisa. Os precedentes e racional técnico-jurídico apresentado demonstram, de forma cristalina, que a Entidades buscam, apenas, a estabilidade da regulação sanitária, com a garantia da segurança jurídica e isonomia de tratamento, preservando a confiabilidade dos consumidores quanto à qualidade segurança e eficácia dos produtos.

Destarte, é nosso entendimento que existem sólidos, robustos e relevantes fundamentos jurídicos para que, quando da imposição do novo marco regulatório de fitoterápicos, seja:

- mantido o conceito atual de fabricação de IFAV e fitoterápicos para os produtos do legado, sendo facultativo ao setor produtivo a adequação dos produtos já regularizados ao novo conceito de fabricação;
- para os produtos atualmente em desenvolvimento, seja por meio da produção de lotes pilotos ou realização de estudos clínicos, tenham seus pleitos submetidos, sob a égide na Resolução-RDC nº 26/2014, conferindo, se for o caso, prazo na 1ª renovação após a publicação da norma para realizar as respectivas adequações, que lhes forem necessárias, e
- imposta a adoção compulsória do novo conceito de fabricação apenas para os novos produtos, cujo desenvolvimento iniciou-se após a entrada em vigor da novel regulamentação.



S. M. J., esse é o nosso parecer.

Danielle Bittencourt Cruz
danielle@bittencourtlaw.com.br



RJ,
+ 55 21 3734.7525
Ed. Fórum de Ipanema
Visconde de Pirajá 351 l q. 1203
Ipanema | RJ | 22410-003

SP,
+ 55 11 4240.2111
Av. Brigadeiro Faria Lima 1755
Jardim Paulistano | SP | 01452-001
www.bittencourtlaw.com.br

REFERÊNCIAS DE DESTAQUE PARA A DISCUSSÃO



The Brazilian market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines

Ana Cecília Bezerra Carvalho^{a,*}, Túlio Nader Lana^{a,1}, João Paulo Silvério Perfeito^{a,1}, Damaris Silveira^{b,1}

^a Gerência Geral de Medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), SIA, Trecho 5, Área Especial 57, Brasília 71205-050, DF, Brazil

^b Laboratório de Controle da Qualidade, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília (UnB). Campus Universitário Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília 70810-900, DF, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Regulatory affairs
Herbal medicines market
Biodiversity law
Brazilian medicinal plants
Traditional products

ABSTRACT

Ethnopharmacological relevance: the herbal medicinal products (HMP) market is expanding in the world, an expansion that has not occurred in Brazil when considering the number of licensed products. Despite being a megadiverse country, the number of HMP licensed in Brazil is small, and the number of HMP obtained from native species is even smaller. A new legislation for herbal products licensing, which divides the products into two categories, Herbal Medicine (HM) and Traditional Herbal Product (THP) was launched in Brazil focusing on traditional use, as well as a law regulating the use of biodiversity and traditional knowledge.

Aim of the study: to evaluate the situation of HMP licensed in Brazil and to make a comparison with the data obtained in 2008 and 2011, discussing the evolution of the licensed products and the possible impacts of the new legislation.

Materials and methods: a survey was carried out in the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa) database to verify the HMP licensed in Brazil in September 2016. The data obtained were compared with two surveys previously published.

Results: There are 332 single, and 27 combined HM, totaling 359 HM licensed in Brazil. There is no THP notified in Anvisa's system yet. There are 214 HM classified as nonprescription (OTC), while 145 are sold under prescription, one of them with prescription retention. There are 101 plant species licensed as active in HM in Brazil, 39 of which are native, adapted or cultivated. The most licensed plant species is *Mikania glomerata* Spreng., with 25 HM licensed. The article includes tables with plant species that have derivatives licensed as simple and combined HM, their therapeutic classification, the native plant species indication and the distribution of the companies by Brazilian regions.

Conclusions: There are few licensed HM in Brazil, and this number has been decreasing in recent years. It is expected that the data obtained, together with the changes promoted in sanitary and environmental rules, will help to develop and regulate HMP chain in Brazil.

1. Introduction

Brazil is one of the most megadiverse countries in the world, with 46,096 plant species in more than nine different ecosystems ([Flora do Brasil, 2015](#)). Despite the tradition of use and acceptance of medicinal

plants by the Brazilian population, the number of herbal medicines products (HMP) licensed in the country is small when compared to other nations ([Carvalho et al., 2014; WHO, 2014](#)). Additionally, the cost of herbal medicines are not controlled in Brazil, which facilitates high products prices, thus making the population access to licensed products

Abbreviations: ANVISA, Brazilian Health Regulatory Agency; API, Active Pharmaceutical Ingredients; FFFB, Brazilian Herbal Formulary (*Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira*); GMP, Good Manufacturing Practices; HMP, Herbal Medicinal Product, including Herbal Medicine (HM) and Traditional Herbal Product (THP); IN, Normative Instruction; OTC, Over the Counter; RDC, Collegiate Board of Directors Resolution, main kind of resolution published by Anvisa; UNB, University of Brasília; WHO, World Health Organization

* Corresponding author.

E-mail addresses: anacecijp@yahoo.com.br, gmesp@anvisa.gov.br (A.C.B. Carvalho), naderlanatulio@gmail.com (T.N. Lana), jpperfeito@gmail.com (J.P.S. Perfeito), damaris1803@yahoo.com.br (D. Silveira).

¹ The authors declare that the study was performed according to the international, national and institutional rules considering animal experiments, clinical studies and biodiversity rights. The study details the herbal medicines licensed in Brazil, the Brazilian market of herbal medicines and how the new Brazilian legislation based on traditional knowledge is intended to increase the Brazilian market for herbal medicines.

Table 1
Main rules for industrialized Herbal Medicinal Products (HMP) in Brazil.

Rule number/year of publication	Subject
RDC n° 26/2014	Registration of HM and registration and notification of THP
RDC n° 38/2014	Post-approval changes in HM and THP
IN n° 2/2014	“List of HM for simplified licensing” and “List of THP for simplified licensing”
IN n° 4/2014	Guide for registration of HM and registration and notification of THP
RDC n° 17/2010	Good Manufacturing Practices (GMP) for HM
RDC n° 13/2013	GMP for THP
RDC n° 69/2014	GMP for raw materials suppliers

HM = Herbal Medicine; THP = Traditional Herbal Products.

difficult.

HMP in Brazil is the medicine obtained from vegetable, fungal or algae sources as active raw materials, except for isolated substances, for prophylactic, curative or palliative purposes. Licensing of medicines in Brazil is regulated by the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa), a federal agency responsible for health surveillance over products and services, including processes, ingredients, and technologies that pose any health risks.

Brazilian regulation of HMP has been evolving since 2010 in the process of international harmonization that resulted in the publication of a new regulatory framework in 2014. The main rules that currently regulate the licensing and post-approval changes of HMP are outlined in Table 1 (Brazil, 2015a).

In addition to these rules, other regulations common to all medicines licensed in Brazil, such as the rules for leaflet, packaging, labeling, clinical trials, validation of analytical methodologies, stability studies, among others, apply to HMP (Brazil, 2015a).

The RDC n° 26/2014 divided the licensed products into two categories: herbal medicine (HM), which is the product licensed presenting safety and efficacy through non-clinical and clinical trials, while traditional herbal product (THP) is licensed through the traditionality of use. The difference between these two kinds of products is related to the proofs of efficacy and safety presented in the application for licensing. On the other hand, both products follow the same quality requirements.

Traditionality of use could already be used to prove the safety and effectiveness of HMP in Brazilian legislation, but this was not a widely used alternative, being more detailed and expanded in RDC n° 26/2014. This norm incorporated requirements currently foreseen in international regulation, mainly, European, Canadian and Australian. Products can be considered as traditional in the case of i- demonstrating continued use for 30 years or longer; ii- can be used without the supervision of a physician for diagnostic, prescriptive or monitoring purposes. iii- does not involve an injectable or ophthalmic route of administration; iv- does not refer to clinical parameters and broad actions; v- is consistent with traditional use. Traditional plant species with known hazard chemical groups in concentrations above safe limits cannot be licensed as traditional in Brazil.

For regularization of its manufacture and commercialization, industrialized herbal products must be registered or notified to Anvisa. All HM must be registered before the marketing. This process depends on analysis and prior favorable manifestation of Anvisa. THP, on the other hand, can be registered or notified.

Notification is a simplified process of authorization for manufacture and commercialization of medicines implemented by Anvisa to reduce bureaucracy in the regularization of products which are produced within predefined technical criteria by authorized companies that comply with good manufacturing practices, offering a lower health risk to the population. The product's control is done post-marketing, through regulatory inspections in the companies.

The THP can be included in the notification category if: i- is

included in Brazilian Herbal Formulary (*Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira - FFFB*); ii- the herbal preparation has a monograph of quality control in the Brazilian Pharmacopoeia or other official Pharmacopoeias (German, American, Argentinian, British, European, French, International, Japanese, Mexican and Portuguese) (Brazil, 2015a).

The licensing of both registered and notified herbal products must be renewed every five years. For licensing renew, the manufacturer should demonstrate that the product remains safe and effective (Brazil, 2015a).

This regulatory framework also improved the technical requirements for the quality of herbal products, and now it is better suited to the control of raw materials and complex products such as herbal preparations and products. The changes brought the Brazilian rules closer to those of international regulation. It is expected that these standards will boost the market of herbal medicines in Brazil, facilitating the population's access to these products (Brazil, 2015a).

Therefore, the aim of this work is to describe the situation of herbal medicines products licensed in Brazil. It is also intended to discuss these data about current regulation and the evolution of these numbers from 2008 to 2016, as described respectively in Carvalho et al. (2008) and Perfeito (2012).

2. Material and methods

The research was carried out with Anvisa database, from October 9th to November 12th, 2015, to verify the HMP with valid licensing by searching for the botanical name of the active substances. This research was updated on September 12th, 2016. The database can be accessed through the Anvisa website using the link: <http://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos>.

The obtained data were tabulated in a spreadsheet, using Microsoft Excel software, and classified by commercial name, botanical name, single or combined herbal medicine, if the product was nonprescription OTC or if a physician's prescription is required, licensing holding company, business location, licensing validity and therapeutic category (Brazil, 1984).

In the next step, a survey was carried out on the medicine's notification system available on the Anvisa website (<https://www9.anvisa.gov.br/peticionamento/sat/MedicamentoSimplificado/relatorios/relatorio.asp>) to verify the THP products presenting valid notification.

The plant species found in the licensed HM were classified according to their origin, following information from the “Lista de espécies da Flora do Brasil”. When the plant species was not mentioned in this database, a search was done in “The Plant List”. The plant synonymies have been checked on April 30th and May 1st, 2017 (Flora do Brasil, 2015; The plant list, 2017).

3. Results and discussion

Currently, there are 359 HM licensed in Brazil, all by the registration process, being 27 in combination (containing more than one active plant species) and 332 as a single HM, as shown in Fig. 1.

In 2008, using a similar research method, 512 licensed HM were found, being 432 single and 80 in combination (Carvalho et al., 2008). In a survey conducted in 2011, 382 HM were found, being 357 single and 25 in combination (Perfeito, 2012). Therefore, in eight years, the number of HM licensed in Brazil was reduced in 159 HM, meaning 31% less licensed herbal medicines than 2008.

The number of HM withdrawn from the market during this period is equivalent to about half the number of HM licensed today. It should be noted that the reduction occurred primarily between 2008 and 2011. The licensing of these products were denied due to lack of technical compliance with sanitary requirements (Perfeito, 2012) or lack of interest of the licensing holding companies in Brazil.

The same reduction pattern was observed in combined HM, from 80

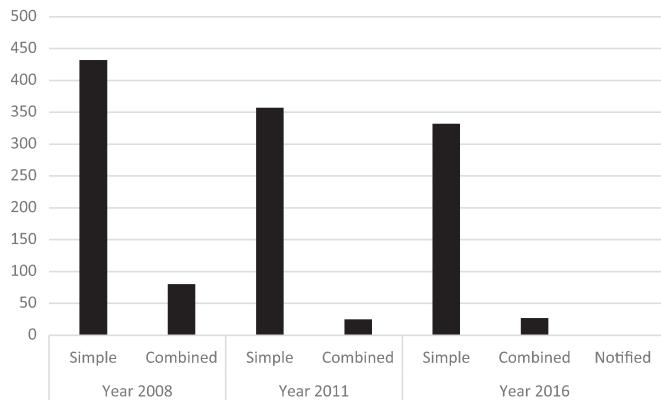


Fig. 1. Herbal Medicine Products (HMP) licensed at Anvisa.

HM in 2008 to 25 in 2011. In the period between 2011 and 2016, only two combined HM were registered. The reduction in the number of licensing in combination HM is not limited to the herbal products, but it seems to be a worldwide trend that also includes medicinal products manufactured from isolated substances of plant or synthetic products (Simões et al., 2007).

The search did not result in any THP with valid notification, due mainly to the THP should be included in the FFFB, a document that currently does not contain typical formulations to those manufactured in Brazil. Indeed, FFFB was primarily published to be used as a reference for compounding pharmacies, not for pharmaceutical industries. The first edition of the FFFB includes 78 formulas: 47 herbal teas monographs, 17 monographs for tinctures, five gel formulations, five ointments, two creams, one syrup and one soap. Capsules, tablets, oral solutions or other more sophisticated pharmaceutical dosage forms are not included (Brazil, 2011, 2015a), even though capsules, tablets, and oral solutions are the most common pharmaceutical dosage form in manufactured HM in Brazil (Carvalho et al., 2008). Moreover, only the FFFB formulas which have a monograph in an official pharmacopeia in Brazil can be notified. Therefore, considering this requirement, only 40 FFFB formulas can be notified as THP at Anvisa. However, the Brazilian Pharmacopeia is going to publish the second edition of FFFB, expanding the number of THP that can be notified.

Table 2 shows the therapeutic category of plant species registered as simple and combined HMP, the number of registered HMP, administration route and the origin of the species.

Some plant species are classified by Brazilian regulation as excipients in case they are included in the formula in concentrations below the therapeutical dosage, e. g. *Mentha X piperita L.* Several HMP formulas present this species; therefore, it is important to note that the data provided in this article embraces only plants classified as active ingredients in HMP.

There are 101 plant species licensed as active pharmaceutical ingredients in HMP in Brazil. According to "Flora do Brasil", eight are native endemic, 19 are native nonendemic, six are naturalized, six are cultivated, and 62 are not originated in Brazil. This data shows that only 38.6% of the total licensed HMP plant species can be obtained in Brazilian soil. Among them, 27 are native (26.7%).

Most of the HMP manufactured in Brazil have non-native medicinal plants as active ingredients. This fact can be explained, at least in part, due to usually, there is more published scientific and ethnopharmacological data, as well as, safety, efficacy quality control protocols for non-native plants than for natives one (Santos et al., 2011). Moreover, clinical trials on native Brazilian plant species are rare, and although there is a long traditional use for some of them, this tradition is not well documented according to the points foreseen in the Brazilian legislation. Therefore, changes in this scenario should be done, allowing Brazilian medicinal plants to be economically exploited.

On the other hand, native plant species are more commonly found

in combined registered HMP, such as "*Dorstenia multiformis* Miq. + *Cereus jamacaru* DC. + *Erythrina velutina* Willd. + *Himatanthus lancifolius* (Müll.Arg.) Woodson" and the combination "*Trichilia catigua* A.Juss. + *Croton heliotropiifolius* Kunth + *Paullinia cupana* Kunth".

The same medicinal plant species may be included in more than one HMP as an active ingredient. Plant species with the highest licensing number are guaco (*Mikania glomerata* Spreng.), which is active in 25 licensed HM, horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.) and boldo (*Peumus boldus* Molina), both active in 19 licensed HMP, whether simple or in combination.

Some of the most licensed plant species are currently in the Brazilian list of essential medicines. Patients can have access to these herbal medicines through Brazilian public health service, free of charge: guaco (*Mikania glomerata* Spreng.), artichoke (*Cynara scolymus* L.), plantago (*Plantago ovata* Forssk.), espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek), soybean (*Glycine max* (L.) Merr.), and devil's claw (*Harpagophytum procumbens* D.C.). The Brazilian initiative of inclusion of these HMPs in public health service has stimulated the market, leveraging their production (Brazil, 2009).

A significant number of changes was observed when comparing the medicinal plant species in HMP licensed in 2008 and 2015 with new species being licensed and others that are no longer licensed. Examples of new plant species that have been licensed since 2008 are: *Polygala senega* L., *Bacopa monieri* (L.) Wettst., *Solidago chilensis* Meyen, *Pinus pinaster* Aiton, *Polypodium leucatotomos* Poir., *Eucaliptus globulus* Labill. e *Cinchona calisaya* Wedd. Other medicinal plant species have no longer been licensed as HMP since then, such as *Petasites hybridus* (L.) "G.Gaertn., B.Mey. & Scherb.", *Fumaria officinalis* L., *Allium sativum* L., *Boswellia serrata* ex Colebr., *Oenothera biennis* L., *Capsicum annuum* L., *Ruscus aculeatus* L., *Rosmarinus officinalis* L., *Malva sylvestris* L., *Orthosiphon stamineus* Benth., *Triticum vulgare* Vill., *Sambucus nigra* L., *Plantago psyllium* L., *Cineraria maritima* (L.) L. e *Vaccinium myrtillus* L.

It is interesting to observe that some plant species widely marketed in other countries are not licensed as HMP in Brazil, such as cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) and garlic (*Allium sativum* L.). These herbal medicines are among the most sold herbal products in the United States of America market (Herbalgram, 2015). Moreover, even plant species which have simplified registration are still not licensed products, such as *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., *Mentha x piperita* L., *Pimpinella anisum* L., *Vaccinium myrtillus* L. and *Sambucus nigra* L., demonstrating that there is a large market to be explored in Brazil.

Another fact that could contribute to the reduced licensed HMP in Brazil are the restrictions on the sale of these medicines. A total of 145 HMP in Brazil (40.4%) are sold under prescription while 214 (59.6%) are OTC. The number of HMP sold under prescription is considerably higher than most countries (WHO, 2005, 2011). Currently, many products, framed in Brazil for sale under prescription, are sold in other countries as OTC medicines or as supplements. There are no specific rules on the restriction of HMP sale in Brazilian legislation, although the general guideline for medicines, RDC n° 98/2016, was recently published. A list specifying the active ingredient and indication which should be sold as OTC is still under development, and it will be possible to discuss the best classification for each HMP (Brazil, 2016c) (Fig. 2).

Seventy-seven pharmaceutical laboratories have licensed HMP in Brazil. These companies are distributed over 11 Brazilian states. The majority of them are in the Southeast region (46 companies) and 32 in São Paulo. The South region has 15 companies; Northeast region has nine companies, and the Midwest has seven. Surprisingly, there is no company belonging to the North region with licensed HMP, even though this area presents high biological diversity, covered by the Amazon Rainforest.

These data show how this market needs to be more explored in Brazil. To stimulate the use of raw materials from Brazilian North region, the Green Free Zones were defined, granting tax benefits to industries that use products from Northern states (Amapá, Amazonas, Acre, and Rondônia) (Suframa, 2016). Such initiative intents to

Table 2

Medicinal plant species licensed in Brazil by therapeutic category, presence in single and combined licensed products, administration route, and origin.

Plant species	Single products	Combination products	Therapeutic category	Origin
<i>Aconitum napellus</i> L.	0	1	Expectorant (O)	OB
<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	19	0	Antivaricose (O)	OB
<i>Aloe ferox</i> Mill.	0	1	Laxative (O)	OB
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm f.	1	0	Healing (T)	OB
<i>Alpinia zerumbet</i> (Pers.) B. L. Burtt & R. M. Sm.	1	0	Antispasmodic (T)	C
<i>Ananas comosus</i> (L.) Merr.	2	0	Expectorant (O)	EN
<i>Anadenanthera colubrina</i> (Vell.) Brenan	0	1	Healing (T)	NEN
<i>Anethum foeniculum</i> L.	0	1	Anti-dyspeptic (O)	N
<i>Arnica montana</i> L.	3	0	Healing (T)	OB
<i>Atropa belladonna</i> L.	3	0	Antispasmodic (O)	OB
<i>Bacopa monieri</i> (L.) Wettst.	1	0	Psychoanaleptic (O)	NEN
<i>Borago officinalis</i> L.	2	0	Anti-inflammatory (O)	OB
<i>Brosimum gaudichaudii</i> Trécul	1	0	Melanizing (O, T)	NEN
<i>Calendula officinalis</i> L.	1	0	Anti-inflammatory (O, T)	OB
<i>Caesalpinia ferrea</i> C.Mart.	0	1	Expectorant (O)	EN
<i>Carapichea ipecacuanha</i> (Brot.) L.Andersson.	0	2	Expectorant(O)	NEN
<i>Cassia fistula</i> L.	0	2	Laxative (O)	C
<i>Centella asiatica</i> L. Urb.	3	0	Antivaricose (O)	N
<i>Cereus jamacaru</i> DC.	0	1	Climacteric (O)	EN
<i>Cereus peruvianus</i> L. (Mill.)	0	1	Healing (T)	NEN
<i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All.	0	1	Antispasmodic, digestive (O)	OB
<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt.	6	0	Climacteric (O)	OB
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Nees	0	1	Anti-dyspeptic (O)	OB
<i>Cinchona calysaia</i> Wedd.	2	0	Stimulant of appetite (O)	OB
<i>Cichorium intybus</i> L.	0	1	Anti-dyspeptic (O)	C
<i>Cordia curassavica</i> (Jacq.) Roem. & Schult.	2	0	Anti-inflammatory (T)	NEN
<i>Crataegus oxyacantha</i> L.	0	7	Anxiolytic, sedative (O)	C
<i>Croton heliotropifolius</i> Kunth	0	1	Stimulant (O)	NEN
<i>Curcuma longa</i> Linn.	1	0	Anti-inflammatory (O)	OB
<i>Cynara scolymus</i> L.	14	1	Cholagogue, choleric, hepatoprotective (O)	OB
<i>Dorstenia multiflora</i> Miq.	0	1	Climacteric (O)	NEN
<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench.	4	0	Immunomodulator (O)	OB
<i>Equisetum arvense</i> L.	1	0	Diuretic (O)	OB
<i>Erythrina velutina</i> Willd.	0	1	Climacteric (O)	NEN
<i>Erythrina verna</i> Vell.	0	1	Anxiolytic, sedative (O)	EN
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	2	0	Expectorant (O)	OB
<i>Frangula purshiana</i> Cooper	5	1	Irritant or stimulant laxative (O)	OB
<i>Fucus vesiculosus</i> L.	3	0	Iodine therapy (O)	OB
<i>Garcinia gummi-gutta</i> (L.) Roxb.	1	0	Appetite modulators (O)	OB
<i>Gentiana lutea</i> L.	0	3	Laxative, digestive (O)	OB
<i>Ginkgo biloba</i> L.	18	0	Antivertiginous, vasodilator, antiplatelet agent (O)	OB
<i>Glycine max</i> (L.) Merr.	10	1	Climacteric (O)	OB
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	3	0	Antiallergic (O)	OB
<i>Hamamelis virginiana</i> L.	3	0	Antivaricose, anti-hemorrhoid (T)	OB
<i>Harpagophytum procumbens</i> D.C.	9	0	Anti-inflammatory (O)	OB
<i>Hedera helix</i> L.	18	0	Expectorant (O)	OB
<i>Himatanthus lancifolius</i> (Müll.Arg.) Woodson	0	1	Climacteric (O)	EN
<i>Humulus lupulus</i> L.	0	1	Anxiolytic, sedative (O)	OB
<i>Hypericum perforatum</i> L.	8	0	Antidepressant (O)	OB
<i>Jateorhiza palmata</i> (Lam.) Miers	0	1	Anti-dyspeptic (O)	OB
<i>Lantana camara</i> L.	0	1	Expectorant (O)	NEN
<i>Matricaria chamomilla</i> L.	3	1	Anxiolytic, antispasmodic (O), anti-inflammatory (T)	OB
<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek	13	1	Anti-dyspeptic, antiulcer (O)	NEN
<i>Melilotus officinalis</i> (L.) Pall.	4	0	Antivaricose (O)	OB
<i>Melissa officinalis</i> L.	3	0	Antispasmodic, anxiolytic (O)	OB
<i>Mentha crispa</i> L.	1	0	Antiparasitic (O)	OB
<i>Mikania glomerata</i> Spreng.	22	1	Expectorant (O)	NEN
<i>Myroxylon balsamum</i> (L.) Harms	0	1	Expectorant (O)	NEN
<i>Myrospermum erythroxylum</i> Allemão	0	1	Expectorant (O)	OB
<i>Nasturtium officinale</i> R. Br.	1	2	Expectorant (O)	OB
<i>Operculina hamiltonii</i> (G. Don) D.F. Austin & Staples	1	0	Irritant or stimulant laxative (O)	NEN
<i>Oryza sativa</i> L. – fermented by the fungus <i>Monascus purpureus</i> ^a	1	0	Antilipemic (O)	C
<i>Panax ginseng</i> C.A.Mey	11	0	Psychoanaleptic (O)	OB
<i>Papaver somniferum</i> L.	1	0	Antispasmodic (O)	OB
<i>Passiflora alata</i> Curtis	0	2	Anxiolytic, sedative, expectorante (O)	EN
<i>Passiflora incarnata</i> L.	16	6	Anxiolytic	OB
<i>Paullinia cupana</i> Kunth	2	1	Psychoanaleptic (O)	NEN
<i>Pelargonium sidoides</i> DC.	3	0	Anti-inflammatory (O)	OB
<i>Persea americana</i> Mill.	0	1	Anti-inflammatory (O)	N
<i>Peumus boldus</i> Molina	15	4	Antispasmodic, cholagogue and choleretic, hepatoprotective (O)	OB
<i>Physalis angulata</i> L.	0	1	Healing (T)	N
<i>Pinus pinaster</i> Aiton	2	0	Cardiovascular system auxiliary (O)	OB
<i>Piper methysticum</i> G. Forst.	3	0	Anxiolytic (O)	OB

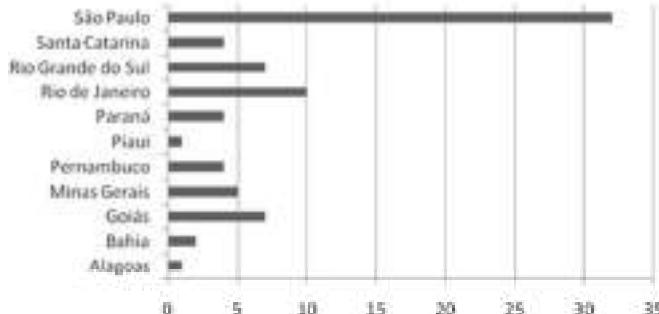
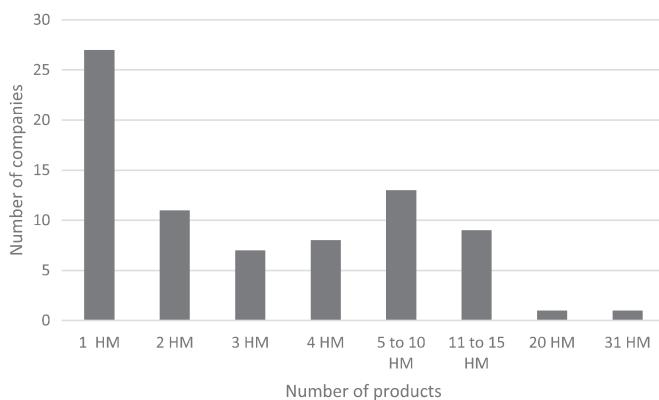
(continued on next page)

Table 2 (continued)

Plant species	Single products	Combination products	Therapeutic category	Origin
<i>Plantago ovata</i> Forssk.	13	1	Laxative (O)	OB
<i>Polygala senega</i> L.	1	2	Expectorant (O)	OB
<i>Polypodium leucatemos</i> Poir.	2	0	Skin protective (O)	OB
<i>Polypodium vulgare</i> L.	0	1	Expectorant (O)	OB
<i>Prunus africana</i> (Hook.f.) Kalkman	1	0	Benign prostatic hypertrophy (O)	OB
<i>Rheum officinale</i> Baill.	0	1	Anti-dyspeptic (O)	OB
<i>Rheum palmatum</i> L.	0	1	Cholagogue, choleric, hepatoprotective (O)	OB
<i>Salix alba</i> L.	2	5	Analgesic, anxiolytic, sedative (O)	OB
<i>Schinus terebinthifolia</i> Raddi	2	1	Anti-infective, healing (T)	NEN
<i>Sedum roseum</i> (L.) Scop.	1	0	Psychoanaleptic (O)	OB
<i>Senna alexandrina</i> Mill.	15	3	Irritant or stimulant laxative (O)	NEN
<i>Serenoa repens</i> (W.Bartram) Small	3	0	Benign prostatic hypertrophy (O)	OB
<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.	5	0	Cholagogue, choleric, hepatoprotective (O)	N
<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M.Perry	0	1	Anti-dyspeptic (O)	OB
<i>Solanum paniculatum</i> L.	0	1	Cholagogue, choleric, hepatoprotective (O)	NEN
<i>Solidago chilensis</i> Meyen	1	0	Anti-inflammatory (O, T)	OB
<i>Stryphnodendron barbatiman</i> (Mart.) Coville	1	0	Healing (T)	EN
<i>Strychnos nuxvomica</i> L.	0	1	Antispasmodic (O)	OB
<i>Symphtum officinale</i> L	1	0	Anti-inflammatory (T)	OB
<i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Sch.Bip.	3	0	Analgesic (O)	OB
<i>Tribulus terrestris</i> L.	3	0	Androgen (O)	OB
<i>Trichilia catigua</i> A.Juss.	0	1	Stimulant (O)	EN
<i>Trifolium pratense</i> L.	2	0	Climacteric (O)	OB
<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Schult.) DC.	4	0	Anti-inflammatory (O, T)	NEN
<i>Valeriana officinalis</i> L.	15	2	Anxiolytic (O)	OB
<i>Vitex agnus-castus</i> L.	3	0	Gynecological disorders (O)	N
<i>Vitis vinifera</i> L.	3	0	Anti-inflammatory, antivaricose (O)	OB
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	2	0	Antiemetic, antinauseant (O)	C

O – Oral; T - Topical; EN - Endemic native; NEN - Non-endemic native; OB - Origin out of Brazil; N - Naturalized; C – Cultivated.

^a The listed plant is active in an HM after extraction with *Monascus purpureus* Went fungus.

Number of products**Fig. 2.** Geographic distribution of Herbal Medicine Products companies in Brazil.**Fig. 3.** Number of Herbal Medicine Products licensed by company.

stimulate the development of HMP production in those states. And the HMP Brazilian norms, centralized in the THP, should help the licensing process of traditionally used plant species (Fig. 3).

Although 77 pharmaceutical laboratories have licensed HMP in Brazil, few companies dominate the HMP market. One single company produces 10% of all licensed HMP in Brazil (31 products). Moreover, only 11 companies have more than 10 licensed HMP each one. Thirty-nine pharmaceutical laboratories own two to ten products, and 27 companies have only one licensed HMP. It should be noted that, in the latter case, usually these pharmaceutical industries produce primarily conventional/synthetic medicines.

In the period from 2008 to 2011, it could also be observed a reduction in the number of companies that have licensed HMP. There were 119 companies holding HMP licensing in 2008, and 78 in 2011, a very close number to that obtained in this survey. There has been a marked reduction of pharmaceutical laboratories producing HMP between 2008 and 2011, with stabilization in the business market since then (Carvalho et al., 2008; Perfeito, 2012). Moreover, in the last five years, two companies stopped producing HMP, and another entered in the market. Thus, in eight years, 41 companies stopped manufacturing HMP in Brazil. This fact is even more significant if we consider that in 2006 the National Policy on Medicinal Plants and Herbal Medicines was published, which aimed, among other things, to encourage the entire production chain of HMP in Brazil (Brazil, 2006; Santos et al., 2011). Also, in that time, there were several incentive programs for research and production of HMP in Brazil, with financial incentives from the Ministry of Health and other governmental agencies. However, all this political and economic effort has not resulted in an increase in the number of licensed HMP (Brazil, 2016b).

The licensing holder companies in Brazil have not been adapting to the changes that have occurred in the Anvisa norms, and also do not take advantage of the financing that has been offered to them by the Brazilian government. Moreover, to a large extent, they do not invest the necessary amount in research and technological development. Usually, requests for company licensing are denied due to technical problems that have been persisted for years and should have already been overcome. There is little interaction between companies and national research centers. Hence, research at Brazilian universities involving herbal medicines or medicinal plants do not reach the

development and licensing of a product. Additionally, most because of the strict Brazilian norms for access to biodiversity, there is a lack of studies involving native plant species. Furthermore, there is little supply of professionals specialized in the production of medicines obtained from complex sources, such as HMP, which require more sophisticated control techniques than conventional pharmaceutical products (Araújo et al., 2013; Perfeito, 2012).

It is essential to emphasize that the current problem in reducing the supply of regular HMP in Brazil also occurs in the production of the raw material. National Active Pharmaceutical Ingredients (API) suppliers are frequently not complying with good manufacturing practices to produce herbal raw materials. Therefore, many API currently used in Brazil are imported (Branco, 2015).

The sanitary normative was adjusted and detailed through RDC n° 26/2014, and IN n° 04/2104. Also, each year, several workshops and technical meetings are offered by Anvisa. Nevertheless, these actions have not yet been enough to improve the number of licensed HMP. In addition, Anvisa has developed several mechanisms to facilitate the licensing. However, the pharmaceutical companies do not use them and, as an example, after more than two years of the new regulatory framework, no THP was notified at Anvisa, and there are still several medicinal plants for simplified licensing that do not have any licensed HMP (Fig. 4).

In fact, the number of new HMP licensing has declined over the years, considering 2008–2016. Forty-one new products were licensed in 2008, 24 in 2009, 37 in 2010, 19 in 2011, 24 in 2012, 31 in 2013 and 13 in 2014. Since 2014 a substantial reduction of new licensed products has been observed, related to the changes in normative and adjustments in companies. Furthermore, this trend of reducing the number of licensed products may also be explained by the delayed analysis of licensing applications which had to be adapted to the new legislation. This fact contributed to only one new HMP being granted in 2015 and two in 2016. Therefore, considering the support to all Brazilian public policies related to HMP, an effort should be made inside Anvisa, designating more analysts to this area, to improve the herbal medicine department and consequently, accelerating the licensing process analysis.

Although the number of products and producing companies have reduced, there has been no reduction in the market values. During 2015, US\$ 554.5 million worth of HMP were commercialized in Brazil: US\$ 375.3 million in oral solid HMP, US\$ 152.2 million in oral liquid forms, US\$ 21.9 million in topical forms for skin and anal mucosa, US\$ 3.2 million in forms for vaginal administration and US\$ 1.8 million in topical forms for the oral mucosa. These numbers represent 6% increase over 2014, according to Lazarinni (2015), with data obtained from IMS Health. The best-selling therapeutic classes in Brazil are hypnotics and sedatives (US\$ 83.1 million) and expectorants (US\$ 72.6 million). The most commercialized HMP in Brazil are obtained from the medicinal plant species *Hedera helix* L., *Ginkgo biloba* L., *Cassia fistula* L. + *Senna*

alexandrina Mill., *Passiflora incarnata* L., *Crataegus oxyacantha* L. + *Salix alba* L. and *Plantago ovata* Forsk., considering the number of pharmaceutical units (Lazzarini, 2015).

Published data estimated that the Brazilian market would turn around US\$ 400 million, representing 12% increase per year, higher than that for conventional drugs, which has expected to increase about 5%, annually. The report by Global Industry Analysts informs that 56 million pharmaceutical units were sold in 2014, representing total sales of US\$ 343.7 million (Araujo et al., 2013; Global Industry Analysts, 2016).

The Brazilian market is still small when compared to other markets. In the international market, there is an annual increase of 10–20% in many countries, moving US\$ 14 billion and employing an average of 100,000 people. This data is modest considering that the traditional products market was estimated in US\$ 83 billion in 2008 and there are expectations that the herbal products market will reach US\$ 115 billion by 2020 worldwide, including Homeopathy, Chinese Medicine, and Ayurveda products. In 2014, the sales of herbal products in the United States reached US\$ 6.441 billion, a market that has been increasing in the last 11 years, with an increase of 6.8% since 2013. Data estimates that 80% of Germans, 70% of Canadians and 49% of French people use HMP (Herbalgram, 2015; WHO, 2011).

In China, traditional medicines account for about 30–50% of total drug sales, equivalent to US\$ 14 billion in 2005, a 28% increase from a year earlier. In Japan, expenditures on traditional medicine in 2006 were around US\$ 1 billion, while in the period from June 2004–2005 Australians spent a total of US\$ 1.86 billion in HMP. The value of the European market was estimated at US\$ 5 billion in 2003. These numbers show that there is a growing interest in HMP (WHO, 2011).

In Germany, there are 10,000 licensed HMP, 25% of which are in combination. In the United Kingdom, there are 3000 licensed HMP, which 10% are traditional products. In the United Arab Emirates there are 70,000 licensees, and in Australia, 10,000 complementary medicines. There are 70,000 licensed products in China. There are also countries where only licensing is required for imported goods, such as Cuba (WHO, 2014).

In contrast to the number of licensed HMP, the value of units traded and the total Brazilian market value increased by an average of 5% per year, which shows that the products that remained in the market grew in sold units and commercial value. Such phenomenon may be because there is no price regulation for HMP in Brazil, as opposed to conventional pharmaceutical products (Brazil, 2003). This increase in the market reinforces the good acceptability of HMP by Brazilian population. The eight largest companies that own the licensed HMP in Brazil had real growth in 2015 (Lazzarini, 2015).

The forecast for HMP market is hard to predict, considering the different regulatory classifications and sales channels, whether regular or not. Often the data expresses the values that can be measured by official sales channels, without covering the widespread commerce for these products. Despite the low number of licensed products containing native species, in the non-formal Brazilian trade, this number is significant. It is a hard task to make the Brazilian population understand that HMP must be evaluated for quality, safety, and efficacy before commercialization. There is no culture of verifying that the HMP is licensed, assuming that if it is marketed, the legal status of the product is regular, or that its use will not bring any harm for being of natural source. In very few cases, the use of HMP is related to the occurrence of adverse events officially informed (Balbino and Dias, 2010). It is necessary to improve the mechanisms of notification of adverse events.

It is important to note that, similar to the international legislation, according to Brazilian rules, the same species may be licensed as a medicine, or as a food, cosmetics or health products, often with the same claims to those approved as medicines, coexisting in the market in the same dosage forms (Minghetti et al., 2016). Examples of products obtained from medicinal plants that are regulated in foods are: garlic (*Allium sativum* L.), soy isoflavones (*Glycine max* (L.) Merr.), boldo

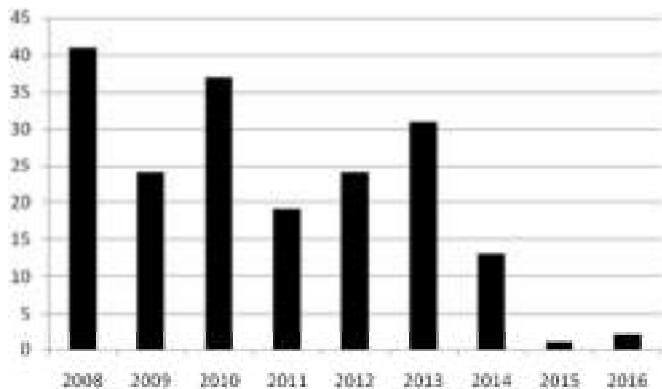


Fig. 4. Number of new Herbal Medicine Products licensed in Brazil per year.

(*Peumus boldus* Molina) and carqueja (*Baccharis trimera* (Less.) DC.). Several products for topical use found in Brazilian pharmacies are regulated as cosmetics such as gels, shampoos, lotions, oils and tooth paste of *Calendula officinalis* L., *Punica granatum* L., *Aloe vera* (L.) Burm.f. and *Matricaria recutita* L. There are also products licensed under health products, such as vegetable oils of sunflower (*Helianthus annuus* L.) and orange (*Citrus x aurantium* L.) (Brazil, 2016a). Regulation of these other products is milder than that required for medicines, causing many products that have lost their medicines licensing to migrate to other regulatory classes of goods. Pharmaceutical companies need good manufacturing practices certification, and they must demonstrate a commitment to quality assurance requirements. For other products, these requirements are not mandatory (Brazil, 2015a).

4. Conclusions

The number of HMP licensed in Brazil is small compared to other countries, and non-native medicinal plant species prevail in products composition. Moreover, the number of products and companies manufacturing HMP reduced over the years. The HMP pharmaceutical laboratories are focused on the Southeast and South regions of Brazil, and several companies hold only one HMP in their portfolio. However, the market value of HMP in Brazil has increased, showing that this is a market with potential to be exploited.

Brazilian sanitary legislations have been changing in recent years, bringing internationally harmonized concepts of quality control, safety and efficacy. Since 2014 there is a notification system for THP, which allows rapid release of products on the market and with the expansion of official compendia, such as the FFFB and the Brazilian Pharmacopoeia, the expectation is that the notification should be expanded. Above all, there is a policy to foster the development of HMP production chain in the country, as well as financial encouragement mechanisms for research and development of HMP (Brazil, 2016b), which must strengthen the Brazilian HMP market.

Brazilian regulatory framework for access to the biodiversity and traditional knowledge published in 2001 was very restrictive and discouraged research and development of products containing native plant species. In May 2015, a new law on Brazilian Biodiversity was published, Law n° 13,123, which brings rules regarding the access to genetic heritage, protection and access to associated traditional knowledge. This new law fills several gaps in the previous one, making clear the mechanisms of benefit share and the ways of economic exploitation of traditional knowledge. In the previous legislation, the permission for research had to be obtained before the beginning of the study. Currently, the application for permission should be made only when the research gives rise to a marketable product. These changes should favor the development of investigation involving native species and the use of associated traditional knowledge (Brazil, 2015b).

The requirements for using the Brazilian biodiversity are now better delineated, both in health and biodiversity legislation. Thus, it is now up to the productive sector to dedicate efforts for the development of new products containing medicinal plants, especially valuing the tradition of use of plant species by the Brazilian population. Also, the country has a large population that is open to the use of natural products for the treatment of their illnesses. It is hoped that all these factors contribute to the increase in the number of HMP licensed in Brazil and, consequently, the market resulting from its trade becomes a viable and fruitful alternative for Brazilian industry and Brazilian population.

Author's contribution

Ana Cecília B. Carvalho – written the manuscript and submitted to the Journal of Ethnopharmacology.

Túlio Nader Lana – obtained the information of licensed products.

João Paulo S. Perfeito – assisted writing the manuscript, review and translated to English.

Dâmaris Silveira – review the manuscript.

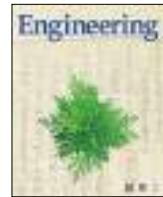
The authors declare that they had no actual or potential conflict of interests, any inappropriately influence exists, or was perceived which could have influenced our work.

This article had no financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article.

The option for publishing is subscription.

References

- Araujo, R.F.M., et al., 2013. Phyto-medicines: legislation and market in Brazil. *Rev. Bras. Farm.* 94 (3), 331–341.
- Balbino, E.E., Dias, M.F., 2010. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Braz. J. Pharmacogn.* 20 (6), 992–1000.
- Branco, P.F., 2015. Boas práticas de fabricação de insumos de origem vegetal: evolução das normas que norteiam a produção e o panorama do parque fabril brasileiro. Dissertação apresentada no Programa de pós-graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, 99p.
- Brazil, 1984. Portaria no. 64, de 28 de dezembro de 1984. Dispõe sobre modificação e autorização dos principais Grupos Terapêuticos e Respectivos Subgrupos. DOU. Poder Legislativo, Brasília, DF, 31 dez. 1984.
- Brazil, 2003. Resolução Câmara de Medicamentos n° 5, de 9 de outubro de 2003. <<http://goo.gl/fTrHYz>> (accessed 02 December 2015).
- Brazil, 2006. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitolterapicos.pdf> (accessed 01 December 2015).
- Brazil, 2009. Relação nacional de medicamentos essenciais. <<http://goo.gl/TrhygZ>> (accessed 11 December 2015).
- Brazil, 2011. Formulário de fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. <http://www.anvisa.gov.br/hostsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/Formulario_de_Fitolterapicos_da_Farmacopeia_Brasileira.pdf> (accessed 23 October 2016).
- Brazil, 2015a. Consolidado de normas da COFID. <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/8183a004707ce086319741cd33a01/Consolidado+COFID+V.pdf?MOD=AJPERES>> (accessed 13 December 2015).
- Brazil, 2015b. Lei n° 13.123, de 20 de maio de 2015. Dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade. <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Lei/L13123.htm> (accessed 22.15.15).
- Brazil, 2016a. Consulta de produtos. <<http://goo.gl/YYWiy>> (accessed 21 January 2016).
- Brazil, 2016b. Edita SCTIE de processo seletivo de projetos para apoio à assistência farmacêutica em plantas medicinais e fitoterápicos e a arranjo produtivo local de plantas medicinais e fitoterápicos, no âmbito do sus, e o desenvolvimento e registro sanitário de medicamentos fitoterápicos da Rename. <http://portalsauda.saude.gov.br/index.php?Option=com_content&view=article&id=9629&Itemid=508> (accessed 20 January 2016).
- Brazil, 2016c. RDC n° 98, de 1º de agosto de 2016. Dispõe sobre os critérios e procedimentos para o enquadramento de medicamentos como isentos de prescrição e o reenquadramento como medicamentos sob prescrição, e dá outras providências. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2921766/RDC_98_2016.pdf/32ea4e54-c0ab-459d-903d-8f8a88192412> (accessed 08 October 2016).
- Carvalho, A.C.B., et al., 2008. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Braz. J. Pharmacogn.* 18 (2), 314–319.
- Carvalho, A.C.B., et al., 2014. Regulation of herbal medicines in Brazil. *J. Ethnopharmacol.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2014.08.019>.
- Flora do Brasil, 2015. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>> (accessed 17 November 2015).
- Global Industry Analysts, 2016. Herbal Supplements and Remedies – A Global Strategic Business Report. <http://www.strategyr.com/MarketResearch/Herbal_Supplements_and_Remedies_Market_Trends.asp> (accessed 16 October 2016).
- Herbalgram, 2015. Herbal Dietary Supplement Sales in US increase 6.8% in 2014. <<http://cms.herbalgram.org/herbalgram/issue107/hg107-mkrpt-2014hmr.html?Ts=1476908596&signature=e3be334f6558f960ee976423910025d3&Ts=1476908601&signature=c7040ac9d9ae36f75530be1296f41ea>> (accessed 16 October 2016).
- Lazzarini, J.R., 2015. Mercado de fitoterápicos e inovação. In: X Simpósio Brasileiro de Farmacognosia. <http://www.plamevasf.univasf.edu.br/arquivos_anais/info_gerais.pdf>. (accessed 13 February 2015).
- Minghetti, P., et al., 2016. Innovation in phytotherapy: is a new regulation the feasible perspective in Europe? *Planta Med.* 82, 591–595.
- Perfeito, J.P.S., 2012. O registro sanitário de medicamentos fitoterápicos no Brasil: uma avaliação da situação atual e das razões de indeferimento. <<http://repositorio.unb.br/handle/10482/10429>> (accessed 13 December 2015).
- Santos, R.L., et al., 2011. Analysis about phytotherapy as an integrating practice in the Brazilian Unified Health System (UHS). *Rev. Bras. Plantas Med.* 13 (4). <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722011000400014>.
- Simões C.M.O., et al., 2007. Farmacognosia: da planta ao medicamento, sixth ed. Editora da UFRGS/Editora da UFSC, Porto Alegre.
- Suframa, 2016. Zonas Francas Verdes – Legislação aplicada. <<http://site.suframa.gov.br/assuntos/fv/legislacao-zfv/legislacao>> (accessed 09 October 2016).
- The plant list, 2017. <<http://www.theplantlist.org/>> (accessed 1 May 2017).
- WHO, 2005. National Policy on Traditional Medicine and Regulation of Herbal Medicines - Report of a WHO Global Survey. WHO, Geneva.
- WHO, 2011. The World Medicines Situation 2011: Traditional Medicines, Issues, and Challenges. <<http://digicollection.org/hss/documents/s18063en/s18063en.pdf>> (accessed 12 November 2015).
- WHO, 2014. 7th IRCH meeting. Lisboa, 2014. <<http://www.who.int/medicines/areas/traditional/en/>> (Unpublished results).



Research

Traditional Chinese Medicine—Perspective

The Globalization of Traditional Medicines: Perspectives Related to the European Union Regulatory Environment



Werner Knoess*, Jacqueline Wiesner

Federal Institute for Drugs and Medical Devices, Bonn 53175, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 July 2018

Revised 5 October 2018

Accepted 12 November 2018

Available online 23 January 2019

Keywords:

Traditional medicine

Traditional Chinese medicine

Committee on Herbal Medicinal Products

Herbal medicines

Traditional medicines

Regulation

Globalization

ABSTRACT

In the Member States of the European Union (EU), a harmonized legislation on medicinal products has been enforced, which specifically defines herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products. The scope was to create a regulatory environment that takes into account the particular characteristics of herbal medicinal products. The harmonization of standards is intended to harmonize assessment and facilitate access to the market in different Member States. The standards defined by the EU herbal monographs of the Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) and the quality requirements laid down in the *European Pharmacopoeia* represent an excellent model of multinational harmonization of the regulatory environment for herbal and traditional medicines. It has also been demonstrated that this framework is at least partially applicable for herbal and traditional medicines from traditional Chinese medicine (TCM) to gain access to the EU market. Moreover, the HMPC provides specific guidance documents and pilot projects on monographs on the safety and efficacy of Chinese herbal drugs. In the *European Pharmacopoeia*, the number of quality monographs of herbal drugs with an origin in TCM is continuously growing. These developments indicate that globalization of traditional medicines is an ongoing process. Communication and cooperation between regulators, the scientific community, and interested stakeholders will set the stage for the convergence of diverse regulatory environments. This will contribute to worldwide availability of traditional medicines based on appropriate standards.

© 2019 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

The intention of this article is to provide information on the regulation of herbal and traditional medicines in the European Union (EU) regulatory framework. In particular, it gives a perspective on the challenges of globalization and on the options of and interactions between traditional medicines from Asia, such as traditional Chinese medicine (TCM).

1.1. Herbal and traditional medicines

Traditional medicines, and especially the usage of medicinal plants, have been a part of human history all over the world [1], with knowledge being transferred from generation to generation. In some parts of the world, such as Asia and Europe, written documentation can be traced back to ancient times [2]. For example, the so-called *Shennong Bencaojing* (literally the *Shennong's Classic of*

* Corresponding author.

E-mail address: werner.knoess@bfarm.de (W. Knoess).

Materia Medica), which originated in China, is a famous collection of the traditional use of 365 drugs, and in ancient Greece, Dioscurides reported on therapeutic use of about 600 medicinal plants [2–4]. A worldwide trade of selected medicinal plants began as traffic increased along major trade routes between Europe, Asia, and other continents.

At present, herbal and traditional medicines are contributing to healthcare in many countries around the world [2]. There is a general, global, and growing interest in the integration of herbal and traditional medicines; such integration often includes herbal medicines as one therapeutic option in addition to, for example, nutrition, physical treatment, or therapeutic movement.

1.2. Regulation, definitions, and classification

The terms *herbal medicines* and *traditional medicines* are common to both lay people and scientists. However, there is a large diversity of regulatory frameworks around the world. The World Health Organization (WHO) Traditional Medicine Strategy 2014–2023 provides the following set of definitions [5]:

Traditional and complementary medicine

Traditional and complementary medicine include herbs, herbal materials, herbal preparations, and finished herbal products that contain parts of plants, other plant materials, or combinations thereof as active ingredients.

Traditional medicine

Traditional medicine has a long history. It is the sum total of the knowledge, skill, and practices based on the theories, beliefs, and experiences indigenous to different cultures, whether explicable or not, used in the maintenance of health as well as in the prevention, diagnosis, improvement, or treatment of physical and mental illness.

Complementary medicine

The terms "complementary medicine" or "alternative medicine" refer to a broad set of healthcare practices that are not part of that country's own tradition or conventional medicine and are not fully integrated into the dominant healthcare system. They are used interchangeably with traditional medicine in some countries.

Accordingly, there is a need to differentiate between "traditional medicine," which is a term referring to a complex therapeutic setting, and "traditional medicines," which can be interpreted as the medicinal products that are used within a specific traditional medicine.

With respect to existing regulatory frameworks, there is no globally accepted set of definitions. Instead, due to the regional usage of traditional and herbal medicines, there is a broad diversity of regulatory systems for traditional and herbal medicines in different countries. As all concepts consider regional developments, the concepts cannot be defined as "right" or "wrong." This diversity is also visible in terminology and classification. For example, regulation in Canada uses the term "natural health products" for a rather broad group of products that include vitamins and minerals. In the United States, the term "botanicals" is applied, but very few medicinal products are authorized as botanical drugs; the major part of the market is dominated by so-called "dietary supplements." In Asia, TCM, Ayurvedic medicine, and Kampo medicine provide particular classifications and definitions. Definitions of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products in the EU are presented in detail in [Section 3.1](#).

1.3. Challenges of globalization

A first historic trend toward the globalization of herbal medicines and traditional medicines was linked to the trade along important terrestrial or sea routes during the Middle Ages. Nowadays, global trade of products is common. There is a worldwide trend to use herbal and traditional medicines, and to apply therapeutic systems based on a traditional origin, such as TCM. Companies face great challenges when trying to gain access to different markets for herbal medicines. They must follow different legislations and accept different requirements and diverse standards. As a result, for the same products, pharmaceutical companies have to develop different dossiers to present them to different national authorities. International communication within the scientific community and regulators are necessary to develop appropriate regulatory environments for herbal and traditional medicines.

2. Understanding the multinational regulatory network in the EU

2.1. Key institutions of the network

In the EU, there is a harmonized regulatory framework for medicinal products in all Member States. The basic rules are laid down in Directive 2001/83/EC [6], which can be seen as a European

law on medicinal products, and which was implemented into the national frameworks of each Member State. In addition to the overall scope of sharing responsibility in an important field of public health, this harmonized legislation was created to facilitate access to the market and to establish defined procedures for work-sharing between national competent authorities.

The competence to establish European legislation lies with the European Parliament and the European Commission. Although "regulations" are laws that are immediately binding in the Member States, "directives" must be implemented by national legislation. Important key institutions within this network are the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM, Strasbourg, France), the European Medicines Agency (EMA, which is currently in London, UK, but will be in Amsterdam, the Netherlands, as of March 2019), and the competent national authorities of the Member States (e.g., the Federal Institute for Drugs and Medical Devices in Germany (BfArM)). This network is a complex one ([Fig. 1](#)), and a company must understand the necessary responsibilities if it wants to apply for access to the market.

2.2. EDQM

The EDQM is an institution that supports the implementation and monitoring of the application of quality standards on medicinal products [7]. Harmonized standards are published in the *European Pharmacopoeia* after adoption by the European Pharmacopoeia Commission [8]. Members of the European Pharmacopoeia Commission include other countries as well as the EU Member States, and a further group of countries contributes as observers. The quality requirements defined in the *European Pharmacopoeia* are binding standards within the EU. The EDQM also provides reference standards for assays and tests. For pharmaceutical substances, the EDQM grants certificates of suitability, which confirm compliance with the standards of the *European Pharmacopoeia* and which can be part of the dossiers within an authorization procedure. The EDQM coordinates a network of Official Medicines Control Laboratories in order to collaborate and pool expertise, and to effectively use limited resources with the aim of achieving effective public quality control of medicines.

With respect to herbal medicinal products in the EU, the *European Pharmacopoeia* provides general monographs and specific monographs on herbal drugs or herbal drug preparations. These monographs address all quality issues related to herbal drugs and herbal drug preparations, such as methods, tests, identification, assays, heavy metals, aflatoxins, pesticides, and microbial contamination. Specific expert groups (i.e., 13 A, 13 B, and TCM) have been

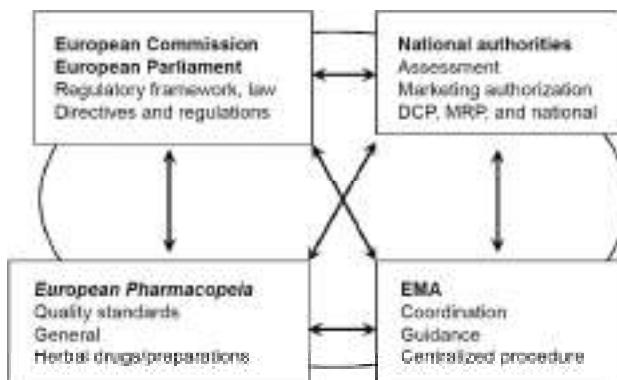


Fig. 1. Key EU institutions contributing to the legal framework on medicinal products. DCP: decentralized procedure; MRP: mutual recognition procedure.

established at the EDQM to elaborate monographs on herbal drugs and/or herbal preparations.

2.3. EMA

The EMA was established more than 20 years ago. Its major objective is to coordinate the network of competent national authorities on medicinal products within the EU. Within this framework, there are different procedural options. Some procedures are run at the EMA, while other procedures are organized on a national level and provide the option of procedures, which are jointly organized by a subset of Member States. Different topics of relevance for medicinal products are currently covered by seven scientific expert committees (Table 1) [9].

Depending on their particular tasks, the committees have substructures, including working parties and drafting groups. Overall, the administrative and scientific staff members of the EMA, along with national experts and institutions, are contributing to a high level of assessment and harmonized decision-making within the EU. Of course, the principle of work-sharing and the responsibility for public health are not limited to evaluation before market access. Early steps such as scientific advice during drug development, the approval and control of clinical trials, post-marketing maintenance and monitoring of risks, and enforcement of actions are other important activities that are shared across the EU. The emphasis on the establishment of the Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) demonstrates that the European Commission is aware of the substantial interest of the EU population in having the option of the availability of such products.

2.4. Options for medicinal products to access the market within the EU

The basic approach in the EU is to assess the quality, efficacy, and safety of herbal medicinal products or traditional herbal medicinal products before they have access to the market. The pharmaceutical company must choose an appropriate procedure to file an application for marketing authorization or registration. The following procedures are legally established [6,10]:

- **Centralized procedure (CP).** This procedure for marketing authorization is directed to the EMA and is linked to an assessment coordinated by EMA. If the marketing authorization is granted, a medicinal product can be marketed in all Member States of the EU. This procedure is utilized when there is a defined set of indications (e.g., oncological or neurological indications) or medicinal products of special importance for public health.
- **Decentralized procedure (DCP).** This procedure for marketing authorization or registration is directed to a subset of Member States. A Reference Member State takes the lead for the assessment and the other Member States involved (i.e., the Concerned Member States) mainly check the assessment by the Reference Member State. At the end of a successful procedure, a marketing authorization or registration is granted in the participating Member States.

Table 1
Scientific committees at the EMA.

Acronym	Name
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
PDCO	Paediatric Committee
HMPC	Committee on Herbal Medicinal Products
CAT	Committee for Advanced Therapies
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

• **Mutual Recognition Procedure (MRP).** If a medicinal product is already authorized or registered in one Member State, a procedure may be initiated that is built upon the existing assessment. At the end of a successful procedure, a marketing authorization or registration is granted in the participating Member States.

• **National procedure.** An application can be directed to a single national competent authority; at the end of a successful procedure, a marketing authorization or registration for only one Member State is granted.

An application must be submitted electronically and in a distinct format, as a Common Technical Document. The content depends on the type of procedure, as described above, and on the type of application: ① Marketing authorization: full application—for new medicinal products, bibliographic application—for known medicinal products with well-established use, and hybrid forms may be used; ② Registration: Bibliographic application with additional data on safety if necessary—only for traditional herbal medicinal products.

3. Establishment of harmonized standards for herbal and traditional medicines in the EU

3.1. Basic legal documents and definitions

In the EU, basic definitions are laid down in Directive 2001/83/EC [6]. The European regulatory framework provides definitions for herbal medicinal products, traditional herbal medicinal products, herbal substances, and herbal preparations:

Herbal medicinal products

Any medicinal product exclusively containing as active ingredients one or more herbal substances or one or more herbal preparations, or one or more such herbal substances in combination with one or more such herbal preparations.

Traditional herbal medicinal products

An herbal medicinal product that fulfils the conditions laid down in Article 16a(1) of Directive 2001/83/EC [6]. Vitamins and minerals may be added if their action is ancillary to the herbal constituent(s). [As this is the original basic definition, no further explanation is given here; however, the approach and criteria are described in more detail in Section 3.3 in the context of the concept of traditional use.]

Herbal substances

[synonym “herbal drug” according to the European Pharmacopoeia [8]]

All mainly whole, fragmented, or cut plants, plant parts, algae, fungi, lichen in an unprocessed, usually dried, form, but sometimes fresh. Certain exudates that have not been subjected to a specific treatment are also considered to be herbal substances. Herbal substances are precisely defined by the plant part used and the botanical name according to the binomial system (genus, species, variety, and author).

Herbal preparations

[synonym “herbal drug preparation” according to the European Pharmacopoeia [8]]

Preparations obtained by subjecting herbal substances to treatments such as extraction, distillation, expression, fractionation, purification, concentration, or fermentation. These include comminuted or powdered herbal substances, tinctures, extracts, essential oils, expressed juices, and processed exudates.

3.2. HMPC: Composition and workflow on monographs

The HMPC is the scientific committee of the EMA, and is responsible for tasks related to herbal medicinal products. At present,

there are 28 delegates to the HMPC, one delegate nominated by each Member State of the EU, and five so-called “coopted members,” who provide additional expertise, such as in the field of pediatrics, toxicology, pharmacology, clinical pharmacology, and general medicine. The EMA coordinates the work of the committee and provides a secretariat. If necessary, coordination is initiated with other committees established within the EMA.

The main task of the HMPC is the establishment of EU herbal monographs, which address the efficacy and safety of herbal substances or the herbal preparations derived thereof. A monograph is drafted by a rapporteur who takes into account all data that are publicly available or provided by the national competent authorities. During the development of a monograph, the scientific content is discussed at the Working Party on European Union Monographs and European Union List and at the HMPC. A peer review is installed to ensure the quality and consistency of the documents. Stakeholders and the scientific community have the option to contribute to the development: ① in the initial stages, by providing data when a “call for scientific data” is published; or ② by commenting on drafts, which are made available for a three-month period of public consultation. After final adoption, the EU herbal monograph, a list of references, the assessment report, and an overview of comments received during the consultation period are published by the EMA [9].

3.3. Monographs and guidance established by the HMPC

The EU herbal monographs of the HMPC represent a harmonized position, and should facilitate the marketing authorization of herbal medicinal products and the registration of traditional herbal medicinal products in the Member States of the EU. The structure of the monographs mirrors the content of a summary of product characteristics. This includes all relevant information regarding safety and efficacy. As a result, the monographs provide the national competent authorities with a recommendation as a basis for a product-specific assessment.

The following list displays the main sections of an EU herbal monograph:

- Qualitative and quantitative composition
- Pharmaceutical form
- Clinical particulars
 - Therapeutic indications
 - Posology and method of administration
 - Contraindications
 - Special warnings and precautions for use
 - Interactions
 - Pregnancy and lactation, fertility
 - Effects on the ability to drive and use machines
 - Undesirable effects
 - Overdose
- Pharmacological properties
 - Pharmacodynamic properties
 - Pharmacokinetic properties
 - Preclinical safety data
- Pharmaceutical particulars

Depending on the existing data, a monograph may assign an herbal substance or an herbal preparation to two different categories. The two categories follow either the concept of well-established use or the concept of traditional use.

3.3.1. The concept of well-established use

The concept of well-established use was implemented in European legislation not only for herbal medicinal products, but

also for other medicinal products that were already on the market when the legislation was developed. The basic approach is to demonstrate with sound bibliographic data that the medicinal product has a well-established medicinal use with recognized efficacy and an acceptable level of safety. For this type of application, it is not necessary to provide one's own results from toxicological and pharmacological tests or clinical trials. Instead, published scientific literature is discussed in expert reports on nonclinical and clinical data. The time of accepted medicinal use in the EU must be at least ten years. The HMPC has established a particular guideline on the assessment of clinical safety and efficacy with respect to this concept [9]. According to the guideline, at least one controlled clinical study (i.e., clinical trial, post-marketing study, or epidemiological study) of good quality is required in order to substantiate efficacy for a well-established use herbal monograph.

3.3.2. The concept of traditional use

A particular legislation, Directive 2004/24/EC [11], was created as an amendment to the overall Directive 2001/83/EC [6] in order to provide a particular framework for traditional medicines. The European Commission was concerned that the requirements established for all medicinal products could not be fulfilled by traditional medicines because of their particular characteristics. The approach was to offer the option of a so-called simplified registration for traditional medicines that have a long tradition of medical usage, thus replacing particular requirements for safety and efficacy. The time to establish a tradition was set at 30 years, during at least 15 of which a product should have been in medicinal use in the EU. The second part of the 15 years of medicinal use could also be in the EU, or could be demonstrated for any other part of the world. Following the precautionary principle, a set of inclusion criteria was established to guarantee safety and an appropriate application of traditional herbal medicinal products:

- Indication(s) appropriate to traditional herbal medicinal products;
- Use without the supervision of a medical practitioner for diagnosis, prescription, or monitoring of treatment;
- Specified strength/posology;
- Only oral use, external use, and inhalation;
- Sufficient data on traditional use of the product (to demonstrate safety); and
- Pharmacological effects/efficacy that are plausible on the basis of longstanding use and experience.

Additional data on safety may be requested by national authorities. There is no difference in requirements on quality. The quality of traditional herbal medicinal products must meet the same criteria as any other herbal medicinal products. A specific labeling for traditional herbal medicinal products is defined in the legislation. The package leaflet must include a statement that the product is a traditional herbal medicinal product for use with specified indications exclusively based upon longstanding use, and that the user should consult a doctor or qualified healthcare practitioner if the symptoms persist during the use of the product or if adverse effects that are not mentioned in the package leaflet occur.

Depending on the concept of an application for an herbal medicinal product, there are different requirements. Fig. 2 presents an overview of the requirements assigned to applications for new herbal medicinal products, for herbal medicinal products with well-established use, and for the registration of traditional herbal medicinal products.

The HMPC also halts projects, in cases where a monograph could not be finalized. If there is a general lack of sufficient data, projects are routinely put on hold. If there are legal reasons safety concerns regarding the development of an herbal monograph, the HMPC issues a public statement describing these reasons and offers the option to proceed when new data is available. As of



Fig. 2. An overview of the requirements for applications for marketing authorization or registration of herbal medicinal products in the EU. GMP: good manufacturing practice; GACP: good agricultural and collection practice.

July 2018, the HMPC has released more than 155 monographs, 13 List Entries and 21 Public Statements on herbal substances. The majority of the monographs resulted in an assignment of traditional use, 13 monographs concluded well-established and traditional use for different herbal preparations of an herbal substance, and 13 monographs concluded for well-established use only. An overview of the results of selected examples is given in Tables 2 and 3 [9].

The work of the HMPC on monographs and List Entries is complemented by a large set of guidance documents, which support the interpretation of the legislation and which define requirements on particular issues in detail. These documents may cover all aspects of quality, safety, and efficacy. The documents reflect the current status of knowledge and methodology, and are published as guidelines, question-and-answer documents, or reflection papers. A selection of these documents that represents their diversity is displayed in Table 4 [9]. All guidance documents elaborated by the HMPC are published on the EMA website.

4. Current situation and regulatory activities concerning TCM in the EU regulatory framework

The citizens of the EU already have different options to access TCM, although these options may differ in detail at the national level. In Germany, there is a network of pharmacies offering access to about 250 Chinese herbal medicines. Healthcare professionals with an education in TCMs can provide prescriptions for individual mixtures. Certain specialized hospitals offer treatment based on TCM. Some general hospitals with special units on natural medicine integrate different elements of TCM, including acupuncture, physical therapies such as Qigong, a focus on diet and nutrition, and the use of TCMs. Some of these TCMs may be legally imported, while others are provided in gray zones of the Internet. In some cases, there are serious problems with quality issues. In summary, TCM is already present in the EU to a certain extent. Logically, it is important to analyze which options are available for access to the market in the field of medicinal products.

The original scope of European legislation on traditional herbal medicinal products was to offer an option for products with

substantial medical use in Europe. However, the consequences of globalization, such as the existence of different therapeutic systems and products from TCM or other therapeutic systems, have motivated the HMPC to include issues related to non-European traditional medicines into the work program. A question-and-answer document was released in 2014 that explained the European regulatory framework and the options and limitations for traditional products originating from non-European regions [9]. That document was a compilation of essential parts of European legislation, and provided a first orientation. The HMPC also started pilot projects on *Paeoniae radix alba*, *Paeoniae radix rubra*, *Centellae asiatica herba*, *Angelicae sinensis radix*, and *Picrorhizae kurroae rhizoma et radix* in order to check the option of a development of an herbal monograph in the EU regulatory framework. These projects have not led to a monograph thus far, for reasons that are explained in public statements. It is still possible that the drafting of the monograph will continue when adequate data are available. In some cases, the tradition with respect to EU legislation is not appropriately proven; in some cases, the herbal preparations are not sufficiently described; and in some cases, the indications do not fit the requirements. The experts in the EU are doubtless aware of the existing set of scientific data, but the pilot projects revealed the challenges of bringing different therapeutic traditions into different regulatory environments.

Another, and more successful, project was the integration of monographs on herbal drugs from TCM into the *European Pharmacopoeia*. In order to contribute to convergence of quality requirements and to define legally binding standards for herbal drugs from TCM marketed in the EU (in all members of the European Pharmacopoeia Convention, respectively), the *European Pharmacopoeia* [8] has established a particular expert group to elaborate Pharmacopoeia monographs for herbal substances originating in TCM. As of the spring of 2018, this expert group has prepared 73 monographs for TCM herbal substances for adoption by the European Pharmacopoeia Commission. This set of harmonized monographs on quality is a milestone in improving the availability of herbal drugs from TCM. Further herbal drugs from TCM will be included. Table 5 [8] provides an overview on the monographs that have been established to date. The corresponding Section 5.22 in the *European Pharmacopoeia* only addresses recently established monographs on herbal drugs from TCM. Herbal drugs such as ginseng root, which have a longstanding history in Europe, are not a part of this project.

The European regulatory framework does not only offer options for access to Chinese herbal medicines; it also sets limitations. The particular framework for traditional herbal medicinal products is not suitable for active substances of animal origin. The route of administration is restricted to oral administration, external use, and inhalation. Therefore, injections, which are quite common in TCM, cannot be granted a registration as traditional herbal medicinal products. Finally, registration is limited to minor diseases and is usually not designed for chronic application. Nevertheless, in some cases, registration as traditional herbal medicinal products has already been granted for products from TCM, such as capsules containing an aqueous dry extract of the dried rhizomes of *Dioscorea nipponica*, tablets containing an aqueous dry extract of dried aerial parts of *Siegesbeckia orientalis*, and capsules containing an ethanolic dry extract from the roots of *Salvia miltiorrhiza*. As the first three examples of successful registration of traditional herbal medicinal products in the Netherlands and in the United Kingdom, these registrations clearly demonstrate that it is possible to have access to the market in the EU on the platform provided by EU legislation. Further registrations have been granted, and applications are under assessment.

Table 2

Selected herbal substances evaluated by the HMPC resulting in a monograph or a list entry [9].

Categories	Herbal substance (Latin name)	Botanical name of plant	Common name
T	Millefolii herba	<i>Achillea millefolium</i> L.	Yarrow
T, W	Hippocastani semen	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	Horse-chestnut seed
W	Aloes folii succus siccatus	<i>Aloe barbadensis</i> Mill. and <i>Aloe</i> (various species, mainly <i>Aloe ferox</i> Mill. and its hybrids)	Aloes
T	Arnicae flos	<i>Arnica montana</i> L.	Arnica flower
T	Absinthii herba	<i>Artemisia absinthium</i> L.	Wormwood
T	Betulae folium	<i>Betula pendula</i> Roth/ <i>Betula pubescens</i> Ehrh.	Birch leaf
T, LE	Calendulae flos	<i>Calendula officinalis</i> L.	Calendula flower
T	Camelliae sinensis non fermentatum folium	<i>Camellia sinensis</i> L.O. Kuntze	Green tea leaf
W	Capsici fructus	<i>Capsicum annuum</i> L. var. <i>minimum</i> (Miller) Heiser	Capsicum
W	Cimicifugae rhizoma	<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt.	Black cohosh
T	Cinnamomi cortex	<i>Cinnamomum verum</i> J.S. Presl (<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Nees)	Cinnamon
T	Colae semen	<i>Cola nitida</i> (Vent.) Schott & Endl. and its varieties and <i>Cola acuminata</i> (P. Beauv.) Schott & Endl.	Cola
T, W	Combination: Valerianae radix and Lupuli flos	Combination: <i>Valeriana officinalis</i> L. and <i>Humulus lupulus</i> L.	Valerian root and hop strobile
T	Myrrha, gummi-resina	<i>Commiphora myrrha</i> Engl.	Myrrh
T	Cucurbitae semen	<i>Cucurbita pepo</i> L.	Pumpkin seed
T	Curcumae longae rhizoma	<i>Curcuma longa</i> L.	Turmeric
T	Cynarae folium	<i>Cynara scolymus</i> L.	Artichoke leaf
T, W, LE	Echinaceae purpureae herba	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Purple coneflower herb
T, LE	Eleutherococci radix	<i>Eleutherococcus senticosus</i> (Rupr. et Maxim.) Maxim.	Eleutherococcus root
T, LE	Foeniculi amari fructus	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. subsp. <i>vulgare</i> var. <i>vulgare</i>	Bitter fennel
T	Fucus vesiculosus, thallus	<i>Fucus vesiculosus</i> L.	Bladderwrack
T	Gentianae radix	<i>Gentiana lutea</i> L.	Gentian root
T, W	Ginkgo folium	<i>Ginkgo biloba</i> L.	Ginkgo leaf
T	Soiae oleum raffinatum	<i>Glycine max</i> (L.) Merr.	Soya-bean oil, refined
T	Liquiritiae radix	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. and/or <i>Glycyrrhiza inflata</i> Bat. and/or <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.	Liquorice root
W	Hederae helicis folium	<i>Hedera helix</i> L.	Ivy leaf
T, W	Hyperici herba	<i>Hypericum perforatum</i> L.	St. John's Wort
T	Leonuri cardiaca herba	<i>Leonurus cardiaca</i> L.	Motherwort
T	Levisticci radix	<i>Levisticum officinale</i> Koch.	Lovage root
T, W	Lini semen	<i>Linum usitatissimum</i> L.	Linseed
T	Matricariae flos	<i>Matricaria recutita</i> L.	Matricaria flower
T, LE	Melaleucae aetheroleum	<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betch) Cheel, <i>M. linariifolia</i> Smith, <i>M. dissitiflora</i> F. Mueller, and/or other species of <i>Melaleuca</i>	Tea-tree oil
T,	Menthae piperitae folium	<i>Mentha × piperita</i> L.	Peppermint leaf
T, W, LE	Menthae piperitae aetheroleum	<i>Mentha × piperita</i> L.	Peppermint oil
T	Ginseng radix	<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer.	Ginseng root
T	Passiflorae herba	<i>Passiflora incarnata</i> L.	Passion flower
T	Pelargonii radix	<i>Pelargonium sidoides</i> DC. and <i>Pelargonium reniforme</i> Curt.	Pelargonium root
W	Plantaginis ovatae semen	<i>Plantago ovata</i> Forssk.	Ispaghula seed
T	Primulae flos	<i>Primula veris</i> L. and <i>Primula elatior</i> (L.) Hill	Primula flower
T	Pruni africanae cortex	<i>Prunus africana</i> (Hook f.) Kalkm.	Pygeum africanum bark
T	Quercus cortex	<i>Quercus robur</i> L., <i>Quercus petraea</i> (Matt.) Liebl., and <i>Quercus pubescens</i> Willd.	Oak bark
W	Rhei radix	<i>Rheum palmatum</i> L. and <i>Rheum officinale</i> Baillon	Rhubarb
T	Rhodiolae roseae rhizoma et radix	<i>Rhodiola rosea</i> L.	Arctic root
W	Ricini oleum	<i>Ricinus communis</i> L.	Castor oil
T, W	Salicis cortex	<i>Salix</i> (various species including <i>S. purpurea</i> L., <i>S. daphnoides</i> Vill., and <i>S. fragilis</i> L.)	Willow bark
T	Salviae officinalis folium	<i>Salvia officinalis</i> L.	Sage leaf
T, W	Sabalae serrulatae fructus	<i>Serenoa repens</i> (W. Bartram) Small	Saw palmetto fruit
T, LE	Sideritis herba	<i>Sideritis scardica</i> Griseb., <i>Sideritis clandestina</i> (Bory & Chaub.) Hayek, <i>Sideritis raeseri</i> Boiss. & Heldr., and <i>Sideritis syriaca</i> L.	Ironwort
T	Caryophylli floris aetheroleum	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merill et L.M. Perry	Clove oil
T, LE	Thymi aetheroleum	<i>Thymus vulgaris</i> L. and <i>Thymus zygis</i> Loefl. ex L.	Thyme oil
T, W, LE	Valerianae radix	<i>Valeriana officinalis</i> L.	Valerian root
T, W	Agni casti fructus	<i>Vitex agnus-castus</i> L.	Agnus castus fruit
T, W, LE	Vitis viniferae folium	<i>Vitis vinifera</i> L.	Grapewine leaf
T, W	Zingiberis rhizoma	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Ginger

T: traditional use monograph; W: well-established use monograph; LE: list entry.

5. Key steps for projects for traditional medicines to apply for registration as traditional herbal medicinal products or for marketing authorization as herbal medicinal products in the EU

This section focuses on certain important key steps that are relevant for those who are considering a project linked to the access of herbal or traditional medicines to the European market. An

essential precondition is a basic understanding of the EU network, legislation, and particular guidance. First, the classification of the product must be decided. The information provided in this article focuses on basic classification as medicinal products. EU legislation on food, cosmetics, or medical devices is not covered. Within the field of medicinal products, the next step is the appropriate type of application linked to the question: Is there an option for

Table 3

Herbal substances evaluated by the HMPC resulting in a Public Statement [9].

Herbal substance (Latin name)	Botanical name of plant	Common name
Aduhatodae vasicae folium	<i>Adhatoda vasica</i> Nees	Malabar-nut leaf
Allii cepae bulbus	<i>Allium cepa</i> L.	Onion
Andrographidis paniculatae folium	<i>Andrographis paniculata</i> Nees	Kalmegh
Angelicae sinensis radix	<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels	Angelica sinensis root
Centellae asiaticae herba	<i>Centella asiatica</i> L. Urban	Centella
Chelidoni herba	<i>Chelidonium majus</i> L.	Greater celandine
Citri bergamiae aetheroleum	<i>Citrus bergamia</i> Riss & Poiteau.	Bergamot oil
Euphrasiae herba	<i>Euphrasia officinalis</i> L. and <i>Euphrasia rostkoviana</i> Hayne	Eyebright
Balsamum peruvianum	<i>Myroxylon balsamum</i> (L.) Harms var. <i>perierae</i> (Royle) Harms	Peru balsam
Paeoniae radix rubra	<i>Paeonia lactiflora</i> Pall. or <i>Paeonia veitchii</i> Lynch	Red peony root
Paeoniae radix alba	<i>Paeonia lactiflora</i> Pallas	White peony root
Picrorhizae kurroae rhizoma et radix	<i>Picrorhiza kurroa</i> Royle ex. Benth.	Katula
Piperis methystici rhizoma	<i>Piper methysticum</i> G. Forst.	Kava kava
Salviae fruticosae folium	<i>Salvia fruticosa</i> Mill.	Three-lobed sage leaf
Salviae officinalis aetheroleum	<i>Salvia officinalis</i> L.	Sage oil
Sambuci fructus	<i>Sambucus nigra</i> L.	Elderberry
Caryophylli flos	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merill et L.M. Perry	Clove
Tiliae tomentosae flos	<i>Tilia tomentosa</i> Moench	Silver lime flower
Uncariae tomentosae cortex	<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Schult.) DC.	Cat's Claw
Visci albi herba	<i>Viscum album</i> L.	Mistletoe
Withaniae somniferae radix	<i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal	Winter-cherry root

Table 4

Selected guidance documents published by EMA/HMPC [9].

Document type	Guideline documents
On quality	<ul style="list-style-type: none"> • Declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287/539/2005 Rev.1 • Good agricultural and collection practice for starting materials of herbal origin, EMEA/HMPC/246816/2005 • Quality of combination herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, EMEA/HMPC/CHMP/CVMP/214869/2006 • Quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/201116/2005 Rev. 2 • Specifications: Test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations, and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/162241/2005 Rev. 2 • Questions and answers on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/41500/2010 Rev.5 • Level of purification of extracts to be considered as herbal preparations, EMA/HMPC/186645/2008 • Markers used for quantitative and qualitative analysis of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products, EMEA/HMPC/253629/2007
On nonclinical and clinical issues	<ul style="list-style-type: none"> • Assessment of genotoxicity of herbal substances/preparations, EMEA/HMPC/107079/2007 • Selection of test materials for genotoxicity testing for traditional herbal medicinal products/herbal medicinal products, EMEA/HMPC/67644/2009 • Assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of EU herbal monographs for well-established and traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/104613/2005–Rev.1 • Clinical assessment of fixed combinations of herbal substances/herbal preparations, EMEA/HMPC/166326/2005
On safety issues	<ul style="list-style-type: none"> • Contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids, EMA/HMPC/328782/2016 • Environmental risk assessment of herbal medicinal products, EMA/HMPC/121934/2010 • Use of herbal medicinal products containing pulegone and menthofuran, EMA/HMPC/138386/2005 Rev. 1 • Use of herbal medicinal products containing thujone, EMA/HMPC/732886/2010 Rev.1

registration as a traditional herbal medicinal product, or will the application be based on a new active substance?

For any medicinal product, including herbal medicinal products, there is an option for a full application. This approach requires a complete set of data covering quality, as well as non-clinical and clinical development for a new active substance. Resources should be available, as for any other drug development. For distinct indications, such as diabetes, cancer, neurodegenerative disorders, or antivirals, there is an obligation to use the CP. Assessment and evaluation will be performed at the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) at EMA. If necessary, the evaluation will be supported by the HMPC. Nevertheless, the adoption is the responsibility of the CHMP, and the marketing authorization will be released by the European Commission.

If there is an intention to use the option to apply for registration as a traditional herbal medicinal product, the initial step is to check

whether the product complies with the basic inclusion criteria. Basically, registration is open to combination products, but active substances derived from animal origin cannot be included. Under defined circumstances, even vitamins and/or minerals may be included if there are no safety concerns and the traditional use of the combination can be substantiated.

The indications that are suitable for registration as traditional herbal medicinal products in the EU are rather limited because the legislation excludes the need for prescription, supervision, or monitoring by a medical doctor. Below, the therapeutic areas of major importance for traditional herbal medicinal products registered in the EU are listed [6], along with examples of indications that have been granted:

- **Cough and cold.** Traditional herbal medicinal product used as an expectorant in cough associated with cold.
- **Mental stress and mood disorders.** Traditional herbal medicinal product for relief of mild symptoms of stress.

Table 5

Herbal drugs from TCM included in the *European Pharmacopoeia* (Section 5.22 of the *European Pharmacopoeia* provides the Chinese names as well) [8].

Latin name	English name	Monograph number
Acanthopanax gracilistylis cortex	Acanthopanax bark	2432
Akebiae caulis	Akebia stem	2472
Amomi fructus	Amomum fruit	2554
Amomi fructus rotundus	Round amomum fruit	2555
Andrographidis herba	Andrographis herb	2712
Anemarrhenae asphodeloides rhizoma	Anemarrhena asphodeloides rhizome	2661
Angelicae dahuricae radix	Angelica dahurica root	2556
Angelicae pubescens radix	Angelica pubescens root	2557
Angelicae sinensis radix	Angelica sinensis root	2558
Astragali mongholici radix	Astragalus mongolicus root	2435
Atractylodis lanceae rhizoma	Atractylodes lancea rhizome	2559
Atractylodis macrocephalae rhizoma	Atractylodes rhizome, largehead	2560
Aucklandiae radix	Aucklandia root	1797
Belamcandae chinensis rhizoma	Belamcanda chinensis rhizome	2561
Bistortae rhizoma	Bistort rhizome	2384
Bupleuri radix	Bupleurum root	2562
Carthami flos	Safflower flower	2386
Citri reticulatae epicarpium et mesocarpium	Mandarin epicarp and mesocarp	2430
Clematidis armandii caulis	Clematis armandii stem	2463
Codonopsis radix	Codonopsis root	2714
Coicis semen	Coix seed	2454
Coptidis rhizoma	Chinese goldthread rhizome	2715
Dioscoreae nipponicae rhizoma	Dioscorea nipponica rhizome	2890
Dioscoreae oppositifoliae rhizoma	Dioscorea oppositifolia rhizome	2473
Drynariae rhizoma	Drynaria rhizome	2563
Ecliptae herba	Eclipta herb	2564
Ephedrae herba	Ephedra herb	2451
Eucommiae cortex	Eucommia bark	2412
Evodiae fructus	Evodia fruit	2718
Fraxini rhynchophyllae cortex	Fraxinus rhynchophylla bark	2452
Gardeniae fructus	Cape jasmine fruit	2565
Houttuyniae herba	Houttuynia herb	2722
Isatidis radix	Isatis root	2566
Ligustici chuanxiong rhizoma	Szechwan lovage rhizome	2634
Lycii fructus	Barbary wolfberry fruit	2612
Lycopi herba	Lycopus lucidus herb	2723
Magnoliae biondii flos immaturus	Magnolia biondii flower bud	2742
Magnoliae officinalis cortex	Magnolia officinalis bark	2567
Magnoliae officinalis flos	Magnolia officinalis flower	2568
Moutan cortex	Moutan bark	2474
Notoginseng radix	Notoginseng root	2383
Paeoniae radix alba	Peony root, white	2424
Paeoniae radix rubra	Peony root, red	2425
Persicariae tinctoriae folium	Indigo plant leaf	2727
Piperis fructus	Pepper	2477
Piperis longi fructus	Long pepper	2453
Platycodonis radix	Platycodon root	2660
Polygoni cuspidati rhizoma et radix	Polygonum cuspidatum rhizome and root	2724
Polygoni multiflori radix	Fleeceflower root	2433
Polygoni orientalis fructus	Polygonum orientale fruit	2726
Poria	Poria	2475
Prunellae spica	Common selfheal fruit-spike	2439
Puerariae lobatae radix	Kudzuvine root	2434
Puerariae thomsonii radix	Thomson kudzuvine root	2483
Salviae miltiorrhizae radix et rhizoma	Salvia miltorrhiza root and rhizome	2663
Sanguisorbae radix	Sanguisorba root	2385
Schisandracea chinensis fructus	Schisandra fruit	2428
Scutellariae baicalensis radix	Baical skullcap root	2438
Sinomenii caulis	Orientvine stem	2450
Sophorae japonicae flos	Sophora flower	2639
Sophorae japonicae flos immaturus	Sophora flower bud	2427
Stephaniae tetrandrae radix	Fourstamen stephania root	2478
Uncariae rhynchophyllae ramulus cum uncis	Uncaria stem with hooks	2729
Zanthoxyli bungeani pericarpium	Zanthoxylum bungeanum pericarp	2656

- **Gastrointestinal disorders.** Traditional herbal medicinal product for the relief of symptoms related to mild digestive disorders (such as feeling of abdominal fullness, flatulence, and slow digestion).

- **Urinary tract and gynecology disorders.** ① Traditional herbal medicinal product to increase the amount of urine to achieve flushing of the urinary tract as an adjuvant in minor urinary complaints; and ② traditional herbal

medicinal product for the symptomatic treatment of minor spasm associated with menstrual periods.

- **Sleep disorders and temporary insomnia.** Traditional herbal medicinal product for relief of mild symptoms of stress and to aid sleep.
- **Pain and inflammation.** Traditional herbal medicinal product for the prophylaxis of migraine headaches after serious conditions have been excluded by a medical doctor
- **Skin disorders and minor wounds.** Traditional herbal medicinal product used for the symptomatic relief of minor sprains and bruises.
- **Fatigue and weakness.** Traditional herbal medicinal product for temporary relief of symptoms of stress, such as fatigue and sensation of weakness.
- **Venous circulatory disorders.** Traditional herbal medicinal product to relieve symptoms of discomfort and heaviness of legs related to minor venous circulatory disturbances.
- **Loss of appetite.** Traditional herbal medicinal product for temporary loss of appetite.

If there is a TCM product that complies with the requirements described above, it is necessary to demonstrate at least 15 years of medicinal use in China and at least 15 years of medicinal use in the EU. This requirement is linked to a specific active substance or a specific combination, and the medicinal use must be associated with a defined posology. The tradition should be sufficient to demonstrate absolutely safe use. If a product contains strongly acting alkaloids or cardio-active glycosides, there may be a major concern regarding the overall safety.

Quality is an essential requirement to guarantee wise usage of any medicinal product. Therefore, the requirements of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products are identical. Quality is already defined at the level of the starting material. Exact botanical identification is as important as a detailed description of processing and manufacturing. Regional nomenclature, substitutions, and chemo-varieties should be taken into account.

The key steps mentioned may be helpful for planning and consideration during the very early stages of product development. In order to achieve progress and proceed to the development of a dossier, the project should be supported by competent partners in Europe (e.g., partners in industry or consultants). The most valuable and essential recommendation is to consider scientific advice either by national authorities or at the level of the EMA (HMPC or CHMP). Scientific advice is available at any step of product development, and earlier is better for the applicant. The fees are reasonable, questions can address particular procedural or scientific issues, and the results are documented through a confidential protocol. Scientific advice may also be useful to elaborate major challenges in an early stage in order to allow wise decisions to be made about investments related to a project. In appropriate settings, scientific advice will substantially increase the chance of being successful.

6. Regulation and availability of traditional medicines at a global level

6.1. Convergence of regulatory systems

Global regulatory frameworks on herbal medicines and traditional medicines have been developed [12,13]. There is a common understanding of all concepts to assure quality, efficacy, and safety. Enforcement may vary in particular fields, such as classification, authorization procedures, requirements, life-cycle management, pharmacovigilance, labeling, and public information. Despite this diversity in environments, it should be noted that a global market

for herbal and traditional medicines (or similar products with alternative classification) already exists.

The regulation of herbal and traditional medicines doubtless has the overall objective of safeguarding public health. The assessment of these products is science driven. Consequently, given the objectives and methodology, there is an option to strive for a common practice. Of course, it is not realistic to start thinking about worldwide identical legislation. Nevertheless, a stepwise improvement is realistic and may offer mid- and long-term perspectives to identify adequate practices and save resources. With respect to quality, there is a certain trend to strive for convergence of standards. This can be derived from the standards of Pharmacopoeias and from institutional harmonization of quality requirements, such as by the International Conference on Harmonization. Driven by the continuous development of guidelines and methodology in toxicology, there are similar requirements in preclinical investigations. The transfer of efficacy and therapeutic settings is the most challenging obstacle in the globalization of traditional therapeutic systems. Holistic therapeutic approaches cannot be reduced to medicinal products alone. Therefore, there must be a link to the qualification and education of healthcare professionals, and to the inclusion of accompanying therapeutic measurements.

If there is a road map to streamline different regulatory frameworks, it will include mutual understanding and knowledge about divergent requirements. Irrespective of divergent requirements, there is a common expectation to set parameters that ensure the quality, safety, and efficacy of herbal and traditional medicines. It is essential to provide adequate scientific data. The availability of scientific data will set the stage for better understanding and mutual acceptance of knowledge of herbal and traditional medicines.

6.2. Multinational networks

On a global scale, a harmonized regulatory approach applying a unique best practice and mutual acceptance is an extraordinary challenge. However, there are already regional regulatory networks between selected authorities, which have been established on different continents, such as Europe, Asia, and South America. The regulatory network within the EU based on a common legal framework may be the most advanced system with respect to multilateral acceptance. The ASEAN member countries have built an agreement on traditional medicines and health supplements. A global platform for communication among regulatory agencies is provided under the coordination of WHO by the International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines (IRCH) [5]. Its mission is to protect and promote public health and safety through improved regulation for herbal medicines. Regulatory authorities from countries with a strong interest in herbal and traditional medicines are members that actively support the IRCH (e.g., Brazil, China, Germany, India, Japan, and South Africa). Thus, in the regulatory field, suitable multinational and global networks have already been initiated. There is a need for dialog between regulation and the scientific community. A convergence of regulatory requirements will contribute to the work-sharing of regulatory agencies, and will increase the availability of adequately assessed herbal and traditional medicinal products.

6.3. New methodology

New methodology is another key element with respect to the globalization of herbal medicines and traditional medicines. Scientists will obtain better insight into the mode of action, new data on safety and efficacy will be generated, and complementary methods will be available to guarantee quality control from harvest to application, including the complete value chain. There are still

major gaps in the available data and knowledge about herbal medicines and traditional medicines. Major incentives to generate additional knowledge and to close these gaps are limited. Science should address questions such as: What is the appropriate bioavailability of multi-component mixtures, which spectrum of targets is addressed, and what is the real impact of synergism? “Omics” technologies, such as metabolomics, transcriptomics, and proteomics are on the cusp of offering new dimensions in research [14]. Future challenges will be to apply new technologies to herbal and traditional medicines, and to step into a new dimension of data handling and understanding of complex networks. The new methodology should improve the options for assessment of herbal medicines and traditional medicines. An early dialog between regulation and the scientific community may speed up this process.

7. Conclusions

In the EU, a harmonized legal framework has been established to assure citizens access to herbal and traditional medicinal products with appropriate quality, safety, and efficacy. A defined set of procedures is offered in order to allow pharmaceutical companies to obtain access to the market.

The set of EU herbal monographs on herbal substances and preparations derived thereof is defining a unique standard. It is an excellent model of multinational harmonization of scientific assessment among a large set of countries with different cultural and social backgrounds in the application of traditional medicines. The establishment of EU herbal monographs is a transparent and open process that takes into account input from the scientific community and interested parties. The quality requirements defined by the *European Pharmacopoeia* and the EU monographs of the HMPC provide a full set of standards for herbal and traditional medicinal products on the market.

Globalization is affecting the market within the EU. European herbal medicinal products have been exported worldwide, and vice versa: herbal and traditional medicines from other parts of the world have been brought to the EU. The regulatory framework in the EU has been demonstrated to be applicable to allow herbal and traditional medicines from TCM access to the EU market. Moreover, guidance documents have been provided by the HMPC and pilot projects on monographs on the safety and efficacy of Chinese herbal drugs. In the *European Pharmacopoeia*, the number of quality monographs on herbal drugs with an origin in TCM is continuously increasing.

The scientific community should increase current knowledge with research initiatives including new methodology and technology. Better knowledge about multi-target modes of action,

synergies and interactions, and availability in the human body will be a precondition for the future use of traditional and herbal medicinal products. Regulators should contribute to communication with the scientific community and industry. Stepwise convergence of regulatory requirements will improve the availability of herbal and traditional medicines to patients all over the world.

Compliance with ethics guidelines

Werner Knoess and Jacqueline Wiesner declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

References

- [1] Lewington A. Plants for people. London: Transworld Publishers Inc.; 2003.
- [2] Heinrich M. Ethnopharmazie und Ethnobotanik. Eine Einführung. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2001. German.
- [3] Doull J, Bruce MC. Origin and scope of toxicology. In: Klaassen CD, Amdur MO, Doull J, editors. Casaretti and Doull's toxicology—the basic science of poisons. New York: Macmillan Publishing Company; 1986. p. 3–32.
- [4] Gallo MA. History and scope of toxicology. In: Klaassen CD, editor. Casaretti and Doull's toxicology—the basic science of poisons. New York: McGraw Hill Education; 2013. p. 13–48.
- [5] World Health Organization. WHO traditional medicine strategy 2014–2023. Geneva: World Health Organization; 2013.
- [6] European Commission [Internet]. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (consolidated version: 16/11/2012, amended by Directive 2002/98/EC, Directive 2003/63/EC, Directive 2004/24/EC, Directive 2004/27/EC, and Directive 2008/29/EC). Brussel: European Union; c1995–2018 [cited 2018 Jul 5]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1_en#dir.
- [7] European Directorate for the Quality of Medicines and Human Health [Internet]. France: Council of Europe; c2018 [cited 2018 Jul 5]. Available from: <http://www.edqm.eu>.
- [8] European Directorate for the Quality of Medicines and Human Health. European Pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg: EDQM; 2017.
- [9] European Medicines Agency [Internet]. London: European Medicines Agency; c1995–2018 [cited 2018 Jul 5]. Available from: <http://www.ema.europa.eu>.
- [10] European Commission [Internet]. Notice to applicants—procedures for marketing authorisation—marketing authorisation. Brussel: European Union; c1995–2018 [cited 2018 Jul 5]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_en.pdf.
- [11] European Commission [Internet]. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Brussel: European Union; c1995–2018 [cited 2018 Jul 5]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2004_24/dir_2004_24_en.pdf.
- [12] Fan TP, Deal G, Koo HL, Rees D, Sun H, Chen S, et al. Future development of global regulations of Chinese herbal products. *J Ethnopharmacol* 2012;140(3):568–86.
- [13] Wiesner J, Knöss W. Future visions for traditional and herbal medicinal products—a global practice for evaluation and regulation? *J Ethnopharmacol* 2014;158(Part B):516–8.
- [14] Pelkonen O, Pasanen M, Lindon JC, Chan K, Zhao L, Deal G, et al. Omics and its potential impact on R&D and regulation of complex herbal products. *J Ethnopharmacol* 2012;140(3):587–93.

Phytotherapy in Brazil: recovering the concepts

Eliana Martino Bufaino

Martin Bauer, Finzelberg, Phytolab

Abstract: This article shows the evolution of the Brazilian legislation in recent years in the area of herbal products and discusses the concept of phytotherapy in Brazil, bringing information about how it works in Europe.

Article

Received 29 Jun 2012
Accepted 30 Nov 2012
Available online 14 Dec 2012

Keywords:
phytomedicines
legislations
herbal medicines

ISSN 0102-695X
DOI: 10.1590/S0102-695X2012005000146

In the last ten years, the Brazilian legislation for herbal medicines has evolved a lot in many aspects, which was a mandatory precondition to promote us to another level, a better level, getting closer to international guidelines. We can mention several rules that demonstrate clearly such progress, such as the amplification of registration forms (herbal medicines registration in Brazil has evolved a lot since Ordinance 22/1967 and RDC 14/2010 currently effective) (Anvisa, 2010), improved control of raw material and herbal medicines, creation of laws to standardize stability studies (RE 1/2005) (Anvisa, 2005), guidance to validate analytical and bioanalytical methods (RE899/2003) (Anvisa, 2003), guidance to perform herbal pre-clinical toxicity studies (RE 90/2004) (Anvisa, 2004) and standardized package inserts for herbal medicines (RDC 47/09) (Anvisa, 2009).

Currently, there are several initiatives on the way to continue this evolution process, so we are in a regulatory expansion phase for raw materials, creating specific rules for pharmaceutical herbal raw material, such as, Good Practice (CP 63/09) rules, the creation of Good Pharmaceutical Practice for medicinal plants and herbal drugs, creation of Farmácias Vivas (Living Pharmacies) (Ordinance 886/10) (Ministério da Saúde, 2010) and Good Practice for medicinal plant and herbal medicine processing in Farmácias Vivas (CP 85/10).

The initiatives are many, a government movement took place in order to stimulate the use of herbal medicines in the country and was approved by the *National Policy of Medicinal Plants and Herbal Medicines - PNPMF* (Decree 5.813/06) (Brasil, 2006), the approval of the program and

creation of the National Committee of Medicinal Plants and Herbal Medicines (Ordinance 2960/08) (Ministério da Saúde, 2008) and the approval of National Policy on Integrative and Complementary Practices at the SUS (Public Health System) (Ordinance 971/2006) (Ministério da Saúde, 2006).

In 2009 the Ordinance 2982 was published in which the rules have been approved to perform and finance the Pharmaceutical Care in Primary Care and brings out in Attachment II a list of eight herbal and homeopathic drugs and in 2010, the national medicinal plant list has been disclosed, a list of SUS interests (RENISUS list) (Ministério da Saúde, 2009).

The PNPMF approval, therefore, has motivated a series of other regulations and initiatives in a way to support the policy and create a technical base in order to guide and standardize the herbal medicines in Brazil.

In order to continue to mention examples that demonstrate this evolving process, we can comment on the mobilization of the Brazilian Pharmacopoeia in the sense to support the policy and so, several releases were performed during 2011 such as the publication of the National Herbal Form (RDC 60/11) (Anvisa, 2011), new monographs in the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition and the *Memento Brasileiro de Fitoterápicos (Memento of Brazilian Herbal Medicines)* which is in progress, among others.

Recently, the Ordinance MS No. 533 was also published in March 28th, 2012 which establishes the list of drugs and raw materials of the National List of Essential Medicines (RENAME) in the Sistema Único de Saúde (SUS) scope (Ministério da Saúde, 2012). This ordinance

presents in item 88.1, regarding herbal medicines, twelve plants species with indications and presentations established.

This cannot be undone and the herbal medicine will occupy a bigger space in the Brazilian market in the future and we need a regulatory and technical framework that allows its future development. Although the search for improvement is a continuous process, there is still need for further progress and, in some situations, when we take a look at the market, we realize that there is no consensus regarding the herbal concept. Many people see a herbal extract or a herbal medicine the same way they see a synthetic one and we know that there is a huge difference between these two categories of products.

When we talk about Brazilian regulations in the herbal segment, it is common to mention the legislation that regulates the herbal medicine registration in Brazil (current RDC 14/2010) is based on international rules, mainly, European rules, where the knowledge on medicinal plants and products arising from them are ancient. Regulatory bodies are always interested in taking advantage of the existing knowledge from other cultures and harmonizing the rules, whenever possible.

Although the concept is not always interpreted the same way and in the case with the Brazilian legislation some parts are very different. There are some examples that can be mentioned, however, it is possible to start with the situation described as follows. When the simplified registration (RDC 17; RE 89/2000) (Anvisa 2000a,b) was created, which has been characterized by an improvement process, it started to determine an analytical marker in the specification of the extract and the respective dose according to such marker. This helped the market a lot to improve the quality control, analytical methodologies, to standardize extracts (active herbal raw material) and, probably, it was the reason to a great revolution in the market at the time and it was a great step in improving quality. However, as the time passes by, we realize that part of the market started to see the extract by its marker and what used to be a quality control parameter, was regarded as the total quality of the extract.

Not that other parameters are being disregarded (such as chromatographic profile, ratio herbal drug: extract, species variability etc.), but herbal medicines and extracts are a complex matrix and when focusing mainly on the marker standard the risk is to lose the whole concept.

In order to improve the analysis of this matter, it is important to remember the marker concept that at first is about a "compound or compound class of chemicals present in the herbal raw material, preferably having a correlation with the therapeutic effect and that is used both as reference in the herbal raw material quality control and in the herbal medicine" - (RDC 14/2010). Therefore, the marker is a substance or substance group that can be related to the effect, so, they are not necessarily proven

to be responsible for the activity. Thus, they cannot be considered "active ingredients".

This way, a mistake can be made when determining the medicinal dose according to the marker in the simplified registration. When we talk about plants/herbal drugs there is not always a scientific proof about the active ingredient. This information exists for a few plants, as for example frângula (anthraquinones), belladona (alkaloids), horse chestnut (aescin), sene (sennoside), milk thistle (silymarin). There are plants in which a substance or a substance class is related to the activity, such as the hypericum (hypericin and pseudohypericin) case.

If we remind ourselves that the herbal drug and its derivatives are complex matrixes and with several substances interacting with each other in a synergic way, all of this makes sense again, *i.e.*, when we talk about herbs in most of the time the active ingredient is the total extract and not a substance or an isolated fraction.

It is possible that when getting anxious for better control of the materials, desiring more result accuracy and better answers in relation to efficacy and product safety, was created a distance to the herbal concept and approach to regard this as a synthetic substance, which can create big problems for the quality of herbal material.

Other examples can be shown that lead to this path. For instance, the creation of restricted ranges for analytical markers in specifications of plant extracts with the same severity used for synthetic products, which can represent a mistake in a situation that the active constituent is unknown.

It is necessary to balance the controls and parameters to be controlled and/or monitored, taking into account the matrix being worked on, *i.e.*, the herbal drug as a whole.

We can also mention, as a complicated matter to determine for the same extract two or three markers with a restricted range. The plant does not produce substances in the same relation and to create this kind of control makes the industry work even harder and, at the same time, favors the extract adulteration.

The same thing can be said about the focus on the analytical marker instead of the extract in the registration process and the extraction process. This is also a situation that favors the adulteration and disfavors the control of the process, because, most of the times, the quality of the extract, in this situation, is measured by the marker and not by the composition of the total extract. When it comes to active ingredient, this *modus operandi* makes sense, but when it comes to a marker and, normally, aiming only the analytical quality control, a severe mistake is made.

It is important to emphasize the relevance of the relation between herbal drug: native extract (the amount of native extract = the content of extractable matter) and chromatographic profile, both for quality of the extract as for the herbal product efficacy, and this does not disqualify

the importance of the quantitative analysis of the marker that represents an important step in quality control for herbal raw materials.

However, it is known that the less knowledge about the therapeutic action of the constituents in herbal drugs, the bigger is the need for using qualitative methods to evaluate the quality, such as, *fingerprint* whether by TLC or by HPLC.

Therefore, the first question to be asked is: Is the active constituent known or not? Since we do not know it in the majority of the cases, the whole extract will be regarded as the active ingredient.

One of the most important parameters to be observed in the extract is its composition (native extract content that represents the extract without excipients) and the DER native (Drug Extraction Ratio native), in addition to all items that compose the specification of the product such as extraction solvent and raw material quality, as well as the manufacture process, taking into account that it must be validated.

As the majority of the existing products in the market are approved by simplified registration and points score registration, therefore, the traditional use is based on plants or extracts mentioned in official literatures, when changing focus in some products to mainly analytical marker standards, it is possible to lose these references and the efficacy matter can be jeopardized. The simplified product registration and all other registration forms, always indicates daily dosage based on analytical marker content. This is usually not an adequate way and can provide wrong dosage of genuine extract. For both the "quantified and other" extracts categories, the active substance is the genuine extract and dosage should always be established in active substance.

Thus, all these matters were mentioned and one question can be asked: do you think the phytotherapy concept the way it is being worked in Brazil could not be aligned to the one practiced internationally? In order to complete this analysis, the following paragraphs will provide information about the phytotherapy concept in Europe and how the extracts are classified.

Concepts in Europe

DER native is the ratio between herbal drug and genuine extract (extract without excipients). Therefore, the DER native is the amount of material that can be extracted (dry residue - extractable matter) that is obtained with a proper extraction solvent and a validated extraction process. There is also in the European literature the DER concept (without the word "native") and in this case, it is about the ratio between the herbal drug (raw material) and the extract (finished product/ non native extract). However, the most developed amount is of DER native, because it is related to the plant proportion in relation to the genuine

extract.

Extract classification

In Europe, the extracts are classified in three forms, according to the European Pharmacopoeia 7.6 edition (EP, 2012) and Herbal Medicinal Products (Gaedke & Steinhoff, 2003):

Standardized extracts

Extracts in which compounds have known therapeutic activity (*active*). In this type, the amount of native extract (genuine) is variable. The native or genuine extract is the extract without excipients. The extract is adjusted within the range defined for the active. Adjustment is carried out with inert excipients or by blending of production batches with a higher or lower content of therapeutically active constituents, resulting in a variable amount of native herbal drug preparation (native extract). Ex. belladonna

Quantified extracts

Extract adjusted within a defined range of compounds, which relation with the activity is proved through clinical trials. Therefore, the compounds are generally accepted to contribute to the therapeutic activity. They are known as active markers. In this type, the amount of native extract (genuine) is constant. Adjustment can only be achieved by blending of batches of extracts with the same specification and on the basis of a constant amount of native herbal extract. Ex. *Ginkgo biloba*.

Other extracts

These extracts are mainly defined by their manufacturing process (state of the drug to be extracted, solvent, extraction conditions) as well as their specification. In this case the active substance is the native extract and the amount of native extract is constant. There is no adjustment for a constituent or group of constituents. In this type, the constituents with known therapeutic activity or active markers (which are related to the activity) are not known. There is indication of the analytical markers and in this case the contents are batch-specific, informative, or it is recommended to have a minimum content referred to. Ex. valerian.

Existing monographs in the European Pharmacopoeia - current edition is possible to confirm this classification not only in "Extracts" found in "General Monographs", but also in the titles of monographs.

The monographs whose extracts are classified as *Standardized* have this word in the title, the same occurs for the monographs whose extracts are classified

as *Quantified*, as in the case of titles where there is no mention of the classification, they belong to *Other*.

Thus, out of the 43 extracts with monographs in the European Pharmacopoeia Edition 7.6, it can be observed the existence of fifteen extracts classified as *Standardized* and four extracts classified as *Quantified*. The others would be considered as *Other*.

Within this classification and from my point of view, we can say that many of the plants and market extracts fit in the second and third classes (possibly the major part in the third class), since the active principle (recognized as responsible for the therapeutic activity) or active marker (activity related substances) is not always known.

As information, there is a guide (*Guideline on declaration of Herbal Substances and Herbal Preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products*) of European Medicines Agency (EMA, 2010), where rules are established for the labeling of these products according to the classification of the extract. And in case of Other Extracts class, it is not allowed to declare on the label the name and content of the marker (*analytical marker*).

Charter 1 summarizes the classification of the extracts into categories, which, particularly, I find it very interesting and easier to understand. From this classification, we might reflect on its application within the concept of herbal raw materials and herbal medicines in Brazil.

A standardization of an extract in Europe is related to the therapeutic activity of the relevant constituents. In most cases, in *Other extracts* and *Quantified Extracts*, the native extract (= extractable matter) is considered the active ingredient. Consequently, the composition of the extract (ratio of the native extract: excipients) is fixed, having the same proportion of native extract for each

batch (for example, extract 80% native extract). Only the *Standardized Extract* having constituents with proven therapeutic activity are adjusted for these constituents. As a result, the native extract : excipients ratio is variable.

In Brazil, not always the standardization of the extracts is related to the therapeutic activity of the relevant constituents. Standardization provides ranges for the markers regardless of their contribution to the therapeutic activity. As a result, the proportion of native extract (extract without excipients) is always variable.

It is important to emphasize that presenting a range for the active ingredient and dosage on the basis of this is not what is being questioned, because in this case (*Standardized Extract*) it is proven that sustenance is responsible for the effect. Within this, mandatorily the amount of native extract is variable (it is not possible to create a range for the amount of active ingredient with a constant quantity of native extract) and the active content will be constant within the range established as mentioned in the table above (adjusted with excipients or with a blending of batches of extracts).

In case of *Quantified extracts*, a range is allowed, though related to clinical trials (and therefore studies that confirm the relationship of that substance with the activity). As discussed before, in this scenario the amount of native extract is also constant. For achieving the batch to batch consistency within establish ranges for marker standard(s) is only permitted blending of batches, because only in this way keeps the composition of native extract constant.

For extracts classified as "Other" the amount of native extract in final extract composition is fixed and thus nor blending or adjustment with excipients is permitted. By this, marker standard is either batch specific or as normally established by a minimum content. If establishing range for "other" extracts, the amount of native extract (extractable matter) will be affected and hence the efficacy of the

Charter 1. Classification of extracts.

Assessment	Extract concept			Extract type
	Amount	Extract adjustment		
Pharmacological/therapeutic relevance	Marker	Native extract		
Constituents with known therapeutic activity	Constituents with known therapeutic activity Constant	Variable	1. inner carrier material 2. blending of batches	Standardised
Constituents which are generally accepted to contribute to the known therapeutic activity	Active marker Range ¹	Constant	Blending of batches	Quantified (pharmacol/clinically tested extract)
Constituents with known therapeutic activity or active markers of the herbal substance/preparation are not known	Analytical marker Variable (min content if appropriate)	Constant	None	Other

Source: Regulatory Department SaRA- Finzelberg GmbH & Co.Kg.

extract.

Thus, the question discussed in this article is the fact that in most cases, they talk about a marker and no active ingredient, therefore, the decisive question to be asked is: What is the type of extract (classification) *i.e.*, is the active ingredient known or not? And so, this classification would determine the features of this extract and how it can be worked into the final product.

These concepts related to classification of the extracts are still discussed in Europe and there are forums that take place periodically to discuss improvements and optimizations, however it is worth knowing and assessing their relevance to our reality.

In Europe, the DER native is also necessary to inform for calculating the daily dose of the extract. So this determination is not based on the substance alone, but also in the relationship between herbal drugs and genuine extract (native extract).

The purpose of this paper is to contribute with information about the concept of herbal medicine in Europe and perceptions of how we have worked in Brazil and then after assessing, try to get the best parts of the concept and adapted in our legislation.

The interest is in allowing our market to have herbal medicines containing extracts consistent with the literature data and, consequently, the expected effectiveness and safety.

Currently these concepts are already being discussed in Brazil and the objective here is to disseminate this information so that there is an understanding of how it works out in Europe and the possibility to redeem these concepts for improving to the way that these concepts are being handled today.

As a conclusion, it is important to remember that, even if the literatures and scientific papers are being used for the registration of herbal medicines, this is based on external knowledge and big part of this is derived from Europe. We also need to understand these concepts and external assess and consider whether these concepts are suitable for the Brazilian market; since they take into account different categories of extracts relating the chemical constituents and therapeutic activity and all are based on extract as active material.

Brazil have shown a big evolution over its production of scientific papers these recent years, but currently we still don't have enough information about Brazilian herbal drugs and extracts for product registration purposes. This scenario might certainly change in the future, however it takes a long time to build this up.

It is worth saying that my perception is that ANVISA and especially the groups that deal with the registration of herbal medicine are open to discussions and at the same time seeking to harmonize knowledge, which is very important.

Acknowledgment

The author thanks Ralf Spreemann, Hermann Kurth, Miriam Schnitzler, Bruno Wagner and Morten Sorensen for information concerning concepts and data about European Phytotherapy.

References

- Anvisa 2000a. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução - RDC nº 17, de 24 de fevereiro de 2000, Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos, http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2000/17_00rdc.htm.
- Anvisa 2000b. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução-RE nº 89, de 16 de março de 2004, Lista de Registro Simplificado de Fitoterápicos, http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RE_89_16_03_2004.pdf.
- Anvisa 2003. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução - RE nº 899, de 29 de maio de 2003, Guia Para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos Métodos Analíticos. http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm.
- Anvisa 2004. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução-RE nº 90, de 16 de março de 2004. Guia para a Realização de Estudos de Toxicidade Pré-Clinica de Fitoterápicos. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/re_90_guia_tox.pdf.
- Anvisa 2005. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução RE nº 1, de 29 de julho de 2005, Guia para Realização de Estudos de Estabilidade.
- Anvisa 2009. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução-RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bulas/rdc_47.pdf.
- Anvisa 2010. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução - RDC nº 14, de 31 de março de 2010, Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. <http://www.brasisus.com.br/legislacoes/rdc/103507-14.html>.
- Anvisa 2011. Resolução - RDC nº. 60, de 10 de novembro de 2011, Aprova o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, primeira edição e dá outras providências. http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/conteudo/Formulario_de_Fitoterapicos_da_Farmacopeia_Brasileira.pdf
- Brasil 2006. Presidência da República, Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006., Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. http://189.28.128.100/dab/docs/legislacao/decreto5813_22_06_06.pdf.
- EMA 2010. European Medicines Agency, EMA/HMPC/

- CHMP/CVMP/287539/2005 Rev.1, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003272.pdf.
- EP 2012. European Pharmacopeia Edition 7.6.
- Gaedke F, Stheinhoff B, Blasius H 2003. *Herbal Medicinal Products*, MedPharm: Stuttgart.
- Ministério da Saúde 2006. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS, http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnpic_atitude_ampliacao_acesso.pdf.
- Ministério da Saúde 2008. Portaria Interministerial nº 2.960, de 9 de dezembro de 2008, aprova o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/pri2960_09_12_2008.html.
- Ministério da Saúde 2009. Portaria nº 2982, de 26 de novembro de 2009, aprova as normas de execução e de financiamento da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica, <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RENISUS.pdf>.
- Ministério da Saúde 2010. Portaria Nº 886, de 20 de abril de 2010, Institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). http://189.28.128.100/dab/docs/legislacao/portaria886_20_04_2010.pdf.
- Ministério da Saúde 2012. Portaria nº 533, de 28 de março de 2012, Estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0533_28_03_2012.html.

***Correspondence**

Eliana Martino Bufaino
Martin Bauer Group, Finzelberg-Phytolab, Germany
Martin Bauer Com. Insumos Naturais, Imp. e Exp. Ltda.
(Business Unit in Brazil)
eliana@finzelberg.com.br

Ana Cecilia Bezerra Carvalho

De: Edmundo Machado Netto
Enviado em: segunda-feira, 7 de novembro de 2005 11:13
Para: Ana Cecilia Bezerra Carvalho
Assunto: Marcadores x Ativos

From the January 2001 Issue of *Nutrition Science News*

Backtalk

What's The Difference Between A Marker Compound And An Active Ingredient?

Standardized extracts are more than a single chemical component in an herb fixed to a certain level. True standardization encompasses the entire production process, from seed to shelf. The goal is to control, as much as possible, the complete chemical composition of each extract.

Today's American herbal marketplace is influenced by a strong trend toward the use of "standardized" botanical extracts. The purpose of standardization is commonly believed to serve as constant control of a "marker" compound, which is one of the constituents in the plant that is singled out for special attention during the manufacturing process. The burgeoning interest in standardized extracts is due to the perception that standardization somehow guarantees the extract potency.

However, the use of standardized extracts in the United States is often based on an inaccurate or incomplete understanding of what standardization actually means. In fact, standardization—when properly performed—entails much more than merely controlling the content of a particular marker compound. The presence of a marker compound at a reproducible level often has little to do with ensuring extract potency. In fact, the addition of purified compounds in order to achieve "standardization" actually defeats the purpose of standardization and may result in the creation of a misbranded or adulterated product.

In an effort to clarify the misperceptions concerning standardization and marker compounds, the American Herbal Products Association (AHPA)—a national trade association based in Silver Spring, Md., representing hundreds of growers, processors, manufacturers, and marketers of herbs and herbal products—has recently produced a white paper discussing the topic in detail. The following is adapted from the AHP white paper:

Standardization actually consists of the body of information and controls that serve to ensure batch-to-batch reproducibility of an extract; that is, standardization is comprised of adherence to a consistent recipe and to a wide variety of raw material and process controls. The goal is to control the complete chemical composition of the extract—although a considerable amount of variability will usually remain. The complex nature of standardization cannot be reduced to the mere quantity of one constituent or group of constituents. However, in cases where markers have powerful pharmacological effects such as with certain alkaloids, the content of that active ingredient has an elevated relevance in the standardization of the extract. In such cases, it may be justified to focus attention primarily on a single compound or group of compounds.

The holistic concept of standardization is based on the recognition that the physiological effect of any given compound or group of compounds can be heavily influenced by the matrix in which they occur. Some compounds in the plant may enhance or diminish the physiological effects of others. Other compounds, while having no direct physiological effect, may nevertheless influence the stability, solubility, and bioavailability of the physiologically relevant compounds. As a result, it is important to consider the entire spectrum of chemicals in the material and to implement standardization measures that will control the entire spectrum and not just one constituent.

The narrower concept of ensuring that each batch contains a particular marker constituent is more properly understood as adjustment—known in Europe as "normalization," not standardization. Adjusting to a minimum, maximum or target concentration of a constituent is appropriate only when the constituent is known to be an active ingredient. It should ideally be achieved through the mixing of extract lots rather than either by spiking (adding purified marker or active compounds) or dilution (adding fillers or other inert ingredients).

The above discussion makes it clear that standardization is a complex process. In order for it to play its intended role in enhancing batch-to-batch extract reproducibility, it must be thoroughly understood and carefully implemented. Above all, standardization must not be equated with control of marker content: reproducibility of marker content is merely the by-product, not the primary purpose, of proper standardization. In fact, an excessive focus on a particular marker may actually diminish product quality.

**GUIA POPULAR PUBLICADO JUNTAMENTE A FOLDER E
CAMPANHA PUBLICITÁRIA SOBRE FITOTERÁPICOS**

ORIENTAÇÕES SOBRE O USO DE FITOTERÁPICOS E PLANTAS MEDICINAIS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



copyright©2022. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. A reprodução parcial ou total deste documento por qualquer meio é totalmente livre, desde que citada adequadamente a fonte. A reprodução para qualquer finalidade comercial está proibida.

Diretor-Presidente

Antonio Barra Torres

Diretores

Meiruze Sousa Freitas

Cristiane Rose Jourdan Gomes

Rômison Rodrigues Mota

Alex Machado Campos

Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

Gustavo Mendes Lima Santos

Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos, Dinamizados e Gases Medicinais (GMESP)

João Paulo Silvério Perfeito

Elaboração

Ana Cecília Bezerra Carvalho

Flora de Aquino Cardoso

Ingrid Estefania Mancia Gutierrez

Revisão

Daniela Aparecida dos Reis Arquete

Diana de Souza Garcia Nunes

João Paulo Silvério Perfeito

Orientações sobre o uso de fitoterápicos e plantas medicinais

Esta Cartilha tem o objetivo de instruir a população quanto ao uso seguro de plantas medicinais e fitoterápicos.

Uma planta é considerada medicinal quando possui substâncias que, quando administradas ao ser humano, podem prevenir, curar ou tratar doenças. Quando se obtém um medicamento a partir de uma planta medicinal, este é chamado fitoterápico.

Plantas medicinais são utilizadas pela humanidade para o tratamento de doenças há milhares de anos, mas seu uso deve ser feito com responsabilidade e conhecimento, pois se forem utilizadas de modo errado, podem apresentar mais efeitos negativos do que positivos.

As plantas medicinais e os fitoterápicos são compostos por inúmeras substâncias com diferentes efeitos, que agem em conjunto para obtenção da ação terapêutica. Assim, é importante que sejam manipulados e/ou fabricados do modo mais apropriado para obtenção dos efeitos desejáveis e redução de possíveis efeitos tóxicos, que podem aparecer imediatamente, ou após longo tempo de uso do produto.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é uma agência reguladora criada para proteger a saúde da população brasileira. A Anvisa coordena o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, composto por diversos órgãos, dentre eles, a vigilância sanitária municipal e estadual que, em conjunto, atuam na regulação, fiscalização e monitoramento dos produtos que possam interferir na saúde das pessoas. Dentre os produtos que regula, estão os fitoterápicos, incluindo os estabelecimentos que os elaboram e comercializam. A Anvisa também tem importante papel na orientação da população quanto ao correto uso dos produtos e, com este intuito, publicou a presente Cartilha para auxiliar a utilização adequada de plantas medicinais e fitoterápicos.

Boa leitura!

SUMÁRIO

PLANTAS MEDICINAIS.....	6
O QUE SÃO FITOTERÁPICOS?.....	7
O QUE NÃO É FITOTERÁPICO?.....	9
TIPOS DE FITOTERÁPICOS DISPONÍVEIS NO BRASIL.....	10
FITOTERÁPICOS MANIPULADOS.....	10
FITOTERÁPICOS INDUSTRIALIZADOS.....	11
QUAL A DIFERENÇA ENTRE MEDICAMENTO FITOTERÁPICO (MF) E PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO (PTF)?.....	11
COMO VERIFICAR SE O FITOTERÁPICO INDUSTRIALIZADO ESTÁ REGULARIZADO?.....	13
PROPAGANDA ENGANOSA DE FITOTERÁPICOS.....	18
CHÁS DE PLANTAS.....	21
CUIDADOS NO USO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS.....	23
ORIENTAÇÕES PARA O USO CORRETO DE FITOTERÁPICOS INDUSTRIALIZADOS.....	26
GLOSSÁRIO.....	27
REFERÊNCIAS	29

O fitoterápico foi provavelmente a primeira forma de medicamento usado pelo homem, sendo o mais utilizado até metade do século passado, quando surgiram os medicamentos sintéticos, que são aqueles criados em laboratório. Porém, muitos medicamentos ainda são obtidos de fontes vegetais.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) tem o papel de regulamentar todos os medicamentos, inclusive os fitoterápicos. A Anvisa também acompanha a comercialização dos medicamentos, podendo retirá-los do mercado, caso seu uso apresente risco para o consumidor.

Os órgãos de vigilância sanitária municipais, estaduais, distrital e a Anvisa, que juntos compõem o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) são responsáveis por fiscalizar as farmácias e indústrias produtoras de medicamentos, com intuito de proteger e promover a saúde da população. A Anvisa também vem atuando na orientação sobre o uso correto de fitoterápicos, por meio da publicação de guias e orientações, como exemplo o Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira e o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (Figura 1).

O Memento Fitoterápico orienta os profissionais de saúde sobre como prescrever os fitoterápicos. O Formulário de Fitoterápicos registra informações sobre a forma correta de preparo, indicações e restrições de uso de diversas plantas medicinais a serem manipuladas em farmácias autorizadas pelo SNVS. Ambos os documentos estão disponíveis na página eletrônica da Anvisa,

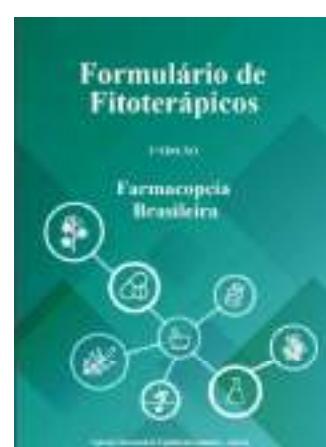


Figura 1 - Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (2016) e Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (2021).



PLANTAS MEDICINAIS

As plantas medicinais são aquelas capazes de aliviar ou curar enfermidades e têm tradição de uso pela população ou comunidade. Já os medicamentos são diferentes, por serem tecnicamente elaborados e constituídos de substâncias padronizadas e controladas, com segurança, eficácia e qualidade conhecidas.

Uma planta medicinal possui centenas ou milhares de diferentes substâncias que, se usadas corretamente, em conjunto, atuam no organismo para exercer uma função, seja na prevenção, tratamento ou cura de doenças (Figura 2).

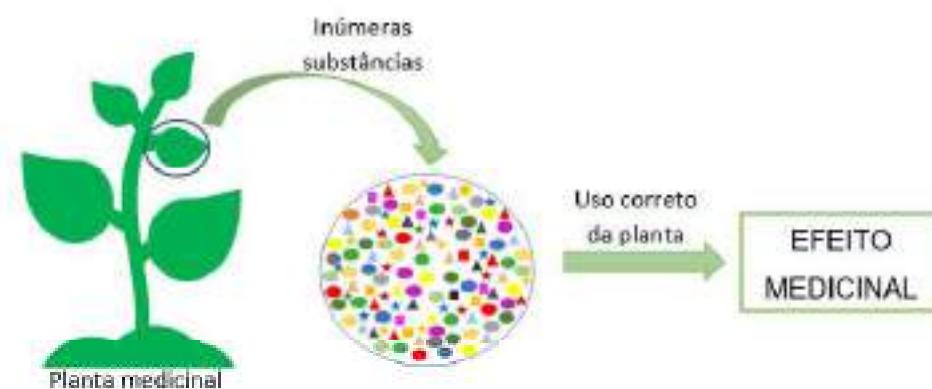


Figura 2 - Planta medicinal e suas substâncias responsáveis pelo efeito medicinal.

Para usar a planta, é preciso conhecê-la, saber onde pode ser colhida e como prepará-la!

Para a correta utilização de plantas medicinais, o primeiro passo é observar se a planta correta foi a escolhida. As plantas medicinais têm nomes populares, como são conhecidas regionalmente, os quais podem variar de um local para outro, mas também têm uma nomenclatura oficial, chamada de nome botânico, que é padronizado no mundo todo. O nome botânico é formado por dois nomes escritos em itálico; por exemplo, o nome científico do boldo é *Peumus boldus*. Assim, sempre que possível, deve-se conhecer o nome botânico da planta para ajudar na sua correta identificação, ou confirmar se o nome popular realmente se refere à planta que se pretende usar.



O QUE SÃO FITOTERÁPICOS?

Fitoterápicos são medicamentos feitos com plantas medicinais.

Sendo medicamentos, os fitoterápicos são comercializados ou distribuídos em formas farmacêuticas, tais como, cápsulas, comprimidos, pomadas ou xaropes, as quais são constituídas pela planta ou seus derivados e outras substâncias para compor a formulação farmacêutica, com diferentes funções, como por exemplo, melhora do seu sabor ou aparência.

Essas formas farmacêuticas dos fitoterápicos podem conter a planta seca (que é conhecida como **DROGA VEGETAL**) ou por produtos obtidos dela (conhecidos como **DERIVADOS VEGETAIS**) (Figura 3).

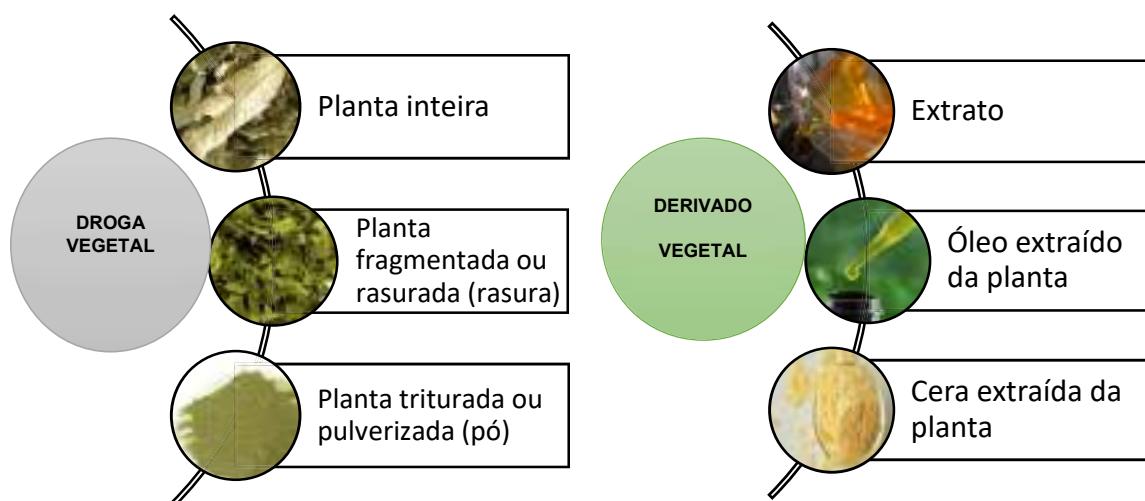


Figura 3 - Diferentes formas da droga vegetal e do derivado vegetal que compõem o fitoterápico.

O extrato se refere às substâncias extraídas da planta por meio de líquidos apropriados, como água e álcool, o qual pode ser seco ou ainda manter parte desses líquidos, como na tintura.

Os fitoterápicos podem ser simples, quando obtidos de uma única planta, ou compostos, no caso de se originarem de mais de uma planta.

UM FITOTERÁPICO NÃO PODE CONTER COMO ATIVOS:

Uma substância que foi isolada ou purificada da planta

Uma substância não natural, obtida por síntese em laboratório químico

Partes ou substâncias obtidas de animais (conhecidos como opoterápicos)

Vitaminas

Minerais

Proteínas

Aminoácidos

Na fabricação de todo medicamento são verificados vários requisitos de qualidade, além da segurança e eficácia, para que, ao ser utilizado, os seus efeitos desejados estejam preservados.

É importante que a planta seja a correta, na dose certa, e que não sejam encontrados no fitoterápico contaminantes, como areia, microrganismos, metais pesados, agrotóxicos e outros, provenientes do processo de coleta ou colheita, ou mesmo do processamento da planta medicinal.

É essencial que sejam tomadas as medidas necessárias para que esses contaminantes não estejam presentes no fitoterápico a ser utilizado!

O uso de qualquer fitoterápico deve ser orientado por profissionais que conheçam a fitoterapia e que tenham autorização para indicá-los. A autorização é dada pelo Conselho de cada profissão, por exemplo, o Conselho Federal de Medicina, ou de Farmácia, não sendo responsabilidade da Anvisa.

Alguns fitoterápicos indicados para doenças de alta gravidade ou que precisem de acompanhamento médico, só podem ser prescritos por esses profissionais. Estes medicamentos, quando industrializados, possuem em sua rotulagem uma faixa vermelha com a indicação de que só podem ser prescritos por um médico. Há ainda outros fitoterápicos que são isentos de prescrição, os quais podem ser indicados por outros profissionais, como os farmacêuticos ou nutricionistas, por exemplo.



O QUE NÃO É FITOTERÁPICO?

Os produtos listados a seguir não são considerados fitoterápicos:



As definições de cada um desses produtos estão contidas no Glossário presente no final desta Cartilha.

Muitas pessoas confundem fitoterapia com outras formas de tratamento. Por exemplo, a homeopatia e a aromaterapia são Práticas Integrativas e Complementares (PICs) comumente confundidas com a fitoterapia.

As definições das PICs podem ser consultadas no Glossário.

FITOTERAPIA é a utilização de plantas medicinais para manutenção e obtenção da saúde.



TIPOS DE FITOTERÁPICOS DISPONÍVEIS NO BRASIL

No Brasil existem fitoterápicos manipulados e industrializados.



FITOTERÁPICOS MANIPULADOS

Fitoterápicos manipulados são aqueles preparados em farmácias de manipulação autorizadas pelo pela vigilância sanitária, as quais foram avaliadas para verificação quanto ao cumprimento das boas práticas de manipulação, que são um conjunto de medidas que visam a assegurar a qualidade dos medicamentos manipulados.

Na farmácia de manipulação, o medicamento pode ser preparado de forma personalizada de acordo com a prescrição. Fitoterápicos manipulados não possuem bula, devendo ser usados de acordo com a prescrição e as informações disponíveis na embalagem, tais como prazo de validade ou orientações de conservação.

Fitoterápicos manipulados também podem ser preparados a partir das formulações presentes no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, neste caso, são conhecidos como fitoterápicos oficiais.

Além disso, existe um tipo de farmácia específica para manipulação de fitoterápicos, denominadas Farmácias Vivas. As Farmácias Vivas são estabelecimentos públicos de saúde onde se cultiva, coleta, processa, armazena, manipula e dispensa plantas medicinais e fitoterápicos. Na página eletrônica do Ministério da Saúde é possível verificar se há em determinado município serviço de atendimento em fitoterapia e a disponibilização de fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS).



FITOTERÁPICOS INDUSTRIALIZADOS

Fitoterápicos industrializados são aqueles produzidos por indústrias farmacêuticas, as quais foram previamente avaliadas de modo a comprovar que os produzem conforme as boas práticas de fabricação de medicamentos, que são um conjunto de medidas estabelecidas para garantir a qualidade do medicamento industrializado.

Os fitoterápicos industrializados devem ser regularizados na Anvisa antes de serem comercializados. Após a autorização, podem ser vendidos ou distribuídos em farmácias e drogarias.

O processo de regularização de fitoterápicos depende do interesse comercial das empresas para sua produção. A Anvisa não pode interferir em qual planta medicinal terá ou não a regularização solicitada. A planta conhecida como moringa (*Moringa oleifera* Lam.), por exemplo, tem amplo uso popular, porém, nunca houve pedido para a sua regularização no Brasil como fitoterápico.

Fitoterápicos industrializados se dividem em duas categorias: Medicamento Fitoterápico (MF) e Produto Tradicional Fitoterápico (PTF), diferindo apenas na forma como foi comprovada sua segurança e eficácia à Anvisa, tendo todos cumprido os mesmos requisitos de qualidade.

Todo fitoterápico industrializado tem informações padronizadas na embalagem e bula ou folheto informativo, as quais devem ser seguidas para correta utilização do produto.



QUAL A DIFERENÇA ENTRE MEDICAMENTO FITOTERÁPICO (MF) E PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO (PTF)?

A diferença entre MF e PTF pode ser facilmente percebida em sua embalagem, pois toda embalagem de fitoterápico deve apresentar, em destaque, a categoria à qual o produto pertence.

Os produtos chamados de fitoterápicos englobam tanto os medicamentos fitoterápicos como os produtos tradicionais fitoterápicos!

Enquanto os MF são autorizados da mesma forma que qualquer outro medicamento, por meio da apresentação de estudos que demonstrem sua segurança e os efeitos esperados em seres humanos (conhecidos como ensaios clínicos) e em animais (conhecidos como ensaios não clínicos), os PTF são autorizados após a apresentação de dados que demonstram que são utilizados por um longo tempo pela população (no mínimo 30 anos) e que, durante todo esse tempo, se mostraram seguros e efetivos para a indicação pretendida.

Os Produtos Tradicionais Fitoterápicos:



- ✓ só podem ser indicados para tratar doenças consideradas não graves ou que não necessitem de acompanhamento médico;
- ✓ não podem ser de uso oftalmológico ou injetável;
- ✓ não podem conter substâncias tóxicas em sua composição.

Os MF possuem bulas dentro de sua embalagem, em que são dadas todas as informações corretas para o uso do medicamento, como indicação, modo de uso, contraindicações, possíveis reações adversas e efeitos colaterais, além do modo de conservação.

Já os PTF vêm acompanhados de folheto informativo, que é um modelo de bula simplificada, onde também são disponibilizadas todas as informações necessárias para o correto uso do produto.

Há a possibilidade de um fitoterápico não ter bula ou folheto informativo, mas, neste caso, todas as informações importantes sobre o seu uso devem estar disponíveis em sua embalagem.

Outra diferença entre MF e PTF é que, como os PTF só podem ser usados para doenças de baixa gravidade, a Anvisa permitiu uma forma mais rápida de sua regularização, denominada notificação.

Na forma comum de regularização de medicamentos, as empresas solicitam o registro do produto apresentando todos os dados necessários para avaliação da Anvisa. Já na notificação, todas as informações já estão previamente padronizadas, de modo que o produto não precisa ser avaliado antes da liberação para o comércio e, por isso, a liberação ocorre de forma mais rápida.

Seja no registro ou na notificação, é obrigatório que todos os requisitos de qualidade, segurança e eficácia sejam seguidos!



COMO VERIFICAR SE O FITOTERÁPICO INDUSTRIALIZADO ESTÁ REGULARIZADO?

Todo fitoterápico **registrado** tem um número de registro em sua embalagem, o qual sempre comece com o algarismo 1, que identifica os medicamentos registrados na Anvisa, e contém 13 dígitos.

Portanto, o número de registro do fitoterápico na Anvisa deve ser:

Reg. MS: 1.XXXX.XXXX-XXXX

Se for observado na embalagem de algum produto um número de registro que comece com os algarismos 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, o produto pode ter registro na Anvisa, mas em outras classes (por exemplo, cosméticos ou alimentos) e, dessa forma, não será medicamento, logo não poderá ter indicações terapêuticas, de acordo com a legislação brasileira.

Medicamentos **notificados** não terão em sua embalagem um número de registro, mas sim uma frase que indica que este foi notificado, de acordo com o seguinte modelo:

“PRODUTO NOTIFICADO NA ANVISA nos termos da RDC nº xx/xxxx”

*Os símbolos xx/xxxx devem ser substituídos nas embalagens dos produtos pela Resolução da Anvisa vigente sobre a notificação de fitoterápicos que, atualmente, é a RDC nº 26/2014.



FITOTERÁPICO REGISTRADO



FITOTERÁPICO NOTIFICADO



Mesmo um produto que tenha as informações no formato correto em sua embalagem, pode ter sido falsificado e não estar regularizado. Assim, é importante verificar na página eletrônica da Anvisa a regularidade dos produtos (Figura 4), no seguinte endereço: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/consulta-a-registro-de-medicamentos>.

The screenshot shows the 'Consultas' (Consults) section of the Anvisa website. The search form has several fields: 'Número do CNPJ do Detentor do Registro' (CNPJ number of the holder of the registration), 'Nome do Produto' (Product name), 'Princípio Ativo' (Active principle), 'Número do Registro' (Registration number), 'Classe Terapêutica' (Therapeutic class), 'Período de Publicação do Registro' (Publication period of the registration), 'Medicamento de Referência' (Reference medicine), 'Restrição de prescrição' (Prescription restriction), 'Tarja' (Label), 'MerceDrugs?' (MerceDrugs?), 'Situação do Registro' (Registration status), and 'Aprovação e Fornecimento?' (Approval and supply?). Buttons for 'Consultar' (Consult) and 'Limpar' (Clear) are at the bottom.

Figura 4 - Página eletrônica da Anvisa para consulta do registro de medicamentos.

Nesta página, pode-se consultar os produtos registrados na Anvisa, utilizando-se um ou mais dos seguintes critérios de pesquisa:

- Nome do produto;
- Número do registro (apenas os 9 primeiros dígitos);
- Princípio ativo (no caso de fitoterápicos, é necessário buscar pelo nome botânico da planta, o qual estará impresso na embalagem do produto); e
- Número do CNPJ da empresa responsável.

Todas essas informações devem ser encontradas na embalagem do medicamento.

Se o medicamento consultado tiver registro, este será encontrado na consulta, independente do critério de busca selecionado e apresentado no formato ilustrado a seguir (Figura 5):

The screenshot shows a search result for a registered product. The top navigation bar includes links for 'Home', 'Sobre', 'Notícias', 'Portaria', 'Processo e Informações', 'Estatísticas', 'Consultas', and 'Ajuda'. Below this, a blue header bar says 'Consultas' and 'ANVISA - AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA'. The main content area has a title 'Resumo da Consulta de Produtos' and a table with columns: 'Nome Comercial', 'Princípio ativo', 'Registro', 'Prazo', 'Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ', 'Situação', and 'Vencimento'. The 'Situação' column for the listed product is redacted with black bars. At the bottom right of the table are buttons for 'Imprimir para PDF' and 'Exportar para Excel'.

Figura 5 - Página eletrônica da Anvisa com resultado de busca de registro de fitoterápicos.

Só estão regulares os medicamentos com a situação de registro *Ativo*.

Todo registro ou notificação de medicamentos tem um prazo, ao fim do qual deve ser solicitada a renovação. Se a empresa não solicitou a renovação, a situação na página eletrônica da Anvisa estará descrita como caduca e o registro não será válido.

Se o produto não for encontrado nessa busca, o fitoterápico não possui registro, entretanto existe a possibilidade de ser notificado, conforme descrição a seguir.

A regularidade da notificação de um PTF também pode ser verificada na página eletrônica da Anvisa (Figura 6), no mesmo endereço do registro.

The screenshot shows the 'Medicamentos de Notificação Simplificada' (Simplified Notification Medicines) section of the Anvisa website. At the top, there are logos for the Ministry of Health and Anvisa, followed by the title 'Medicamentos de Notificação Simplificada'. Below this is a search form titled 'Critérios para Consulta' (Search Criteria). The form includes fields for 'Consultar por:' (Search by: Medicamento or Empresa), 'Categoria' (Category), 'Linha Produção' (Production Line), 'Medicamento:' (Medicine), 'Empresa:' (Company), and 'Procurar por:' (Search for: Ativas or Canceladas). A 'Consultar' (Search) button is located at the bottom right of the form. The footer of the page contains the text 'Agência Nacional de Vigilância Sanitária - SIA Trecho 5, Área Especial 57 - Brasília (DF) CEP 73.205-050 - Tel: (61) 448-1000 - Deque Saúde: 0 800 61 1997' and 'www.anvisa.gov.br'.

Figura 6 - Página eletrônica da Anvisa para pesquisa de fitoterápicos notificados.

Neste caso, a busca pode ser realizada por medicamento (quando se deseja saber se a notificação de um produto está válida) ou por empresa (quando se deseja pesquisar a validade de todos os medicamentos notificados pela empresa). Para fitoterápicos, a busca deve ser feita pelo nome botânico da planta.

Para realizar a busca, deve-se:

- 1) Escolher se a busca será por medicamento ou por empresa;
- 2) Selecionar a categoria que se deseja consultar, clicando na seta ao lado do campo categoria e escolhendo “Produtos Tradicionais Fitoterápicos”;
- 3) Selecionar a linha de produção do medicamento, clicando na seta ao lado do campo Linha de Produção e escolhendo entre: líquido, sólido e semissólido;
- 4) Se a busca for por medicamento, clicar na seta ao lado do campo Medicamento e escolher o medicamento de interesse na lista: todos os medicamentos com notificação válida para aquele ativo serão listados;

- 5) Se a busca for por empresa, clicar no ícone  e informar os dados da busca: todas as notificações daquela empresa serão listadas.

Ao encontrar um produto com indicação terapêutica ou medicinal sendo vendido como fitoterápico sem registro ou notificação na Anvisa, você deve comunicar a vigilância sanitária do seu município ou estado, ou a Anvisa, por meio do canal existente na página principal do Portal da Anvisa. Diversas ações são feitas para que não permaneçam no mercado produtos irregulares, podendo ser consultado na página eletrônica da Anvisa os produtos irregulares: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento>.



PROPAGANDA ENGANOSA DE FITOTERÁPICOS

Muitos fitoterápicos irregulares (sem registro ou notificação na Anvisa) podem ser identificados sem nem mesmo ser necessária a consulta na página eletrônica. Para tanto, basta seguir as seguintes dicas:

- produtos que tenham o formato do número de registro diferente de:

Reg. MS: 1.XXXX.XXXX-XXXX

- ou produto notificado que não contenha a frase:

“PRODUTO NOTIFICADO NA ANVISA nos termos da RDC nº xx/xxxx”

*Os símbolos xx/xxxx devem ser substituídos nas embalagens dos produtos pela Resolução da Anvisa vigente sobre a notificação de fitoterápicos que, atualmente, é a RDC nº 26/2014.

- produtos contendo muitas plantas medicinais como substâncias ativas (a fabricação e o controle de fitoterápicos são complexos, assim, não há atualmente produtos regularizados contendo grande quantidade de plantas medicinais);
- produtos indicados para muitas doenças diferentes ou que indiquem agir em várias partes diferentes do corpo (como é necessária a comprovação para todas as indicações, normalmente

não há dados confirmatórios para muitas indicações diferentes para o mesmo produto);

- produtos que não contenham o nome botânico, ou do farmacêutico responsável na embalagem;
- produtos que não contenham nome, endereço e telefone do serviço de atendimento da empresa responsável;
- produtos com embalagens com muitas cores ou imagens, pois apenas é permitido em medicamentos o uso de imagens que sejam referentes à parte específica da planta medicinal utilizada ou de figuras anatômicas que tenham como função orientar o profissional de saúde ou o paciente sobre a correta utilização do produto;
- uso de palavras ou expressões que não são comuns ou são proibidas em medicamentos, como os exemplos a seguir:

“Medicamento Natural”
“Produto Natural”
“Suplemento Nutricional”
“Medicamento isento de registro”
“Naturex” “Legítimo” “100% Natural” “100% Correto”
“100% Original” “100% Saudável”
“Produto da Farmacopeia Brasileira”
“Curativo e não paliativo”
“Contém a força da natureza”
“O uso é certeza de boa saúde”
“Não é medicamento, é um chá”
“Ação forte”
“Composição concentrada”

Complemento de marca com os termos: “MAX, HIPER, SUPER, FORTE”

Os termos citados podem dar a ideia equivocada de que o fitoterápico é isento de riscos ou que possui efeitos ou qualidade superior a outro medicamento de igual composição, sendo por isso evitados em medicamentos.

DESCONFIE DE PRODUTOS QUE PROMETEM CURA MILAGROSA!

Se encontrar um produto com indicações para cura ou tratamento de doenças e com uma ou mais frases que não são permitidas, provavelmente o produto está irregular. Lembre-se que produtos irregulares não foram avaliados quanto a sua segurança, eficácia e qualidade, sendo importante, antes de utilizá-lo, confirmar sua regularidade na página eletrônica da Anvisa.

Há uma preocupação adicional com produtos irregulares por eles poderem conter em sua composição grandes quantidades de substâncias não informadas no rótulo, de origem sintética, não natural, tais como anti-inflamatórios ou inibidores de apetite, ou ainda substâncias sintéticas associadas a plantas medicinais.

Produtos naturais são uma importante ferramenta para o processo de cura humana. Estima-se que aproximadamente 40% dos medicamentos atualmente disponíveis foram desenvolvidos direta ou indiretamente a partir de fontes naturais. A fitoterapia é usada pela humanidade há anos para tratamento de diversas doenças, e, quando utilizada da forma correta, pode auxiliar de forma segura, eficaz e com qualidade. Assim, é fundamental que o uso de fitoterápicos aconteça da forma correta, e isso começa com a garantia de se estar utilizando um produto regularizado, ou seja, autorizado pela Anvisa.



CHÁS DE PLANTAS

Nem todo chá de planta é medicamento ou medicinal!

Os chás de plantas podem estar regularizados de diferentes formas no Brasil, como alimentos ou como fitoterápicos. Apenas os chás regularizados como fitoterápicos podem ter alegações de uso medicinal. A Figura 7 mostra diferentes formas possíveis de comércio de chás de plantas no Brasil, as quais são detalhadas em seguida.



Figura 7 - Enquadramento da planta medicinal e dos chás na categoria de alimentos e de fitoterápicos no Brasil.

As plantas medicinais devem ser comercializadas secas, embaladas, identificadas pelo nome botânico em farmácias e ervanarias e, como não são regulamentadas como medicamentos, não podem ter alegações terapêuticas ou medicinais, e também não podem ter bulas ou folheto informativo contendo informações de uso, pois estas informações são permitidas apenas aos medicamentos.

A venda dos chás alimentícios ocorre em supermercados, na forma de sachês, com doses individualizadas da planta seca, ou a granel, para que o próprio consumidor prepare a bebida, ou ainda podem ser disponibilizados como bebida pronta para o consumo.

Por fim, há o chá medicinal, que tem obrigatoriedade de regularização como medicamento, e pode ser vendido em farmácias e drogarias. Esses chás

podem ser preparados por infusão, que é um método normalmente utilizado para partes moles da planta, como folhas ou flores. Na infusão, deve-se aquecer a água e adicioná-la à planta, deixando em contato por um determinado tempo. Também existe o processo conhecido como decocção, normalmente utilizado para partes mais duras da planta, como sementes ou caule. Neste processo, a parte da planta é fervida junto com a água. Ainda, pode ser usada também a maceração, para plantas que possuam substâncias que se degradam com o calor. Neste caso, a parte da planta indicada é colocada em contato com a água à temperatura ambiente. O tempo de contato pode variar de acordo com cada planta e com a forma e o tamanho em que esta se encontra dividida (pó grosso, pó fino, pedaços, entre outros). As diferentes formas de preparo dos chás medicinais estão ilustradas na Figura 8.

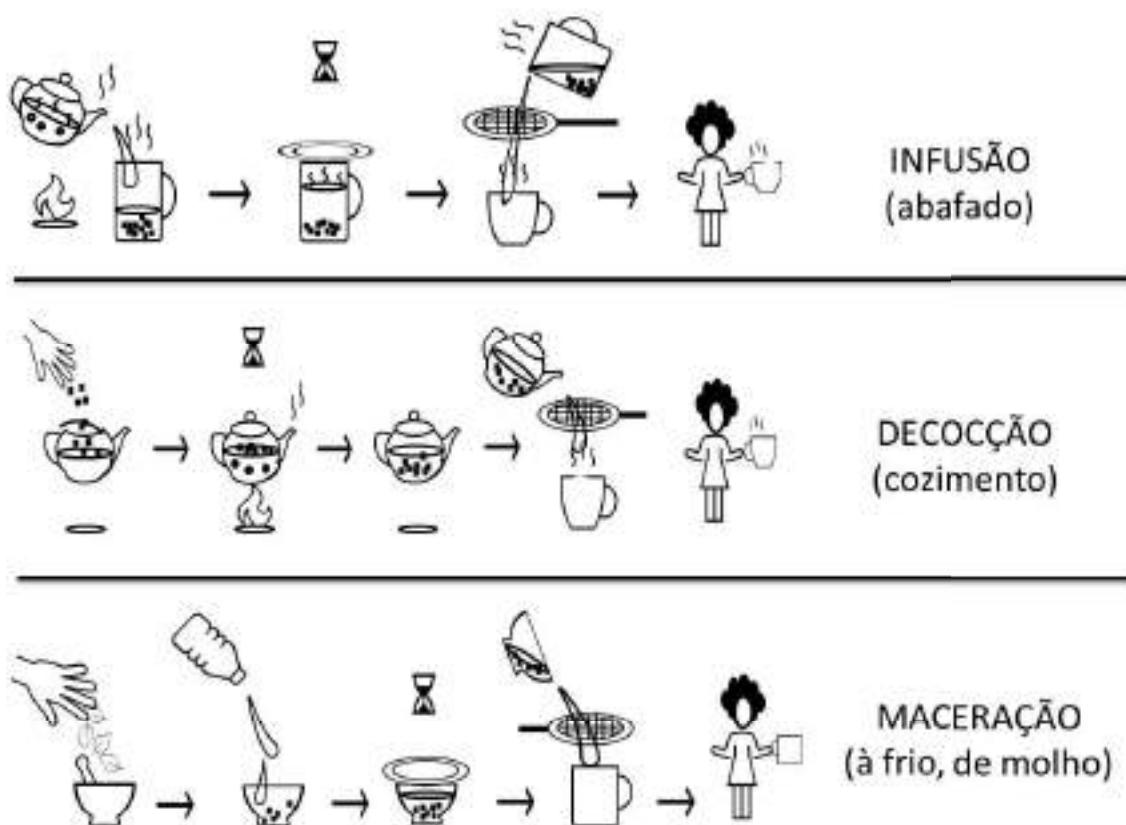


Figura 8 - Formas diferentes de preparação de chás medicinais.



CUIDADOS NO USO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS

Como qualquer medicamento, o mal uso de fitoterápicos pode ocasionar problemas à saúde, como: alterações na pressão arterial; problemas no sistema nervoso, fígado e rins, que podem levar a internações hospitalares e até mesmo à morte, se a planta for usada de modo incorreto.

Existe a crença popular de que “um produto natural, se bem não fizer, mal não vai fazer”, mas essa afirmação não é verdadeira, e é ainda mais preocupante para fitoterápicos irregulares, por poderem estar contaminados com microrganismos, substâncias tóxicas ou mesmo com medicamentos sintéticos.

A planta é um ser vivo e por isso pode sofrer influências da natureza onde cresceu, o que é determinante na presença de contaminantes e na produção de suas substâncias ativas. O mesmo pode ocorrer durante as etapas de limpeza, secagem, armazenamento e produção do fitoterápico (Figura 9).



Figura 9 - Fatores que podem interferir na composição química e na presença de contaminantes da planta medicinal e do fitoterápico.

Os fitoterápicos regularizados são uma garantia de produtos com qualidade, segurança e eficácia, uma vez que estes comprovadamente foram produzidos conforme as melhores práticas de fabricação e utilizando as substâncias adequadas. Porém, se você preferir preparar o seu próprio fitoterápico, algumas precauções devem ser tomadas:

- Certifique-se de que a planta medicinal utilizada seja a correta. Plantas diferentes podem ser identificadas com o mesmo nome popular, o que pode levar a intoxicações e/ou ausência do efeito terapêutico;
- É preciso conhecer a parte correta da planta a ser utilizada (folhas, flores, frutos, sementes, partes que crescem embaixo da terra, cascas), pois diferentes partes podem ter substâncias distintas e apresentar outros efeitos terapêuticos e tóxicos, mesmo sendo da mesma planta;
- Use apenas plantas provenientes de terrenos limpos (longe de esgoto a céu aberto, fossas ou de beira de estradas), que tenham sido regadas com água potável, sem utilização de agrotóxicos e armazenadas em ambientes limpos, arejados e livres de pragas, como insetos e roedores;
- Deve-se conhecer a forma correta de preparação. Alguns fitoterápicos devem ser preparados, por exemplo, usando água quente, enquanto outros não podem, devendo ser usada água em temperatura ambiente. O alho, por exemplo, contém substâncias que degradam com o calor, não podendo ser usada água quente na sua preparação para evitar a perda de suas propriedades terapêuticas;
- Deve-se conhecer a dose correta, os horários de utilização e por quanto tempo a planta pode ser utilizada, considerando que o uso contínuo da mesma planta medicinal pode causar efeitos danosos ao organismo;
- Busque informações com os profissionais de saúde;
- Informe ao profissional de saúde qualquer reação desagradável que acontecer enquanto estiver usando plantas medicinais e fitoterápicos;
- Observe cuidados especiais com gestantes, mulheres amamentando, crianças e idosos; e

- Informe ao seu médico se está utilizando plantas medicinais e fitoterápicos, principalmente antes de cirurgias.



É importante lembrar que os constituintes das plantas medicinais e dos fitoterápicos podem interagir com alimentos, medicamentos ou mesmo com exames laboratoriais. Assim, essas informações devem ser buscadas antes de utilizar o produto.

Fontes de informação segura de plantas medicinais e fitoterápicos podem ser encontrados nas publicações da Anvisa:

Documento	Endereço eletrônico
Bulas e folhetos padrão	https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/bulas-e-rotulos/fitoterapicos
Formulário de Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (FFFB)	https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formulario-fitoterapico
Memento Fitoterápico	https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/memento-fitoterapico

ORIENTAÇÕES PARA O USO CORRETO DE FITOTERÁPICOS INDUSTRIALIZADOS

- Adquira fitoterápicos apenas em farmácias e drogarias autorizadas pelo órgão de vigilância sanitária local;
- Siga as orientações da bula, folheto e rotulagem;
- Siga corretamente os cuidados de armazenamento;
- Observe a data de validade (nunca tome medicamentos vencidos); e
- Tenha cuidado ao associar medicamentos, o que pode alterar os efeitos e a toxicidade.

Deve-se sempre usar fitoterápicos regularizados, com registro ou notificados na Anvisa, ou manipulados em farmácias, prescritos por profissionais habilitados para indicá-los e preparados para lidar com possíveis eventos adversos provindos do seu uso.

Usados da forma correta, os fitoterápicos podem auxiliar em várias condições de saúde e favorecer a qualidade de vida da população!



GLOSSÁRIO

- AROMATERAPIA - prática que utiliza as propriedades dos óleos essenciais.
- CHÁ ALIMENTÍCIO - bebida obtida de plantas com o propósito alimentício.
- COSMÉTICOS - produtos para uso externo, destinados à proteção ou ao embelezamento das diferentes partes do corpo, tais como pós faciais, talcos, cremes de beleza e outros.
- ESSÊNCIAS AROMATIZANTES DE AMBIENTE - são formulações com aromas sintéticos ou naturais unicamente utilizadas para dar cheiro aos ambientes.
- ESSÊNCIA FLORAL - preparado geralmente elaborado a partir de flores, plantas ou arbustos ao qual se adiciona misturas alcoólicas.
- FITOFÁRMACOS - substâncias purificadas ou isoladas a partir de plantas.
- MEDICAMENTO DINAMIZADO - medicamento preparado a partir de insumos ativos dinamizados ou de tintura-mãe, com finalidade preventiva, paliativa ou curativa, a ser administrado conforme a terapêutica homeopática, homotoxicológica e antroposófica.
- HOMEOPATIA - sistema médico que envolve tratamentos com base em sintomas específicos de cada indivíduo e utiliza substâncias altamente diluídas.
- PRODUTOS DA MEDICINA TRADICIONAL CHINESA (MTC): compreendem formulações tradicionais obtidas de plantas, animais, minerais e fungos, de acordo com as técnicas da MTC, os quais estão regulados em categoria diferente de medicamentos no Brasil, não podendo alegar propriedades medicinais ou terapêuticas.
- PRODUTOS PARA SAÚDE - são equipamentos, aparelhos, materiais, artigos ou sistemas de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinados à prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utilizam meio farmacológico, imunológico ou

metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, podendo, entretanto, ser auxiliados em suas funções por tais meios.

- PRÓPOLIS - substância resinosa obtida pelas abelhas por meio da colheita de resinas das plantas, e alteradas pela ação das enzimas contidas em sua saliva.
- SUPLEMENTO ALIMENTAR - produto para uso oral, apresentado em formas farmacêuticas, destinado a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis, não sendo considerado um medicamento.



REFERÊNCIAS

BRASIL. Lei nº 5991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5991.htm>. Acesso em: 18 jun. 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3171284/%284%29RDC_26_2014_COMP.pdf/c83eaf06-cde5-4fa5-9e70-9d19369233f2>. Acesso em: 18 jun. 2020.

BRASIL. Instrução Normativa nº 04, de 18 de junho de 2014. Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico. Disponível em: <<https://www.ufpb.br/nephf/contents/documentos/resolucoes/fitoterapia/guia-de-orientacao-para-registro-de-medicamento-fitoterapico/view>>. Acesso em: 15 mar. 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Memento de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/memento-fitoterapico/memento-fitoterapico.pdf/view>>. Acesso em: 15 mar. 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formulario-fitoterapico>>. Acesso em: 15 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Glossário temático: práticas integrativas e complementares em saúde / Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/glossario_tematico_praticas_integrativas_complementares.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2022.



FITOTERÁPICOS



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

877 / 888

1. O que são fitoterápicos?



São medicamentos obtidos a partir de plantas medicinais. Fitoterápicos podem ser produzidos por indústrias farmacêuticas ou podem ser manipulados em farmácias, ambos estabelecimentos devem atender a normas da Anvisa e são inspecionados pela vigilância sanitária.

Todo fitoterápico industrializado deve ser autorizado pela Anvisa antes de sua comercialização, de modo que seja avaliada, sua qualidade, efeitos terapêuticos, composição padronizada e segurança de uso para a população.

Os fitoterápicos manipulados são prescritos por profissionais de saúde habilitados, os quais prescrevem os produtos de forma individualizada conforme a necessidade do usuário.

Deve-se sempre usar fitoterápicos regularizados, com registro ou notificação na Anvisa, ou manipulados em farmácias, prescritos por profissionais habilitados para indicá-los e preparados para lidar com possíveis eventos adversos provindos do seu uso.

No Sistema Público de Saúde há Farmácias Vivas, que são farmácias de manipulação exclusivas para fitoterápicos. Procure se existe uma em seu município.



2. Qual a diferença entre planta medicinal e medicamento fitoterápico?



As plantas medicinais são aquelas capazes de aliviar sintomas ou tratar enfermidades e têm tradição de uso como remédio em uma população ou comunidade. Para usá-las, é preciso conhecer a planta e saber onde colher e como prepará-la, pois, da mesma forma que os medicamentos, o seu uso pode fazer mal à saúde se não ocorrer da forma correta.

Já os medicamentos fitoterápicos são aqueles obtidos a partir de plantas medicinais. Todos os fitoterápicos industrializados devem ser autorizados pela Anvisa antes de serem comercializados, a fim de garantir que a população tenha acesso a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade comprovada. Com esse procedimento, minimiza-se a exposição a produtos passíveis de contaminação e padroniza-se a quantidade e a forma que deve ser usada, proporcionando uma maior segurança de uso.

3. Os fitoterápicos podem fazer mal à saúde?



Como qualquer medicamento, o mau uso de fitoterápicos pode ocasionar problemas à saúde, como por exemplo: alterações na pressão arterial, problemas no sistema nervoso central, fígado e rins, que podem levar a internações hospitalares e até mesmo à morte, dependendo da forma de uso.



PENSAR QUE “O QUE É NATURAL NÃO FAZ MAL” É ERRADO!

Portanto, procure sempre orientação de profissional de saúde e as corretas informações sobre o produto.

4. Quais as precauções em relação aos fitoterápicos?

Os cuidados são os mesmos destinados aos outros medicamentos:

- **Buscar informações com profissionais de saúde;**
- **Informar ao seu médico se está utilizando plantas medicinais ou fitoterápicos, principalmente antes de cirurgias;**
- **Informar ao seu médico qualquer reação desagradável que aconteça enquanto estiver usando plantas medicinais ou fitoterápicos;**
- **Observar cuidados especiais com gestantes, mulheres amamentando, crianças e idosos;**
- **Seguir as orientações contidas na bula e embalagem;**
- **Observar a data de validade (Nunca tomar medicamentos vencidos);**
- **Seguir corretamente os cuidados de armazenamento;**
- **Desconfiar de produtos que prometem curas milagrosas;**
- **Adquirir fitoterápicos apenas em farmácias e drogarias autorizadas pela Vigilância Sanitária;**
- **Ter cuidado ao associar medicamentos, o que pode promover a diminuição dos efeitos ou provocar reações indesejadas.**



Exemplos: o uso de medicamentos a base de Hipérico (*Hypericum perforatum*) junto a anticoncepcionais pode diminuir sua atividade favorecendo a ocorrência de gravidez indesejada. O uso de Ginkgo (*Ginkgo biloba*) junto a varfarina, ou ácido acetilsalicílico, pode aumentar o efeito anticoagulante destes medicamentos, podendo causar hemorragias.

Na dúvida sobre a utilização de fitoterápicos, procure um profissional de saúde para orientação.



5. Qual o papel da Anvisa com relação aos fitoterápicos?



A Anvisa tem o papel de regulamentar todos os medicamentos, incluindo os fitoterápicos. Para os fitoterápicos industrializados, a Anvisa controla a liberação para consumo, fiscaliza as indústrias produtoras e acompanha a comercialização dos medicamentos, podendo retirá-los do mercado caso seu uso apresente risco, com o intuito de proteger e promover a saúde da população.

SOMENTE SÃO REGISTRADOS NA ANVISA OS MEDICAMENTOS INDUSTRIALIZADOS.

Os fitoterápicos manipulados são elaborados em farmácias de manipulação autorizadas, as quais foram inspecionadas para verificação quanto ao cumprimento das boas práticas de manipulação de medicamentos.

6. Como saber se um fitoterápico é registrado na Anvisa/Ministério da Saúde?

Há fitoterápicos registrados, que passam pelo procedimento completo de avaliação da Anvisa, e os fitoterápicos notificados, os quais, por serem de menor risco, passam por uma avaliação simplificada.

Os fitoterápicos registrados trazem o número de registro na embalagem. Veja como é fácil identificar: na embalagem do fitoterápico deve constar a sigla MS, seguida de um número contendo 13 dígitos, iniciado sempre pelo número 1. Esse código está, geralmente, em uma das laterais da embalagem, próximo ao nome da empresa fabricante e do nome do farmacêutico responsável.

Já os fitoterápicos notificados não terão em sua embalagem o número de registro, mas sim uma frase que indica que este foi notificado, de acordo com o seguinte modelo: "PRODUTO NOTIFICADO NA ANVISA nos termos da RDC nº 26/2014"

Há ainda a possibilidade de se buscar pelo fitoterápico registrado ou notificado no sítio eletrônico da Anvisa, consultando o link:

[https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/consulta-a-registro-de-medicamentos.](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/consulta-a-registro-de-medicamentos)



FITOTERÁPICO REGISTRADO



FITOTERÁPICO NOTIFICADO

Ao encontrar um produto sendo vendido como fitoterápico que não tenha registro ou notificação na Anvisa, você deve comunicar a Vigilância Sanitária de sua cidade ou estado, ou denunciar à Anvisa, por meio do canal existente na página principal do Portal da Anvisa na Internet.

Diversas ações são conduzidas para que não permaneçam no mercado produtos irregulares, podendo ser consultados no Portal da Anvisa alguns produtos irregulares já identificados.

**Informações adicionais podem ser obtidas consultando o link:
<http://www.gov.br/anvisa>**



Realização

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)
Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED)
Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos, Dinamizados e Gases Medicinais (GMESP)



Campanha para as redes sociais da Anvisa.

Foram disponibilizados neste trabalho, além do folder e da cartilha sobre fitoterápicos, quatorze vídeos, os quais foram divulgados durante as duas semanas de campanha, como vídeos curtos, de visual atrativo, focando em respostas a perguntas chaves para o correto uso de plantas medicinais e fitoterápicos, como detalhado a seguir:

Post 1: O que são fitoterápicos?

Fitoterápicos são medicamentos obtidos a partir de plantas medicinais. Eles podem ser manipulados em farmácias ou produzidos por indústrias farmacêuticas. As duas formas devem atender à legislação sanitária.



Post 2: Qual a diferença entre plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos?



Plantas medicinais são capazes de aliviar sintomas ou tratar enfermidades. Elas têm tradição de uso como remédio em uma comunidade. Fitoterápicos são produtos tecnicamente elaborados a partir de plantas medicinais.

Post 3: Fitoterápicos podem fazer mal à saúde?

Sim! Como qualquer medicamento utilizado incorretamente, os fitoterápicos podem causar problemas à saúde, levando a internações hospitalares e até mesmo à morte. Na dúvida, não procure o vizinho ou um amigo que diz ter usado o produto, busque orientação com um profissional de saúde.



Post 4: Por que os fitoterápicos devem ser autorizados pela Anvisa?



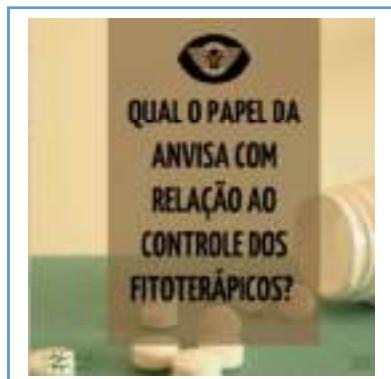
Os fitoterápicos industrializados devem ser autorizados pela Anvisa para garantir que a população tenha acesso a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade.

Post 5: O que é um produto tradicional fitoterápico?

Os fitoterápicos industrializados são divididos em duas categorias: medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos. Os medicamentos fitoterápicos são autorizados com base em estudos padronizados realizados em seres humanos. Já os produtos tradicionais fitoterápicos são autorizados com base na comprovação de seu uso tradicional seguro e efetivo em seres humanos. Na embalagem do fitoterápico, você pode observar em letras maiúsculas qual a categoria do produto.



Post 6: Qual o papel da Anvisa com relação ao controle dos fitoterápicos?



A Anvisa é quem libera para consumo os fitoterápicos industrializados, além de fiscalizar as indústrias produtoras e acompanhar a comercialização desses medicamentos, podendo retirá-los do mercado caso seu uso apresente risco à saúde.

Post 7: Como são controlados os fitoterápicos manipulados?

Os fitoterápicos manipulados são elaborados em farmácias de manipulação autorizadas, que passaram por inspeções realizadas pela Vigilância Sanitária para verificação quanto ao cumprimento das Boas Práticas de Manipulação de medicamentos. Eles devem seguir controles estabelecidos na legislação sanitária.



Post 8: O que é uma Farmácia Viva?

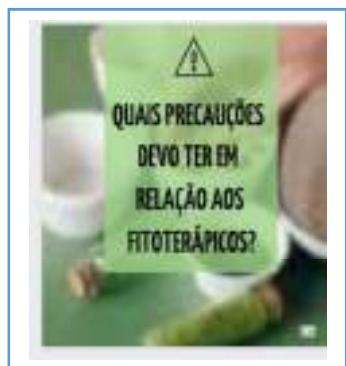


É uma farmácia de manipulação pública onde se cultiva, coleta, processa, armazena, manipula e dispensa plantas medicinais e fitoterápicos. Procure se existe uma em seu município.

Post 9: Quais precauções devo ter em relação aos fitoterápicos?

Os cuidados com relação aos fitoterápicos devem ser os mesmos destinados a outros medicamentos. Ou seja:

- 1- Informe seu médico se está utilizando plantas medicinais ou fitoterápicos, principalmente antes de cirurgias.
- 2- Observe as orientações da bula e da embalagem e os cuidados especiais com gestantes, mulheres amamentando, crianças e idosos.
- 3- Confira a data de validade e nunca tome medicamentos vencidos.
- 4- Siga os cuidados de armazenamento.
- 5- Adquira fitoterápicos apenas em farmácias autorizadas pela Vigilância Sanitária.



- 6- Tenha cuidado ao associar medicamentos. Algumas associações podem diminuir o efeito esperado ou provocar reações indesejadas.
- 7- Não use medicamentos por conta própria. Consulte sempre um profissional de saúde.
- 8- Desconfie de produtos que prometam resultados milagrosos.

Post 10: Não caia nessa!

Você já deve ter ouvido por aí ou talvez até dito a alguém:

“O que é natural não faz mal”

ISSO NÃO É VERDADE! Pensando assim, muita gente Brasil afora tem sérias complicações de saúde que levam à morte.

Desconfie de produtos que prometem curas milagrosas!

Mesmo sendo natural, pode fazer muito mal.



Post 11: Como saber se um fitoterápico industrializado está regularizado junto à Anvisa?

Os fitoterápicos registrados devem apresentar na embalagem a sigla MS seguida de um número com 13 dígitos, iniciado sempre pelo número 1. Os fitoterápicos notificados, de menor risco, devem apresentar na embalagem uma frase que indica que ele foi notificado, por exemplo: “Produto notificado na Anvisa nos termos da RDC nº 26/2014”.

Além disso, independentemente de serem registrados ou notificados, devem informar a sua composição, o nome, o CNPJ, o endereço e o telefone da empresa responsável, assim como o nome e o número de registro do farmacêutico responsável.



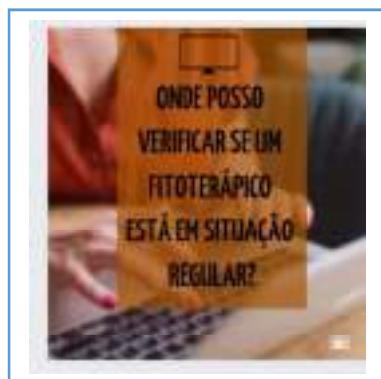
Post 12: Por que alguns fitoterápicos industrializados não têm número de registro?



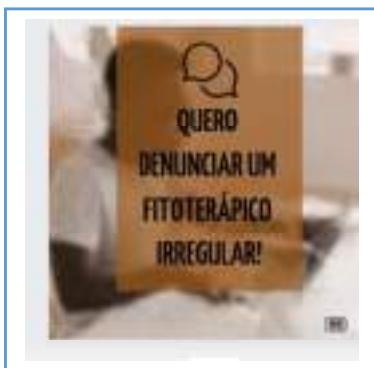
Alguns fitoterápicos, por serem de menor risco, passam por uma avaliação simplificada. Esses são os chamados fitoterápicos notificados. Eles não apresentam na embalagem o número de registro e, sim, uma frase de acordo com o seguinte modelo: “PRODUTO NOTIFICADO NA ANVISA nos termos da RDC nº 26/2014”.

Post 13: Onde posso verificar se um fitoterápico está em situação regular?

Acesse <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/consulta-a-registro-de-medicamentos>. Nesse endereço, você pode verificar se o fitoterápico está devidamente registrado ou notificado, conforme legislação sanitária.



Post 14: Quero denunciar um fitoterápico irregular!



Encontrou um produto fitoterápico sem registro ou notificação na Anvisa? Comunique a Vigilância Sanitária de sua cidade ou estado. Se preferir, pode fazer a denúncia diretamente à Anvisa (<https://falabr.cgu.gov.br/>).