

# Consolidado de respostas aos questionamentos recebidos pela COFID em 2014

Coordenação de Fitoterápicos, Dinamizados e Notificados (COFID)

Gerência Geral de Medicamentos (GGMED)

Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos (SUMED)

Brasília, 23 de janeiro de 2015

Copyright © 2014. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.  
É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

**Diretor-Presidente substituto**

Jaime Cesar de Moura Oliveira

**Diretores**

Renato Alencar Porto

Ivo Bucaresky

José Carlos Magalhães Moutinho

**Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos (SUMED)**

Meiruze Sousa Freitas

**Gerência Geral de Medicamentos**

Ricardo Ferreira Borges

**Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados**

Ana Cecília Bezerra Carvalho

**Equipe técnica**

Ana Cecília Bezerra Carvalho

Camila Miranda Moura

Evelin Elfriede Balbino

Fernanda Horne da Cruz

Kélia Xavier Resende Vasconcelos

Lisana Reginini Sirtori

Milena Cassolatti de Barros

Stephanie Ramos Franca

Túlio Nader Lana

A Coordenação de medicamentos fitoterápicos e dinamizados (COFID) apresenta neste documento as principais respostas dadas, no ano de 2014, por meio do Serviço de Atendimento ao Cliente da Anvisa, como também aos questionamentos recebidos das associações do setor regulado de fitoterápicos, no intuito de dirimir dúvidas como também de harmonizar entendimentos sobre a regulação de medicamentos fitoterápicos e dinamizados (homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos).

Algumas respostas dadas anteriormente precisaram ser modificadas para se ajustarem ao cenário regulatório atual ou mudanças ocorridas durante o ano, mas a pergunta foi mantida por ser considerada de interesse geral. As perguntas presentes neste compilado foram transcritas da mesma forma como foram recebidas pela COFID, podendo conter algumas mudanças para melhor compreensão de seu conteúdo ou para não divulgar características de determinados produtos.

No período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2014, a COFID respondeu a um total de 1293 questionamentos, apenas por meio do Serviço de Atendimento da Anvisa, sobre os mais diversos assuntos relacionados a sua área de atuação. Além disso, a área teve diversas reuniões com empresas e associações do setor regulado, como também participou de eventos científicos nacionais e internacionais relacionados à regulação de seus produtos. Este documento traz um compilado das principais respostas dadas neste período.

A COFID esclarece, conforme determinado na IN 04/14, que sempre que for citado neste documento o termo “fitoterápico”, estará se referindo tanto a medicamentos fitoterápicos, quanto a produtos tradicionais fitoterápicos.

As respostas refletem o cenário regulatório atual e as informações recebidas no questionamento, não podendo ser aplicadas a situações diferentes da prevista no questionamento.

## SUMÁRIO

Medicamento fitoterápico clone .....	5
Bulas.....	5
Cancelamento.....	9
Controle da qualidade de fitoterápicos.....	10
Denominação Comum Brasileira – DCB.....	24
Dúvidas de usuários.....	25
Orientações sobre produtos específicos.....	31
Enquadramento .....	42
Segurança e eficácia .....	70
Estudos de estabilidade .....	73
Medicamentos dinamizados.....	75
Formulários de petição.....	75
Lote piloto.....	76
Notificação .....	76
Processo produtivo .....	77
Pós-registro.....	78
Outros.....	88

## MEDICAMENTO FITOTERÁPICO CLONE

1. Gostaria de saber se é possível a mesma empresa ter um medicamento fitoterápico matriz e um medicamento fitoterápico clone do mesmo, diferindo apenas na rotulagem, nome de medicamento e aos dizeres legais em bula.

**Resposta COFID:** Não é possível que uma mesma empresa tenha um medicamento fitoterápico matriz e seu clone. O nome do medicamento constitui um dos elementos identificadores do produto, de forma que medicamentos idênticos, com mesmas fórmulas, apresentação, indicação terapêutica e mesmo fabricante, não podem possuir registros com nomes diferentes, sob pena de induzir o consumidor a erro, ao crer que adquire medicamento diferenciado que, na verdade, não o é, em nítida ofensa ao fundamento legal do nome comercial, segundo o qual a designação do produto distingue-o dos demais, ainda que sejam da mesma espécie, qualidade ou natureza e do mesmo fabricante. Portanto, verifica-se que não se admite a simultânea titularidade de registro de medicamentos a uma mesma empresa com a adoção de nomes diferentes para produtos farmacêuticos idênticos. Resposta baseada nos dispositivos legais: Lei nº 6.360/1976, Lei nº 9.279/96, Notas Técnicas COMED nº 32/2004; 45/2011 e RDC 59/2014.

## BULAS

1. O que a Anvisa irá considerar, como indicação a ser seguida, quando a indicação presente na Lista Simplificada de Registro (IN 02 de 2014) não for exatamente a mesma que aquela presente na Bula Padrão publicada no sítio eletrônico da Anvisa. Temos esta situação para o fitoterápico *Senna alexandrina*. Neste caso, qual deverá ser a indicação considerada correta pela Anvisa?

**Resposta COFID:** Toda a normatização relacionada a fitoterápicos passou por recente modificação, com a publicação da RDC nº 26/2014, da RDC nº 38/2014, da IN 02/2014 e da IN 04/2014, o que culminou na necessidade de atualizar as bulas padrão. Devido às diversas atividades a serem realizadas, as bulas padrão só puderam ser atualizadas e publicadas posteriormente às normas anteriormente citadas, estando hoje todas disponibilizadas no site da Anvisa, na área referente a medicamentos – Bulas e

rótulos de medicamentos – Bulas – Bulas padrão de medicamentos fitoterápicos, podendo ser acessadas também por meio do link:

[http://portal.Anvisa.gov.br/wps/portal/Anvisa/Anvisa/home/medicamentos/!ut/p/c5/rY\\_LkqJAEEW\\_xQ9oKwu6imJZ8kYoHjI2sCEQDUEGdXzw-voxYtZjb\\_qeZWbkyYty9OJc9s2xfDSXc\\_kbpSinhWZx-1PxAlCuNHAstIiJAriBijL5QCp\\_F5jRdnbmd4xOMnp9U4HvO4Oum2Mw-From-QabH-0w-wkf7r8mSejOBEzFWzMyuGHdU-EvXq6MFvCfcPj2k\\_zNBgTSv\\_mb-xnKIWJrScxeWxgsV1mBYyS2GYApEyyh5Ae7vnfhH3W5KG923XKoujUsKaWqrDJQKBAVU\\_S1zaZRPzq1YcRFvXIK4a6UnoWzNqAP9aOJDYm7T3Yj6rh-KIK05CLvITCPbtGeD0JREIGxA6P8AMTkVn\\_iq6YKznKqBQ0ptfGPh4sM5zRljTuSeyzSvGNxpeFWq6zQz7n8TGvm1bvYpXri1J2dUs\\_pzSKTaBuurum0C7O9-9Hpg35L18YCCfvSHdC16z0aM\\_xCPvLF4i\\_TU\\_fT/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/Anvisa+portal/Anvisa/inicio/medicamentos/publicacao+medicamentos/bulas+padrao+de+medicamentos+fitoterapicos](http://portal.Anvisa.gov.br/wps/portal/Anvisa/Anvisa/home/medicamentos/!ut/p/c5/rY_LkqJAEEW_xQ9oKwu6imJZ8kYoHjI2sCEQDUEGdXzw-voxYtZjb_qeZWbkyYty9OJc9s2xfDSXc_kbpSinhWZx-1PxAlCuNHAstIiJAriBijL5QCp_F5jRdnbmd4xOMnp9U4HvO4Oum2Mw-From-QabH-0w-wkf7r8mSejOBEzFWzMyuGHdU-EvXq6MFvCfcPj2k_zNBgTSv_mb-xnKIWJrScxeWxgsV1mBYyS2GYApEyyh5Ae7vnfhH3W5KG923XKoujUsKaWqrDJQKBAVU_S1zaZRPzq1YcRFvXIK4a6UnoWzNqAP9aOJDYm7T3Yj6rh-KIK05CLvITCPbtGeD0JREIGxA6P8AMTkVn_iq6YKznKqBQ0ptfGPh4sM5zRljTuSeyzSvGNxpeFWq6zQz7n8TGvm1bvYpXri1J2dUs_pzSKTaBuurum0C7O9-9Hpg35L18YCCfvSHdC16z0aM_xCPvLF4i_TU_fT/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/Anvisa+portal/Anvisa/inicio/medicamentos/publicacao+medicamentos/bulas+padrao+de+medicamentos+fitoterapicos)

Essas bulas e folhetos padrão estão adequados ao disposto na IN 02/2014, permitindo, portanto, que não existam divergências entre as informações constantes nesses documentos.

Será publicado em breve, pela CBREM (Coordenação de Bula e Rotulagem), um guia sobre o peticionamento de bulas e folhetos informativos de fitoterápicos, orientando sobre como deve ser feito todo o procedimento em relação a bulas e folhetos informativos de fitoterápicos.

Quanto à adequação das bulas e folhetos dos produtos atualmente registrados, a COFID orienta que deverá ocorrer apenas no momento da renovação dos produtos. A empresa apresentará as propostas de bula ou folheto na petição de renovação, sem ser necessário o peticionamento de outros assuntos nesse momento. Após análise da COFID e deferimento dos textos apresentados é que será solicitado o peticionamento do assunto relacionado à mudança aprovada.

Desde a publicação da reestruturação da Anvisa em 2014, os assuntos de bula e rotulagem de medicamentos estão sob a responsabilidade da CBREM, ficando sob análise da COFID apenas as petições de alterações de bula e folheto informativo. Esse fluxo ainda não está completamente implementado, mas será concluído em breve. A COFID atuará nas petições referentes a esse assunto apenas na primeira renovação de registro dos fitoterápicos após a publicação da RDC 26/2014, já que será o momento de adequação dos fitoterápicos conforme a nova norma.

A COFID publicou, juntamente à CBREM, no site da Anvisa, a orientação sobre a data de atualização das bulas padrão, conforme disponível no link: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/medicamentos/!ut/p/c5/rY\\_LkqJAEEW\\_xQ9oKwu6imJZ8kYoHjI2sCEQDUEGdXzw-voxYtZjb\\_qeZWbkyYty9OJc9s2xfDSXc\\_kbpSinhWZx-1PxAlCuNHAstIiJAriBijL5QCp\\_F5jRdnbmd4xOMnp9U4HvO4Oum2Mw-From-QabH-0w-](http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/medicamentos/!ut/p/c5/rY_LkqJAEEW_xQ9oKwu6imJZ8kYoHjI2sCEQDUEGdXzw-voxYtZjb_qeZWbkyYty9OJc9s2xfDSXc_kbpSinhWZx-1PxAlCuNHAstIiJAriBijL5QCp_F5jRdnbmd4xOMnp9U4HvO4Oum2Mw-From-QabH-0w-)

[wkf7r8mSejOBEzFWzMyuGHdU-EvXq6MFvCfcPj2k\\_zNBgTSv\\_mb-xnKIWJrScxeWxgsV1mBYyS2GYApEyyh5Ae7vnfhH3W5KG923XKouUsKaWqrDJQKBAVU\\_S1zaZRPzq1YcRFvXlK4a6UnoWzNqAP9aOJDYm7T3Yj6rh-KIK05CLvITCPbtGeD0JREIGxA6P8AMTkVn\\_iq6YKznKqBQ0ptfGPh4sM5zRljTuSeyzSyGNxpeFWq6zQz7n8TGvm1bvYpXri1J2dUs\\_pzSKTaBuurum0C7O9-9Hpg35L18YCCfvSHdC16z0aM\\_xCPvLF4i\\_TU\\_ft/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/inicio/medicamentos/publicacao+medicamentos/orientacao+quanto+a+data+de+aprovacao+atualizacao+da+bula+padrao](http://wkf7r8mSejOBEzFWzMyuGHdU-EvXq6MFvCfcPj2k_zNBgTSv_mb-xnKIWJrScxeWxgsV1mBYyS2GYApEyyh5Ae7vnfhH3W5KG923XKouUsKaWqrDJQKBAVU_S1zaZRPzq1YcRFvXlK4a6UnoWzNqAP9aOJDYm7T3Yj6rh-KIK05CLvITCPbtGeD0JREIGxA6P8AMTkVn_iq6YKznKqBQ0ptfGPh4sM5zRljTuSeyzSyGNxpeFWq6zQz7n8TGvm1bvYpXri1J2dUs_pzSKTaBuurum0C7O9-9Hpg35L18YCCfvSHdC16z0aM_xCPvLF4i_TU_ft/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/inicio/medicamentos/publicacao+medicamentos/orientacao+quanto+a+data+de+aprovacao+atualizacao+da+bula+padrao)

## **Orientação quanto à data de aprovação/atualização da bula padrão**

A RDC 47/09 solicita que seja informada a data de aprovação da Bula Padrão com a qual a bula foi harmonizada e/ou atualizada, assim, nesses casos, a COFID e a CBREM informam que devem ser inseridas as seguintes datas:

Para as bulas padrão de fitoterápicos: 24/09/2014

Para os folhetos padrão de fitoterápicos: 09/10/2014

Bulas que foram anuídas e que não seguem Bula Padrão devem informar como data de aprovação pela Anvisa a data de protocolo da petição de alteração de texto de bula na Anvisa.

2. Gostaríamos de esclarecimentos à respeito da bula padrão do medicamento fitoterápico XXX, pois ao realizar a adequação da nossa bula, nos deparamos com a faixa de restrição de uso, que em 2009 e 2010 constava como "USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS", e que a partir de 2011 passou a constar como "USO ADULTO ACIMA DE 12 ANOS". As embalagens de todos os produtos que constam no mercado possuem a faixa de restrição de uso como "USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS", por isso gostaríamos de esclarecimentos se devemos manter USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS ou se devemos adequar conforme bula disponibilizada USO ADULTO ACIMA DE 12 ANOS.

**Resposta COFID:** Para harmonizar o assunto, foi elaborado o seguinte texto:

Tendo como embasamento legal a lei nº 8.069 de 1990, que dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. Em seu artigo 2º: "Art. 2º Considera-se criança, para os efeitos desta Lei, a pessoa até doze anos de idade incompletos, e adolescente aquela entre doze e dezoito anos de idade. " (Brasil, 1990). Considerando o inciso VIII do artigo 5º da RDC 71/2009: "VIII - a restrição de uso por faixa etária, na face principal, incluindo a frase, em caixa alta, "USO ADULTO", "USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE \_\_", "USO PEDIÁTRICO ACIMA DE \_\_", indicando a idade mínima, em meses ou anos, para qual foi aprovada no registro o uso do medicamento, ou "USO ADULTO e PEDIÁTRICO", no caso de medicamentos sem restrição de uso por idade, conforme aprovado no registro;" (Brasil, 2009). Assim sendo, adulto é a pessoa com 18 anos ou mais. Nesse caso, a embalagem primária, secundária e a bula do medicamento encontram-se em desacordo ao especificar: "uso adulto acima de 12 anos", pois não existem adultos de 12, 13, 14, 15, 16 e 17 anos; sendo estes considerados adolescentes pela Lei 8.069/90 e como pacientes pediátricos, uma vez que a Pediatria é uma especialidade médica dedicada à assistência de crianças e adolescentes. Ante o exposto, padronizamos as informações a serem inseridas em embalagens, bulas e folhetos informativos como:

Onde se lê: "USO ADULTO ACIMA DE 12 ANOS", deverá ser reescrito como: "USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS".

---

**3.** A empresa informa que está adequando a bula do produto XX à RDC 47 e no item que se refere a "COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO" nos surgiu uma dúvida. Na bula padrão publicada pela ANVISA a informação se encontra da seguinte forma: USO ORAL/USO INTERNO. Ingerir XXX (inserir o nome da forma farmacêutica), 2 vezes ao dia, obedecendo o intervalo de 12 horas entre as doses. (A dose diária deve estar entre 50-120 mg de isoflavonas).

A dúvida da empresa é se devemos escrever igual ao que está na bula padrão, ou seja, ingerir 2x ao dia, de 12/12h, ou podemos trabalhar com dose diária inicial de 1 x

ao dia e 2x ao dia a critério médico, sempre respeitando o range de 50-120mg de isoflavona ao dia?

---

**Resposta COFID:** A bula padrão deve ser seguida integralmente, assim, a orientação de ingestão 2 vezes ao dia, obedecendo o intervalo de 12 horas entre as doses deve ser seguida.

## CANCELAMENTO

1. A empresa esclarece que possui registro para apresentações com embalagem frasco de vidro e embalagens com frasco plástico. No entanto a empresa não possui interesse na manutenção das apresentações com frasco plástico, e as mesmas nunca foram comercializadas.

Para medicamentos sintéticos, o § 2º do ART 202 da RDC 48/09, diz que “Cancelamentos em que as apresentações nunca foram comercializadas”, poderão ser solicitados sem suspensão temporária de fabricação, conforme segue:

*Capítulo XXIV - DO CANCELAMENTO DO REGISTRO Art. 201. Refere-se ao cancelamento do registro de determinadas apresentações do medicamento. Art. 202. O cancelamento da apresentação do medicamento só poderá ser implementado após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição. O cancelamento só poderá ser solicitado após a aprovação da Suspensão Temporária de Fabricação nos termos do Capítulo XXII, exceto para as seguintes situações: § 1º Cancelamentos em que a empresa manterá registro de produto na mesma forma farmacêutica e concentração; § 2º Cancelamentos em que as apresentações não foram comercializadas.*

Desta forma a empresa gostaria de uma orientação de como proceder com o cancelamento de registro de apresentações que nunca foram comercializadas. A Empresa pode proceder da mesma forma que a RDC 48/09, isto é, já solicitar o cancelamento destas apresentações que nunca foram comercializadas?

**Resposta COFID:** Em 04/04/2014, foi publicada a RDC nº 18 que *Dispõe sobre a comunicação à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA dos casos de descontinuação temporária e definitiva de fabricação ou importação de medicamentos, reativação de fabricação ou importação de medicamentos, e dá outras providências.*

Essa norma é válida para todos os medicamentos, incluindo os fitoterápicos e dinamizados. Portanto, essa norma é a que define os procedimentos relacionados à descontinuação de fabricação, tornando-se inválidos os procedimentos sobre esse assunto presentes na RDC 38/14.

## **CONTROLE DA QUALIDADE DE FITOTERÁPICOS**

### **a) Extratos secos**

1. Vimos, através deste, questionar se são obrigatórios para extrato seco, apenas os testes exigidos pela RDC 26/2014 - artigo 15 - item V - letra b (abaixo) ou se são exigidos todos os testes presentes no Quadro 11 do Guia (IN 04/2014) Artigo 15 - item V - letra b - página 56 para extratos secos: determinação de água, solubilidade e densidade aparente. Segundo o rodapé da tabela, é informado que outros testes podem ser adicionados ou substituídos de acordo com a monografia farmacopeica específica. Dúvida: no caso de um derivado da droga vegetal que não apresente monografia farmacopeica, deverá a empresa fabricante do medicamento fitoterápico apresentar laudo contemplando apenas as análises do artigo 15 - item V - letra B, ou estas análises e aquelas presentes no quadro 11 da página 56 do GUIA (IN 04/2014)?

**Resposta COFID:** O inciso V do art. 15 da RDC nº 26/2014 traz os testes mínimos para a caracterização físico-química do derivado vegetal, de acordo com o tipo de derivado a ser utilizado.

É importante ressaltar que a caracterização físico-química do derivado vegetal é apenas parte do seu controle de qualidade, que, para estar completo, requer a verificação de outros aspectos, a exemplo daqueles descritos nos demais incisos do art. 15 e de outros determinados em monografia farmacopeica específica ou documentação técnico-científica reconhecida.

A IN nº 4/2014 traz o *Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico*, documento que tem por finalidade auxiliar na aplicação das normas de registro e notificação de fitoterápicos. Nesse sentido, o referido quadro 11 apresenta uma lista não exaustiva de testes de controle de qualidade aplicáveis aos diferentes tipos de derivados vegetais, testes esses que, de acordo com a nota de rodapé do próprio quadro, podem ser substituídos por outros, adicionados de outros ou, até mesmo, não serem realizados, desde que exista justificativa técnica adequada para tanto.

Assim, a empresa interessada no registro de um determinado fitoterápico deverá apresentar todos os testes de controle de qualidade necessários para a completa comprovação de qualidade do derivado vegetal utilizado, conforme preconizado no art. 15 da RDC nº 26/2014 e IN nº 4/2014, observando-se as particularidades e exceções normativas aplicáveis a cada caso, que deverão ser tecnicamente justificadas pela empresa.

2. Temos dúvida na IN nº 2/2014 - Lista de Produtos Tradicionais Fitoterápicos.

Nome Popular: Garra do Diabo  
No derivado vegetal está estabelecido extrato aquoso ou hidroetanólico. Para fabricação da forma farmacêutica comprimido revestido, o mais indicado é o extrato seco que não está previsto na IN. Como devemos proceder?

**Resposta COFID:** Quando a IN nº 2/2014 estabelece que o derivado vegetal é o extrato aquoso ou extrato hidroetanólico, a norma se refere ao tipo de líquido extrator a ser utilizado para a obtenção do extrato. Após a extração, é possível que o extrato obtido com esses solventes seja processado e transformado em extrato seco, se essa for a melhor opção para desenvolvimento da forma farmacêutica desejada.

**b) Marcadores**

1. Realizaremos o registro de um PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO a base da planta XXX. O laudo do fornecedor do derivado vegetal (extrato seco) utiliza como marcadores as seguintes substâncias: YYY totais (Ya, Yb e Yc) e Z. O fornecedor traz especificações para cada substância (incluindo especificações de teor para Ya, Yb e Yc). Nossa dúvida se refere no que diz respeito ao

produto acabado. Considerando que são apenas marcadores analíticos, no controle de qualidade do produto acabado poderá ser utilizada apenas a especificação para XXX totais e Z (sem especificações para Ya, Yb e Yc), e utilizarmos a especificação de XXX totais, especificando a Ya, Yb e Yc apenas como controle de qualidade do extrato, conforme consta no laudo do fornecedor do extrato?

**Resposta da COFID:** A justificativa para a classificação dos marcadores como analíticos será avaliada no momento da avaliação geral do dossiê de registro. Enquanto não houver bula padrão para a espécie XXX a empresa pode selecionar o marcador para o produto final, de acordo com os estudos clínicos ou uso tradicional apresentado no dossiê de registro. Lembramos que o perfil cromatográfico deve permitir a identificação da espécie vegetal ativa do medicamento.

Todos os PTF registrados de acordo com monografia da EMA devem atender à Farmacopeia Europeia. Informamos que, para responder a esse questionamento com mais segurança, seriam necessários dados mais detalhados sobre todos os métodos de controle de qualidade utilizados na matéria-prima e no produto terminado. Em geral, são aceitos: demonstração de que o extrato atende aos requisitos farmacopeicos e que o produto terminado apresente um teor reproduzível e estável de marcadores analíticos e um perfil cromatográfico.

2. No caso de um medicamento fitoterápico, onde o marcador é analítico, faz-se necessário informar no FP1 (campo 16), a correspondência em marcador e ou princípio ativo do extrato? No caso de um extrato que apresenta 10 a 14% de um determinado marcador analítico, e a concentração de extrato no produto acabado é 7,5 mg/ml, a informação no campo 16 deverá ocorrer conforme abaixo?

Extrato seco de ..... (nome do fitoterápico contendo gênero e espécie) a 10 a 14% de um determinado marcador (equivalente a 0,9 mg/ml de um determinado marcador  $\pm 16,66\%$ )

Observação: adotamos 16,66% de variação sobre a média dos 10 a 14%, pelo fato da variação de  $\pm 16,66\%$  gerar uma concentração de ativo/ml que corresponda às faixas mínimas e máximas de 10 e 14%.

**Resposta COFID:** Sim, faz-se necessário informar no FP1 (campo 16) de um fitoterápico, cujo marcador é analítico, a correspondência em marcadores no extrato.

No caso de um extrato que apresenta 10 a 14% de um determinado marcador analítico, deve-se informar o valor médio (100%) no FP1, nesse caso seria 12%.

Extrato seco de ..... (nome do fitoterápico contendo gênero e espécie) a 12 % de um determinado marcador. Em outros campos, informa-se que serão usados 7,5 mg do extrato para 1 mL da forma farmacêutica.

No produto final, a variação de marcadores deve levar em conta as variações do processo produtivo, do método analítico, etc, o que não é informado no FP. Esses dados constarão no relatório de controle de qualidade e na especificação técnica do produto acabado.

Como pode ser observado no quadro 4 da IN nº 04/2014, copiado abaixo, a variação permitida no teor do marcador analítico, no produto final, é de 20% na liberação do lote.

Quadro 4 - Limite de variação da especificação do teor	Quando for marcador ativo	Quando for marcador analítico
Na liberação do lote	± 15%	± 20%
No estudo de estabilidade	± 10%	± 10%
Variação total permitida	± 25%	± 30%

Esse quadro deve ser entendido da seguinte maneira, considerando outros questionamentos recebidos sobre o tema:

Conforme consta na IN 04/14, ao final do estudo de estabilidade, a variação máxima permitida será de 10% do valor de liberação do lote. Se determinada empresa, por estudo do seu histórico de lotes, verificar que consegue estabelecer uma variação lote a lote menor do que a permitida na IN 04/14, ou seja, 15% ou 20% respectivamente para marcadores ativos ou analíticos, ela poderá aumentar a faixa de variação do teor, de forma permanente e informada no processo, para até 15% até o final do estudo de estabilidade, desde que nunca a soma ultrapasse 25% ou 30% respectivamente e que os valores de especificação obtidos não fiquem fora da faixa terapêutica quando estabelecida para os marcadores.

Ao formular novos fitoterápicos, as empresas devem lembrar, para o registro simplificado, que o valor do teor nas formulações não deve ficar no limite mínimo nem

no limite máximo. Por exemplo: se os limites são de 200 mcg a 400 mcg, e a empresa resolver formular o produto em 200 mcg, será necessário provar, por meio de documentação técnico-científica, que a dose de 180 mcg funciona sob pena de não poder ter as perdas maiores previstas na IN nº 04/14. Assim, é necessário formular produtos que, mesmo com a variação lote a lote somada à variação permitida no estudo de estabilidade, conforme descrito acima, não ultrapassem os valores mínimo e máximo estabelecidos no registro simplificado.

Para produtos que hoje já estejam registrados com a variação anterior à definida na IN nº 04/14, e que pretendem alterar sua variação conforme previsto nessa norma, a COFID sugere que, caso sejam extrapolados os limites mínimo e máximo do registro simplificado, a empresa considere a possibilidade de adequação a esses limites, e, caso ache necessário, agende reunião para discussão com a COFID antes da renovação.

3. Gostaria de esclarecimento sobre Marcador Ativo e Marcador Analítico, porque este assunto tem gerado muitas dúvidas pelas empresas. Sobre *Hedera helix*, o Hederacosideo C é a principal saponina e uma das responsáveis pelo efeito do medicamento. É correto considerar o Hederacosideo C como Marcador ativo?

**Resposta COFID:** Quando estão disponíveis informações sobre a relação do marcador com a atividade terapêutica, ele é classificado como ativo. Se o Hederacosideo C é um dos responsáveis pelo efeito do medicamento com *Hedera helix*, é correto considerar o Hederacosideo C como marcador ativo, porém, deve-se considerar se ele sozinho poderia reproduzir a propriedade terapêutica do extrato.

A classificação de um determinado marcador como ativo ou analítico já foi determinada, pela Comunidade Europeia, para diversas plantas. A COFID, como está em processo de discussão e harmonização internacional de suas normas, seguirá a padronização que já tiver sido feita para as plantas naquele bloco. Serão entendidos no Brasil como possuindo marcadores ativos os extratos que na EMA sejam enquadrados como padronizados ou quantificados, enquanto como possuindo marcadores analíticos os extratos que na EMA são classificados como “outros”.

O marcador é a substância ou classe de substâncias (ex: alcaloides, flavonoides, ácidos graxos, etc.), utilizada como referência no controle da qualidade da matéria-prima vegetal e dos fitoterápicos, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico.

O marcador pode ser classificado quanto a sua relação com o efeito terapêutico como:

- marcador ativo: quando o constituinte ou grupo(s) de constituintes tem relação com o efeito terapêutico;
- marcador analítico: quando ainda não foi demonstrada a relação do constituinte ou grupo(s) de constituintes com a atividade terapêutica do fitocomplexo.

A seleção de marcador entre ativo e analítico sempre deve ser justificada tecnicamente à Anvisa, quer seja por testes desenvolvidos pela empresa ou coletados em documentação técnico-científica. Caso não seja possível justificar a seleção entre marcador analítico e ativo, o solicitante de registro deve seguir as especificações estabelecidas para marcadores ativos, que são mais restritivas.

A variação permitida de teor de marcador no produto acabado não pode ser maior que 15%, quando se tem o marcador ativo, ou 20%, quando se tem o marcador analítico. Para atingir a especificação das faixas de variações para cada tipo de marcador, a empresa pode utilizar misturas de lotes de matérias-primas e/ou fazer adição de excipientes.

Informações mais detalhadas podem ser obtidas no Guia de orientação de fitoterápicos: INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 4, DE 18 DE JUNHO DE 2014.

#### **c) Testes gerais de controle de qualidade**

1. É possível deixar de apresentar alguns testes no derivado vegetal, uma vez que, a droga vegetal atende as especificações da Farmacopeia Europeia (item “Tests” da monografia geral de extratos pagina 745)?:

*“Where applicable, as a result of analysis of the herbal drug ... used for production and in view of the production process, tests for microbiological quality (5.1.4), heavy metals, aflatoxins and pesticide residues (2.8.13) in the extracts may be necessary.”*

Conforme descrito acima, a investigação no derivado vegetal (extrato) é aplicável, caso as drogas vegetais apresentem-se com teores acima dos limites permitidos ou se há riscos de um processo produtivo levar ao enriquecimento destes contaminantes.

No caso de pesticidas, há também determinação dos limites para a droga vegetal e no caso do extrato estes pesticidas são calculados com base no DER (ratio), conforme item 2.8.13 da Farmacopeia Europeia.

Desta forma a possibilidade de aumento dos teores destes contaminantes no extrato é respeitada. A Farmacopeia Européia traz uma fórmula para calcular estes níveis. Se a droga vegetal é conhecida como “crítica” para algum contaminante, o derivado passa também por este controle. Diante do exposto, gostaríamos de saber desta coordenação se a empresa fabricante do derivado vegetal, bem como a fabricante do medicamento, pode utilizar a Farmacopeia Europeia para isenção dos testes descritos acima para os casos em que os limites estejam dentro do aceitável pela monografia.

**Resposta COFID:** Os artigos 13 a 16 da RDC n° 26/2014 estabelecem os requisitos mínimos para avaliação da qualidade da droga vegetal, do derivado vegetal e do produto acabado; a princípio, portanto, todos os ensaios indicados na norma devem ser realizados.

No entanto, a empresa poderá apresentar justificativa técnica para a não realização de um ou mais dos ensaios elencados na norma para a droga vegetal, o derivado ou o produto acabado, justificativa essa que será avaliada por esta Coordenação, caso a caso, podendo ser acatada ou não, dependendo de sua qualidade técnica.

Muitas vezes a COFID recebe relatórios de controle de qualidade mal organizados, ou sem justificativas de dados faltantes considerados importantes na análise. Assim, esclarecemos que a lista de testes descrita na RDC n° 26/14 e na IN n° 04/14 é abrangente porque precisa compreender qualquer tipo de produto a ser registrado, podendo não ser necessários todos os testes listados em todos os casos. Porém, para os casos em que as empresas julgarem que determinado teste não é necessário, a empresa deve justificar detalhadamente o porquê da não necessidade do teste, apresentando a literatura técnico-científica que embase sua decisão.

Um relatório bem organizado e detalhado reduzirá questionamentos em exigências e tornará mais ágil a análise técnica.

2. A empresa solicita esclarecimentos sobre como realizar o ensaio de uniformidade de dose unitária para formas farmacêuticas líquidas considerando um frasco de múltiplas doses, como um xarope de XXX, incluindo orientações sobre a

tomada de ensaio. Foi verificado que o "Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico" traz a necessidade da realização do ensaio de uniformidade de dose unitária para formas farmacêuticas líquidas e a Farmacopeia Brasileira 5<sup>a</sup> edição não deixa claro o procedimento e a tomada de ensaio que devem ser realizados para formas farmacêuticas líquidas em frasco de múltiplas doses.

Quanto à análise de conteúdo de açúcares o "Guia supracitado para registro de medicamento fitoterápico e registro e notificação de produto tradicional fitoterápico" descreve que o ensaio deve ser realizado quando aplicável. Assim, a empresa solicita esclarecimentos se o ensaio é aplicável a um xarope de XXX, bem como orientações sobre como proceder para realizar esta análise neste produto.

**Resposta COFID:** As informações sobre o ensaio de dose unitária para formas líquidas estão descritas na página 61, no item 5.1.2 da Farmacopeia Brasileira, que trata da Determinação de volume.

O ensaio de determinação de açúcares é aplicável ao produto questionado, podendo ser realizados ensaios indiretos como:

a) Ensaios polarímetros para determinação do açúcar invertido, formação de glicose e frutose pelo aquecimento indevido, na preparação do xarope, já que se entende que parte da sacarose adicionada foi consumida pela reação de formação do açúcar invertido (não desejável).

b) Determinação da densidade, já que o alto conteúdo de sacarose na formulação altera o valor para cerca de 1,32 g/mL. Caso a densidade encontrada seja próximo de 1,00, isso significa que há pouca sacarose.

c) Determinação da viscosidade já que o xarope simples apresenta comportamento reológico Newtoniano, enquanto que os xaropes isentos de açúcar (com espessantes celulósicos) apresentam comportamentos reológicos distintos.

Os dois primeiros ensaios são facilmente encontrados nas farmacopeias aceitas pela ANVISA. A empresa pode utilizar outros métodos desde que tecnicamente justificáveis.

3. De acordo com a IN nº 4 de 2014, um dos ensaios constantes na Lista não exaustiva de testes para o controle de qualidade de formas farmacêuticas (Quadro 12), é a Uniformidade de Doses Unitárias. Este teste se remete a Metodologia da Farmacopeia

Brasileira V edição, página 73-75, onde consta a Tabela 1 para aplicação do método. Nossa dúvida é referente a dose e proporção do fármaco, no caso de medicamentos fitoterápicos ou produtos tradicionais fitoterápicos, a faixa especificada está se referindo ao derivado vegetal (massa seca da planta) ou ao marcador ativo/analítico?

**Resposta COFID:** Para fitoterápicos, a quantidade do componente ativo do medicamento é avaliada indiretamente por meio do teor de marcador(es)ativos/analíticos. No entanto, a atividade é decorrente da quantidade de droga ou derivado vegetal (IFAV) na forma farmacêutica. Assim sendo, a dose e proporção do fármaco, no caso de medicamentos fitoterápicos ou produtos tradicionais fitoterápicos, refere-se à proporção de droga ou ao derivado vegetal na forma farmacêutica. É o que consta na IN nº 04/2014: Para Uniformidade de doses unitárias, observar a aplicação do método de Uniformidade de Conteúdo (UC) ou de Variação de peso (VP) de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do derivado vegetal ou IFAV na FB 5, páginas 73-75.

4. As minhas dúvidas são sobre Validação de Método. Por exemplo, Teor de Glicerol em Glicerina, estou seguindo o método da Farmacopeia Brasileira (2010), mesmo sendo um método normalizado, quero testar a viabilidade com algumas alterações. Pelo que entendi, teria que fazer no mínimo em seis replicatas, análise em triplicata, com 2 analistas diferentes, incluir ensaio em branco e com reagente analítico (Glicerina P.A.), equipamentos calibrados. Correto? Essas são as exigências mínimas? Porque gastaria muito os reagentes para esta validação, visto que seriam 4 testes (com pequenas alterações entre um e outro). E posteriormente, como se trata de um método titulométrico, aplicar a estatística com os parâmetros obrigatórios para teste quantitativo.

**Resposta COFID:** Conforme determina a RE 899, de 2003, "no caso de metodologia analítica descrita em farmacopeias ou formulários oficiais, devidamente reconhecidos pela ANVISA, a metodologia será considerada válida" e, "no caso de metodologia analítica não descrita em farmacopeias ou formulários oficiais, devidamente reconhecidos pela ANVISA, a metodologia será considerada validada, desde que sejam avaliados os parâmetros relacionados a seguir, conforme especificado

nas Tabelas 1 e 2". Quando são feitas alterações em um método farmacopeico, o método deixa de ser reconhecido como válido, e, desse modo, é necessário proceder à validação completa (no caso de ensaios de teor, a validação deve contemplar os testes de especificidade, linearidade, intervalo, precisão - repetibilidade e precisão intermediária, exatidão e robustez, conforme descrito na RE 899 de 2003). Vale lembrar que a validação deve ser realizada após o desenvolvimento do método e a determinação das condições mais adequadas de análises, que serão as utilizadas na rotina, o que significa dizer que somente aquela condição eleita como a mais adequada e que, de fato, será utilizada na prática, precisará ser validada.

5. É necessário fazer avaliação de agrotóxicos tanto na droga vegetal x no derivado vegetal?

**Resposta COFID:** Poderá ser aceita a avaliação apenas na droga vegetal caso a empresa comprove que não ocorre a concentração do agrotóxico para o seu derivado vegetal durante seu processo de fabricação. Alguns dados sobre o assunto já constam em literatura, no entanto, a orientação inicial é que se analise agrotóxicos tanto na droga vegetal quanto no derivado vegetal.

6. Seria possível estabelecer uma lista de contaminantes a serem investigados como agrotóxicos uma vez que a contaminação não é intencional?

**Resposta COFID:** Já constam metodologias em farmacopeias internacionais para análise de agrotóxicos, que também serão, em breve, incluídas na Farmacopeia Mercosul. A COFID orienta que poderão ser utilizadas as metodologias/especificações padronizadas na Farmacopeia Mercosul, a qual deverá ser publicada em até dois anos.

7. Que informações devem ser consideradas para considerar um extrato semelhante a outro?

**Resposta COFID:** A COFID pretende discutir em conjunto com o setor regulado a publicação de um guia de equivalência de extratos, nos moldes do publicado

pela Agência Australiana. As associações de setor regulado já apresentaram uma proposta inicial, que será discutida em breve.

Antes que ocorra a publicação dessa orientação, podem ser seguidas as orientações da EMA e da Agência Australiana. Os principais pontos a serem considerados são: o tipo de extrato, líquidos extratores, método de extração, relação droga-derivado, teor do marcador e perfil cromatográfico. Quanto mais parecidas forem essas informações entre os extratos analisados, mais fácil será a comprovação da semelhança de extratos, sendo necessária a avaliação em alguns lotes, já que a análise feita em apenas um pode não ser comprovadamente reproduzível.

Quando a empresa tiver intenção de incluir um novo fornecedor para um extrato já registrado sob determinadas condições no processo, é necessário que o novo fornecedor tenha um extrato com as condições mais parecidas possível. Já quando se trata de comparação de um novo produto com dados de literatura, uma variação maior nessas condições poderá ser aceita, já que os estudos são publicados com tipos de extratos muitas vezes bastante diferentes.

Na inclusão de um novo fornecedor, se houver qualquer alteração significativa no extrato, é necessário que a empresa peticione alteração de especificação de matéria-prima vegetal. Formas farmacêuticas diferentes, dependendo de suas características, poderão ter especificações diferentes.

8. Para a soja, a parte utilizada referenciada é sementes. Caso o fornecedor tenha em seu laudo a informações da parte utilizada como sendo "grãos", será aceito? Qual a referência utilizada para avaliarmos esta definição?

**Resposta COFID:** Os nomes de partes de plantas medicinais não são padronizados, podendo causar confusão como acima descrito. A COFID orienta que, sempre que possível, a empresa entre em contato com o seu fornecedor e solicite a possibilidade de inserir no laudo exatamente a informação como está descrita na literatura usada para comprovar segurança e eficácia a fim de evitar esse tipo de problema.

9. Como comprovar a ausência das micotoxinas no IFAV em documentação técnico-científica?

**Resposta COFID:** A empresa deve fazer uma busca na literatura técnico-científica sobre seu produto. Orientamos que, sempre que uma empresa decidir registrar um fitoterápico, é necessário buscar na literatura o que já existe publicado sobre aquela espécie, pois, em alguns casos, isso não é feito e a empresa acaba tendo problemas.

A empresa pode buscar em farmacopeias reconhecidas ou artigos científicos casos de contaminações do IFAV ou metodologias para aquele IFAV. Caso não seja encontrado material algum, a empresa deve justificar isso no processo, mostrando suas estratégias de busca. Por exemplo: 1 – Para o Ginseng, já existe documento na OMS tratando sobre o assunto; 2 – Todas as matérias-primas que são raízes e, portanto, estão em contato direto com o solo, normalmente possuem risco de contaminação por aflatoxinas. 3 - Folhas e partes aéreas normalmente não apresentam contaminação.

10. Em relação ao Anexo A da IN 04/14 – Ficha agronômica: considerando um projeto que está em vias de submissão e que o fornecedor tenha apresentado à empresa as informações agronômicas que estavam disponíveis no momento e não continham todas aquelas consideradas como obrigatórias como, por exemplo, data ou local detalhado da coleta. Gostaríamos de solicitar um prazo para adequação destas informações, considerando que os fornecedores já têm as fichas agronômicas prévias a esta norma para os seus lotes produzidos.

**Resposta COFID:** As informações consideradas essenciais e obrigatórias estão destacadas na IN nº 04/14, as demais são opcionais. É importante que as empresas enviem o máximo de informações, incluindo todas as obrigatórias e o máximo de opcionais possível. Considerando que são dados novos a serem solicitados, caso um projeto em andamento ainda não possua essas informações, o fato deve ser tecnicamente justificado.

11. Quanto a frase: *“Art. 12. Quando terceirizados, os testes referentes ao controle da qualidade do fitoterápico deverão ser executados em laboratórios habilitados na Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) ou por empresas fabricantes que tenham CBPFC para fabricar medicamentos.”* Será possível terceirizar os testes referentes ao controle da qualidade de IFAV?

**Resposta COFID:** Foram realizadas muitas discussões a esse respeito durante o fechamento da norma, mas, considerando que o tema “terceirização” encontrava-se em consulta pública, o mesmo não pôde ser concluído, sendo orientado que os assuntos de terceirização fossem tratados na norma específica de terceirização, que está sob responsabilidade da Gerência Geral de Inspeção (GGINP).

12. Quanto ao previsto na IN 04/14: *“Nos casos de métodos farmacopeicos que preconizem a utilização de absorbância específica, a leitura dos padrões não será exigida, desde que a empresa apresente comprovação de qualificação do equipamento e equivalência entre absorbância específica e absorbância da substância química de referência realizada a validação do produto e dos IFAV. No caso de qualquer dúvida técnica, poderão ser exigidas informações complementares, inclusive a comparação com o padrão.”* Entendemos que a frase acima em destaque seja referente aos casos onde a metodologia para o IFAV é farmacopeica, mas a do produto não (ou vice-versa) e, portanto, deveria ser enviada a equivalência. No caso em que a metodologia do IFAV e produto são farmacopeicas não precisaria ser enviada a equivalência. Se fizer a adequabilidade é o suficiente?

**Resposta COFID:** Legalmente, a apresentação dos dados com o padrão não seria obrigatória, mas tecnicamente corresponde à situação ideal. Assim, se a empresa puder apresentar os dados com o padrão, seria o melhor caso. Nos casos em que isso não for possível, enquanto existir método que preveja em farmacopeia oficial a utilização de absorbância específica, a empresa poderá receber exigência, e poderá justificar a não realização. Quando a empresa faz a adequabilidade de sistema e existe uma validação anterior, esses dados seriam suficientes.

13. O termo validação parcial é citado no Guia (páginas 38 e 64). Como a COFID está tratando essa questão em relação à RDC 31/10 e a revisão da RE 899/03, sendo que não há harmonização nos testes solicitados nessas resoluções?

**Resposta COFID:** A COFID não está participando da discussão da RDC 31/10, pois os assuntos não nos são pertinentes. Com relação à RE 899/03, a COFID faz parte do Grupo de Trabalho (GT) de republicação da norma, que deverá ser tecnicamente concluída no primeiro semestre de 2015.

14. Referente aos testes de linearidade da IN 04/14 (página 66), gostaríamos que fosse esclarecido a alteração do critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação, quando a curva de calibração for elaborada com padrão (r).

**Resposta COFID:** A mudança do critério mínimo de aceitação do coeficiente de correlação ocorreu após discussão com o setor regulado, apoiado por participantes das empresas nas reuniões, considerando que o valor de 0,98 não seria adequado se a validação fosse feita apenas com a SQR, uma substância isolada. Esse valor seria aplicável quando fosse avaliado o extrato.

15. Conforme RDC 26/14: *“Art. 15. O laudo analítico de controle de qualidade, quando solicitado, deverá conter método, especificação e resultados da análise. § 1º Os resultados deverão vir acompanhados do valor das tomadas de amostra e os resultados da leitura obtida com a amostra e o padrão de referência preparados nas mesmas datas e nas mesmas condições analíticas; cópias de cromatogramas, quando cabível; e os cálculos realizados para se chegar ao valor de teor (ou concentração) de marcador.”* Esse artigo abrange todos os relatórios das matérias primas, produtos acabados e excipientes?

**Resposta COFID:** A RDC nº 26/14, na maioria dos assuntos, informa se o solicitado é referente ao IFAV e/ou ao produto acabado. Quando a norma não define em que caso deve ser aplicável, ela está se referindo a todas as etapas de controle.

16. Nos estudos de estabilidade, para registro, deve-se enviar os dados brutos de estabilidade dos três lotes ou de 1 só?

**Resposta COFID:** A empresa deve enviar os dados brutos de um lote e armazenar todos os dados dos outros lotes, considerando que seriam muitas informações a serem enviadas para os três lotes. Na exigência, a ser exarada pela COFID, na análise da petição, poderão ser solicitadas determinadas informações de lotes específicos.

17. O Art. 27, V da RDC 38/14 pede que seja enviado relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3 lotes para ser incluído no HMP. Será necessário fazer mais 3 lotes além daquele apresentado na petição? Ou podemos fazer o

estudo de mais 2 lotes e complementar com os dados já apresentados conforme o item IV?

**Resposta COFID:** Não é necessário fazer o estudo de mais três lotes, apenas mais dois, pois considera-se o que já foi enviado e mais 2. Deve-se seguir a mesma regra de medicamentos sintéticos, a diferença é que não são pedidos testes de bioequivalência.

## **DENOMINAÇÃO COMUM BRASILEIRA – DCB**

### **a) Inclusão de plantas medicinais na DCB**

1. Segundo RDC 26/2014, Cap. 2, Seção I, Art. 4. Qual o procedimento para inclusão dos constituintes do fitoterápico na DCB? A inclusão pode ser solicitada pelo importador ou somente pelo fabricante do produto final?

**Resposta COFID:** Para a inclusão de constituintes do fitoterápico na DCB, deverá ser seguida a Instrução Normativa nº 5/2012, que dispõe sobre os procedimentos para solicitar a inclusão, alteração ou exclusão de Denominações Comuns Brasileiras. No Anexo I dessa Instrução, encontra-se um formulário específico para ser preenchido com sua proposta de inclusão de DCB e no Anexo II estão descritas todas as instruções necessárias para seu correto preenchimento. O interessado deverá enviar um email para [dcb@anvisa.gov.br](mailto:dcb@anvisa.gov.br), anexando o formulário à mensagem e identificando no campo assunto “Nova DCB”. Deve-se utilizar uma mensagem eletrônica para cada substância a ser avaliada. Se precisar de informações adicionais, enviar email para [dcb@anvisa.gov.br](mailto:dcb@anvisa.gov.br).

Novas dúvidas a respeito de DCB devem ser encaminhadas à COFAR, área responsável pelo assunto.

b) Como as empresas devem agir quanto às alterações na DCB da *Cimicifuga e Rhamus*?

**Resposta COFID:** Para esses dois casos, a alteração de bula e rotulagem já deve ser feita, seguindo o procedimento comum para alteração de DCB..

## DÚVIDAS DE USUÁRIOS

### a) Lista de plantas medicinais

1. Vi na televisão que a Anvisa publicou uma lista de Plantas Medicinais com os dados sobre uso, posologia e reações adversas. Procurei no site, mas não encontrei. Vocês poderiam me indicar onde está esta informação?

**Resposta COFID:** Esclarecemos que esta Agência não publicou “uma lista de Plantas Medicinais com os dados sobre uso, posologia e reações adversas”, mas, sim, uma atualização das normas relacionadas ao registro de medicamentos e produtos tradicionais fitoterápicos em 2014.

A Anvisa não disponibiliza esse tipo de lista citada no questionamento, nem uma lista de fitoterápicos registrados, considerando que os produtos regularizados mudam constantemente, dependendo dos deferimentos ou indeferimentos concedidos diariamente.

No Brasil, os fitoterápicos, atualmente, podem ser classificados como Medicamentos Fitoterápicos (MF), que são aqueles que comprovam segurança e eficácia por meio da apresentação de estudos não-clínicos e clínicos, ou Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF), que são aqueles que apresentam a comprovação de segurança e efetividade baseado no longo tempo de uso.

Alguns MF e PTF, que constam na lista de Registro Simplificado, têm bulas ou folheto padrão, documento no qual podem ser encontradas as principais informações relativas às indicações, contraindicações, advertências, efeitos adversos, posologia, entre outras. As bulas e folheto padrão estão disponíveis no site da Anvisa, na área de medicamento – bulas.

A lista de plantas medicinais que podem ser registradas como MF ou PTF por meio de registro simplificado, bem como as condições que devem ser atendidas para

esse tipo de registro, se encontra na Instrução Normativa – IN nº 2/2014 da Anvisa, que pode ser pesquisada por meio do Sistema de Legislação em Saúde do Ministério da Saúde (link: [http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/LEG\\_NORMA\\_PESQ\\_CONSULTA.CFM](http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/LEG_NORMA_PESQ_CONSULTA.CFM)), usando-se os seguintes critérios de busca:

Tipo da Norma: INT – Instrução Normativa; Número: 02; Ano de assinatura: 2014; Origem: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

2. Gostaria de saber como tem acesso a lista de todos os medicamentos fitoterápicos registrados na Anvisa.

**Resposta COFID:** Tendo em vista a dinâmica dos processos de registro de medicamentos, não existe uma lista atualizada que contemple todos os fitoterápicos registrados na Anvisa. No entanto, é possível realizar consulta dos fitoterápicos registrados, utilizando a ferramenta disponível no sítio eletrônico da Anvisa, que permite a pesquisa usando filtros diversos, como CNPJ, nome comercial do produto e nome do princípio ativo.

Para consultar a regularidade de produtos, deve-se acessar o sítio eletrônico da Anvisa, clicar em “Consulta de Produtos” (link no alto da tela, identificado pelo símbolo de uma lupa), clicar em Consulta a Banco de Dados, após em Medicamentos, então em Consulta com dados atualizados após 25/3/2002. Será aberta a tela da ferramenta de consulta, que permitirá ao usuário utilizar os filtros anteriormente mencionados. A ferramenta pode ser acessada diretamente por meio do link: [http://www7.Anvisa.gov.br/datavisa/Consulta\\_Produto/consulta\\_medicamento.asp](http://www7.Anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp).

3. Trabalho na Prefeitura XXX. Estamos pesquisando algumas ervas e plantas que ocorrem neste município e procuramos dados para melhorar e embasar a pesquisa. Em alguns sites encontrei uma lista de ervas e plantas consideradas medicinais pela ANVISA, porém no site da própria Agência, não encontro esta lista. Precisamos de uma lista oficial, da Anvisa, que demonstre as ervas e plantas consideradas como medicinais pela Agência.

**Resposta COFID:** A Anvisa não disponibiliza esse tipo de lista. A Anvisa avalia os dados apresentados pelas empresas farmacêuticas para registro de

fitoterápicos, podendo ser solicitado registro para qualquer planta medicinal, desde que seja comprovada sua segurança, eficácia e qualidade. Caso seja de interesse saber se determinada planta tem registro como fitoterápico, essa informação pode ser consultada por meio do portal da Anvisa, na área – Consulta de Produtos, medicamentos – consulta após 2002.

**c) Venda de ervas medicinais**

1. O usuário deseja esclarecimentos, pois alega que foram liberadas pela Anvisa, a venda de ervas medicinais em farmácias, porém essas ervas tem nomes indígenas. Deseja saber, se caso algum índio, seja pego vendendo essas mesmas ervas, irá ser prejudicado de alguma forma.

**Resposta COFID:** A Anvisa não publicou nenhuma norma recentemente sobre venda de ervas medicinais em farmácias.

A dispensação de plantas medicinais é prevista desde 1973, de acordo com o art. 7º da Lei 5991, que *Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos* e cita: “Art. 7º - A dispensação de plantas medicinais é privativa das farmácias e ervanarias, observados o acondicionamento adequado e a classificação botânica.” Essa Lei autoriza a dispensação de plantas medicinais somente em farmácias e ervanarias. Como esse artigo da Lei ainda não foi regulamentado, não está definido quem pode produzir as plantas medicinais a serem comercializadas em farmácias e ervanarias.

Para que seja feito esse comércio, as plantas devem ser acondicionadas em local adequado e conter a classificação botânica (gênero + epíteto específico) para sua identificação. Como não são enquadradas como medicamentos, não podem ter alegações terapêuticas, as quais são permitidas apenas para produtos registrados como medicamentos.

Quanto ao uso individualizado de plantas por comunidades indígenas, a Anvisa não exige o registro dos fitoterápicos, seja de comunidades indígenas, ou de outras comunidades tradicionais. A RDC nº 26/2014 prevê no seu Art. 20 § 9º: *Não são objeto de registro ou notificação as preparações elaboradas pelos povos e comunidades tradicionais do país sem fins lucrativos e não industrializadas.*

Caso haja comércio com fim lucrativo e de forma industrializada, é necessária a regularização dos produtos.

2. Usuário deseja saber se a farmácia de manipulação pode dispensar Ephedra e Ma Huang nomes populares para *Ephedra sinica*.

**Resposta COFID:** Como a *Ephedra sinica* não consta da LISTA DE PLANTAS QUE PODEM ORIGINAR SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES E/OU PSICOTRÓPICAS, para as quais a manipulação e o uso são proibidos, conforme RDC nº 32/2014, o produto poderia ser disponibilizado para manipulação magistral em farmácias de manipulação autorizadas, por meio de prescrição de profissional habilitado, com retenção de cópia da receita. Assim sendo, o medicamento pode ser dispensado sob prescrição de profissional habilitado, com retenção de receita.

Não fica a cargo da Anvisa e nem do Ministério da Saúde regular as classes de medicamentos que cada profissional poderá prescrever, pois essa é uma atribuição de cada conselho de classe profissional, que, por meio do seu Conselho Federal, publica resoluções no âmbito de atuação de seus profissionais. Atualmente, do que conhecemos, os profissionais que estariam habilitados, por meio de seus Conselhos, a prescrever fitoterápicos seriam:

- médico, odontólogo – o odontólogo para fins de tratamento bucal;
- veterinário – fitoterápicos para utilização em animais;
- farmacêutico e nutricionista – apenas fitoterápicos isentos de prescrição; e
- biomédico – fitoterápicos para fins estéticos.

Porém, como fitoterápicos são regulados como medicamentos no Brasil, não há fitoterápicos registrados com funções estéticas, mas apenas medicamentosas.

3. A usuária deseja saber informação sobre o Conselho XXX. Deseja saber qual o papel do conselho e sua regulamentação. Pois o presidente do conselho informou que somente quem tem registro no conselho pode prescrever e comercializar fitoterápicos. Algumas farmácias foram alvo de denúncias por estarem comercializando fitoterápicos, então ela deseja saber se isso tem algum fundamento e como fazer a regulamentação.

**Resposta COFID:** Como já informado anteriormente, a Anvisa não regula o papel profissional. Recomendamos que entre em contato diretamente com os conselhos profissionais para obter informações relacionadas ao seu papel e a sua regulamentação.

Em relação à prescrição de fitoterápicos, ressaltamos que todo fitoterápico é medicamento e, portanto, sua prescrição segue as regras aplicáveis a medicamentos de forma geral, existindo tanto fitoterápicos de venda sob prescrição médica, quanto fitoterápicos de venda sem exigência de prescrição médica, o que pode ser facilmente identificado pela rotulagem.

Quanto à dispensação, a Lei nº 5991/1973 estabelece que a dispensação de medicamentos é privativa de farmácia, drogaria, posto de medicamento, unidade volante e dispensário de medicamentos. A mesma Lei determina que a dispensação de plantas medicinais é privativa de farmácias e ervanarias.

**d) Diferenças de indicação quanto a espécies**

1. Qual a diferença entre a sucupira e a sucupira branca que é usada como um anti-inflamatório, sendo que as duas são manipuladas. Usuária deseja saber uma informação geral a respeito.

**Resposta COFID:** Para que o questionamento possa ser respondido, é necessário que seja informado o nome científico (gênero e espécie) das plantas medicinais de interesse. Esclarecemos que, como os nomes populares variam muito em cada região do Brasil, somente com o nome científico é possível assegurar a identidade da planta medicinal e prestar informações adequadas. Assim, a COFID solicita que, sempre que possível, sejam encaminhados questionamentos contendo o nome científico da planta medicinal.

**e) Registro de medicamentos**

1. Gostaria de saber da Anvisa se o registro sob o nº 6.XXX.00XX é referente ao remédio XXX .

**Resposta COFID:** Os medicamentos são registrados com um número contendo 13 dígitos, sempre iniciado pelo algarismo 1. Produtos com número de registro começados com o dígito 6 seriam enquadrados como alimentos, não como medicamentos.

Para consultar se determinado produto possui registro como medicamento, proceder conforme a busca já detalhada acima, lembrando sempre que apenas produtos regularizados como medicamentos podem apresentar indicações terapêuticas.

#### **f) Medicamentos sem registro**

A COFID diariamente recebe questionamentos sobre a existência de registro para determinados fitoterápicos. Muitos dos fitoterápicos questionados não o têm, o que é informado ao usuário, como também lhe é fornecido o link do portal da Anvisa para verificar registro de medicamentos. Sempre salientamos e orientamos sobre a importância de utilizar fitoterápicos registrados. Nos casos de produtos sem registro, faz-se o encaminhamento para a área de inspeção da Anvisa, de modo que esta tome as medidas necessárias.

Conforme estabelece a Lei que trata da Vigilância Sanitária no Brasil, Lei nº 6.360/1976, nenhum dos produtos de que trata essa Lei, incluindo os medicamentos, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde. Assim sendo, todo medicamento industrializado deve ser registrado na ANVISA para que sua qualidade, eficácia e segurança sejam avaliadas antes de se disponibilizar para comercialização/dispensação. Apenas medicamentos registrados no Ministério da Saúde podem ter indicações terapêuticas, e no rótulo do medicamento deve constar o nº de registro do medicamento, formado pela sigla MS, seguido de um número composto por 13 dígitos, sempre iniciado pelo algarismo 1.

Existem também alguns medicamentos considerados de baixo risco, que são notificados. Esses produtos não têm número de registro, mas a informação de que são notificados conforme a norma específica, no caso de fitoterápicos, a RDC nº 26/14, e de dinamizados, a RDC nº 26/07.

Os consumidores devem ficar atentos e apenas adquirir medicamentos em farmácias e drogarias. Na embalagem do medicamento deve constar o nº de registro,

além do selo de qualidade e, também, deve ser observado se a embalagem encontra-se lacrada e dentro do prazo de validade.

Consta no Art. 273 do Código Penal de 1940 a tipificação como crime hediondo: falsificar, corromper, adulterar ou alterar, importar, vender, expor à venda, ter em depósito para vender ou, de qualquer forma, distribuir ou entregar a consumo produto destinado a fins terapêuticos ou medicinais:

I - sem registro, quando exigível, no órgão de vigilância sanitária;

VI - adquiridos de estabelecimento sem licença da autoridade sanitária;

Mesmo os produtos que apresentem as informações corretas de registro na embalagem, podem ter sido falsificados, assim, é importante, sempre que possível, conferir a informação no site da Anvisa, conforme já anteriormente explicado.

Qualquer pessoa que encontre medicamentos sendo comercializados sem registro, deve fazer uma denúncia à Vigilância Sanitária Municipal ou Estadual, ou por meio do NOTIVISA, disponível no portal da Anvisa por meio do link:  
<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/formularios.htm>

Deve ser informado o local em que o produto foi adquirido, para auxiliar a ação desse órgão, uma vez que o endereço do fabricante informado na embalagem muitas vezes é fictício.

Só se pode fazer publicidade de medicamentos regularizados, e seguindo as normas de publicidade, em que está estabelecido que medicamentos de venda sob prescrição médica só podem ser divulgados para os profissionais habilitados para sua prescrição.

## ORIENTAÇÕES SOBRE PRODUTOS ESPECÍFICOS

### **I. *Hedera helix***

A COFID publicou no portal da Anvisa o texto: *Orientação sobre produtos que contenham como ativo Hedera helix para uso em menores de dois anos de idade*, disponível por meio do link:  
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d37e2180474580a88c98dc3fbc4c6735/Nota+de+informa%C3%A7%C3%A3o+para+uso+em+menores+de+dois+anos+de+idade.pdf?MOD=AJPERES>

Essa ação foi necessária devido à publicação da RDC n° 26/2014, que instituiu a possibilidade de utilização, no caso do registro simplificado no Brasil, das monografias publicadas pelo HMPc, dentre elas, a da *Hedera helix*. Essa monografia contraindica o uso de *Hedera helix* em crianças menores de dois anos devido ao risco de agravar os sintomas respiratórios: *Contraindication: Children under 2 years of age because of the risk of aggravation of respiratory symptoms. The use in children under 2 years of age is contraindicated.* (monografia disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2011/04/WC500105313.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/04/WC500105313.pdf)).

Os estudos existentes sobre a planta para utilização nessa faixa etária não são claros em diversos pontos, como, por exemplo, em quantas crianças menores de dois anos o produto foi testado ou a porcentagem de reações adversas ocorridas nessa faixa etária.

Além disso, o item 13 da RDC n° 137/2003, dispõe que: “*Os produtos contendo Sedativos da tosse e Expectorantes em suas formulações, apresentar na bula e rotulagem das embalagens secundárias a advertência: ‘Este medicamento não deve ser utilizado em crianças menores de 2 anos de idade.’*”

De modo a harmonizar as bulas de medicamentos a base de *H. helix* disponíveis no mercado, além de publicarmos a nota no portal da Anvisa, foram enviados comunicados às empresas detentoras de registro, solicitando que incluam a informação nas bulas dos produtos. Assim, até o final de março de 2015, todas as bulas de fitoterápicos registrados a base de *Hedera* já deverão conter essa restrição.

As empresas devem lembrar que a informação sobre restrição de uso por faixa etária deve constar também na embalagem dos medicamentos, devendo as empresas peticionar eletronicamente a alteração de rotulagem para incluir a restrição.

## 2. Kava Kava

1. Usuária deseja saber se o medicamento fitoterápico Kawa Kawa precisa de receita e da sua retenção. Relata que verificou a informação que conforme a RE N° 356/2002 este fitoterápico precisa ter receita para a sua venda e manipulação. Usuária afirma que não encontrou a resolução que contenha essa informação. Solicitante deseja uma resolução, portaria ou norma que tenha as informações referentes ao medicamento

Kawa kawa e também de forma geral, em relação a todos os fitoterápicos, se é necessário a receita e a sua retenção.

**Resposta COFID:** O medicamento fitoterápico obtido da planta *Piper methysticum* G. Forst. (nome popular Kava-kava) é de venda sob prescrição médica, não sujeita à retenção de receita, conforme Resolução nº 356/2002 e IN nº 2/2014, instrução normativa onde podem ser encontradas as informações para o registro simplificado de várias plantas medicinais, incluindo a Kava-kava.

A restrição de venda de um medicamento é definida considerando os dados disponíveis de segurança do seu uso, suas indicações terapêuticas e a necessidade de acompanhamento médico, entre outros fatores, não existindo uma única norma que contemple todos os casos.

Como exemplo de normas que tratam do assunto, destacamos a RDC nº 138/2003, que estabelece uma lista de grupos e indicações terapêuticas consideradas de venda sem prescrição médica; a Portaria nº 344/1998, que trata das substâncias sujeitas a controle especial; e a própria IN nº 2/2014, anteriormente citada. Além dessas, especificamente relacionada à necessidade de venda sob prescrição médica de medicamentos contendo Kava-kava, citamos a Resolução nº 356/2002.

Destacamos que, para os fitoterápicos registrados conforme o registro simplificado, a restrição será aquela descrita na IN nº 02/14. Já para os medicamentos fitoterápicos não presentes nessa lista, caso a indicação terapêutica se encontre na RDC nº 138/13, estes serão isentos de prescrição médica. Caso a indicação não esteja descrita nessa norma, o medicamento fitoterápico será de venda sob prescrição médica. Já os produtos tradicionais fitoterápicos serão todos isentos de prescrição médica, uma vez que são aprovados para doenças que podem ser tratadas sem acompanhamento médico.

### **3) *Echinacea purpurea***

Conforme a IN nº 02/2014, *Echinacea purpurea* apresenta a restrição de uso “venda sob prescrição médica” e indicações “Preventivo e coadjuvante na terapia de resfriados e infecções do trato respiratório e urinário”. Se verificarmos a GITE (RDC nº 138/2003), indicações como sintomas da gripe e de resfriados estão previstos, bem como disúria, dor/ardor/desconforto para urinar (antissépticos urinários). Gostaríamos de saber por qual motivo este fitoterápico deve ser comercializado no Brasil somente

sob prescrição médica, já que em vários países da Europa, onde é amplamente utilizado pela população, tem venda livre inclusive sob a forma de suplementos alimentares e produtos pediátricos.

**Resposta COFID:** Infecções do trato respiratório e urinário exigem acompanhamento médico tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento, por isso o medicamento é de venda sob prescrição médica. Os sintomas de gripe e resfriados, assim como disúria, dor/ardor/desconforto para urinar, nem sempre são devidos a uma infecção. A *Echinacea purpurea* age como imunomodulador, aumentando a defesa do organismo a infecções. Esse modo de ação é complexo e diverge do grupo terapêutico de analgésicos antitérmicos ou antipiréticos ou dos antissépticos urinários.

#### **4. Ibogaína**

1. O usuário informa que entrou em contato outras vezes com a ANVISA, e já solicitou que o estudo da substância Ibogaína fosse mais detalhado, pois a mesma já é proibida nos EUA e aqui no Brasil ainda não é, mas os efeitos colaterais da substância são terríveis. O usuário deseja saber qual a posição da ANVISA referente ao assunto, e a proibição desta substância no Brasil.

**Resposta COFID:** Informamos que não há, atualmente, restrições legais à ibogaína no Brasil, conforme atualizações da Portaria nº 344/98, mas seu uso como medicamento não está regulamentado, uma vez que a Anvisa não recebeu nenhum pedido de registro para essa substância. Dessa forma, o único modo legal de utilizar a substância no país é por meio da manipulação em farmácias autorizadas, a partir da prescrição de profissional habilitado.

Pelo fato de, até o momento atual, não existir produto registrado na Anvisa com ibogaína, não nos foram apresentados dados de publicações técnico-científicas ou estudos não-clínicos e clínicos que suportem a segurança e eficácia dessa substância ou do derivado vegetal de iboga, portanto, não conhecemos quais os benefícios da utilização nem quais os efeitos colaterais que pode causar. Orientamos que eventos adversos devido ao uso do produto sejam relatados por meio do Notivisa, conforme link já disponibilizado anteriormente.

2. Prezados, meu nome é XXX e fiz uso de chá da raiz da Iboga em algumas pessoas, para tratamento religioso, ocorre que algumas pessoas são contra e chegaram a mencionar que seria ilegal e eu poderia ter complicações, pois não posso dar chá para ninguém... pergunto, como posso praticar minha crença de forma legal? Concordando ou não, a lei é para ser cumprida, por isso peço auxílio dos senhores.

**Resposta COFID:** A Anvisa regulamenta o uso de plantas medicinais empregadas com finalidade terapêutica, comercializadas sob a forma de medicamentos. No Brasil, os medicamentos podem ser industrializados por indústrias farmacêuticas ou manipulados em farmácias, sendo essa atividade, em qualquer caso, regulada pela Anvisa.

Assim, qualquer medicamento industrializado a base de plantas medicinais deve ser registrado perante esta Agência e só pode ser produzido por empresa devidamente autorizada, ou seja, que possui autorização de funcionamento expedida pela Anvisa. No mesmo sentido, medicamentos contendo plantas medicinais só podem ser manipulados por farmácias devidamente autorizadas pela Anvisa.

O uso não medicinal das plantas não é objeto de regulamentação por parte desta Agência.

## 5. *Ginkgo biloba*

1. Buscando um melhor entendimento da RDC 26/14 e IN 02/14, gostaríamos de alguns esclarecimentos em relação ao Teste de Marcador negativo para Ácidos gincólicos para *Ginkgo biloba*.

Atualmente a empresa XXX adquire de uma empresa alemã o extrato padronizado de *Ginkgo biloba* e realiza o controle de qualidade desse material baseado na monografia da Farmacopéia Americana (USP). Na referida monografia existem testes que controlam a quantidade dos principais constituintes ativos que devem estar presentes no extrato, como por exemplo as triterpeno lactonas (ginkgolides e bilobalide -cerca de 6%) e glicosídeos flavonóides (cerca de 24%). Adicionalmente é realizado um teste de limite de ácidos gincólicos (alquilfenóis).

Conforme descrito em literatura, a presença desses compostos (alquilfenóis) é indesejável no extrato. Os ácidos gincólicos estão presentes nas folhas de *G. Biloba* e

são removidos durante a produção dos extratos juntamente com outros componentes lipossolúveis. Por isso, todos os fabricantes que desejam vender extratos padronizados reduzem a concentração destes compostos para um limite de até 5 ppm.

Durante uma vasta pesquisa na literatura com intuito de avaliar a necessidade de realização do teste de ácidos gincólicos no produto acabado, verificou-se que não há nenhum relato bibliográfico de controle desses componentes no produto acabado, tanto em análises de liberação quanto em análises de estabilidade (foram apresentadas diversas referências pela empresa).

Observando a estrutura dos principais componentes do extrato de *G. biloba* (triterpeno lactonas e glicosídeos flavonoides) é possível concluir que os ácidos gincólicos não possuem qualquer relação estrutural com os mesmos, ou seja não são produtos de degradação oriundos dos componentes ativos do extrato. É sabido que sua presença nas folhas da planta é uma ocorrência natural e uma vez que é removido e controlado no extrato, não há a necessidade de quantificá-los no produto acabado.

Por fim, entendemos que havendo o teste de limite de ácidos gincólicos no controle de qualidade do extrato, não há necessidade de testes adicionais a serem realizados no produto acabado pela impossibilidade de que esses compostos sejam gerados durante a fabricação e/ou validade do produto.

**Resposta COFID:** É possível a não apresentação do teste para limite de ácido gincólico no produto final, desde que a empresa apresente os resultados para o derivado vegetal, juntamente com a justificativa e literatura que a embasem a decisão, conforme apresentado neste e-mail. No momento da análise técnica, a COFID avaliará os pontos apresentados, e, caso julgue necessário, solicitará mais informações à empresa.

2. Conforme §3º do Art. 15 da subseção II – do derivado vegetal, da seção V – Relatório de produção e controle de qualidade do capítulo II – do Registro de Medicamentos Fitoterápicos e Produtos Tradicionais Fitoterápicos, a empresa produtora do medicamento fitoterápico pode apresentar laudo de análise do derivado vegetal contemplando somente os itens III, V, VI e VII e laudo de análise do fabricante do derivado vegetal contemplando todos os itens do Art. 15? O item b do item III deve ser feito em todas as etapas do processo (produtor da droga vegetal, produtor do extrato vegetal e produtor do medicamento fitoterápico)? A empresa produtora do medicamento fitoterápico pode apresentar laudo de análise do derivado vegetal contemplando

somente os itens III, V, VI e VII e laudo de análise do fabricante do derivado vegetal, sendo necessário enviar laudo de fornecedor, contendo as informações constantes do art. 8º, inciso I, e art. 15, incisos I, II e IV. A determinação de resíduos de agrotóxicos em matérias-primas vegetais deverá constar obrigatoriamente no registro ou na notificação dos fitoterápicos. A empresa possui uma dúvida em relação ao emprego de metodologias e especificações para o derivado vegetal da espécie *Ginkgo biloba*. Conforme demonstrado abaixo, há diferenças que tangem a forma de padronização e faixa para os marcadores terpenolactonas, verificadas entre a Instrução Normativa (IN) nº 2 de 13/05/2014 e a monografia Ginkgo Dry Extract, Refined and Quantified da Farmacopéia Européia 8.0:

Instrução Normativa 2/14: GLICOSÍDEOS FLAVONOIDES: 22% - 27%; TERPENOLACTONAS: 5% - 7%; ÁCIDOS GINKGÓLICOS: máx. 5 µg/g;

Farmacopéia Européia 8.0: GLICOSÍDEOS FLAVONOIDES: 22% - 27%; TERPENOLACTONAS (BILOBALÍDEO): 2,6% - 3,2%; TERPENOLACTONAS (GINKGOLÍDEOS A, B e C): 2,8% - 3,4%; ÁCIDOS GINKGÓLICOS: máx. 5 µg/g.

A empresa gostaria de saber se, no controle de qualidade do extrato seco de *Ginkgo biloba*, poderia empregar a monografia oficial em questão da Farmacopéia Européia 8.0 como referência para os métodos analíticos, porém considerando a forma de padronização e a faixa preconizada pela legislação vigente (somatório dos teores de ginkgolídeos A, B, C e bilobalídeo = 5% a 7%)?"

**Resposta COFID:** A Instrução Normativa nº 2/14 considera as TERPENOLACTONAS como a soma de ginkgolídeos A, B, C e bilobalídeo, e especifica a faixa de 5% - 7%, enquanto que a Farmacopeia Europeia 8.0 considera separadamente TERPENOLACTONAS (BILOBALÍDEO): 2,6% - 3,2% e TERPENOLACTONAS (GINKGOLÍDEOS A, B e C): 2,8% - 3,4%. Ao somar bilobalídeo e ginkgolídeos A, B e C, obtidos de acordo com a Farmacopeia Europeia, teremos 5,4% - 6,6%, portanto, uma faixa mais estreita que a da nº IN 02/14. Sendo assim, a empresa pode, no controle de qualidade do extrato seco de *Ginkgo biloba*, empregar a monografia oficial em questão (Farmacopeia Europeia 8.0) como referência para os métodos analíticos e considerar a forma de padronização e a faixa preconizada

pela legislação vigente (somatório dos teores de ginkgolídeos A, B, C e bilobalídeo = 5% a 7%).

## **6. *Panax ginseng***

Necessitamos de orientações no que tange à renovação de registro de um medicamento fitoterápico XXX e necessita providenciar sua renovação ainda neste mês. Ocorre que o registro deste medicamento fora concedido através de pontuação, sendo apresentadas referências bibliográficas para a comprovação de sua eficácia e segurança. Neste contexto, todas as questões relacionadas ao controle de qualidade, bem como a própria posologia, foram estabelecidas de acordo com as referências apresentadas na ocasião da solicitação de registro. O controle de qualidade utiliza como marcador ginsenosídios totais calculados como Rg1 e o método adotado consiste em espectrofotometria. Diante das alterações promovidas pela IN 02/2014 no que tange a registro simplificado de *Panax ginseng*, a empresa deseja adequar-se a esta categoria de medicamento fitoterápico e, para tanto, solicita orientações para a condução. A empresa já iniciou as ações necessárias para as adequações no controle de qualidade, de forma a atender aos requisitos da IN 02/2014, entretanto teme por não concluir a tempo do protocolo da renovação de registro. Neste contexto, lembramos que a RDC 26/2014 menciona no Art. 72: *"Art. 72. Quando da atualização das listas de registro simplificado de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, empresas que possuam fitoterápicos registrados contendo espécies que sofreram modificações que impliquem necessidade de novo desenvolvimento de produto e/ou nova metodologia analítica e/ou nova validação e/ou novo estudo de estabilidade terão um prazo de até três anos para adequação, prazo esse contado a partir da data de publicação da alteração dessas listas, nas seguintes condições:*

*I - para as petições já protocoladas na Anvisa ou que venham a ser protocoladas em até um ano da publicação das listas de registro simplificado; II - para produtos já registrados que venham a ter renovações a ser peticionadas em até três anos de publicação das listas de registro simplificado, nos termos do Parágrafo 2º do art. 8º do Decreto nº 8.077/2013; § 1º - As demais petições não citadas nos Incisos I e II devem ser protocoladas adequadas ao disposto nas listas de registro simplificado de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos atualizadas. § 2º Ao fim do período descrito nos Incisos I e II, caso a alteração não tenha sido implementada, será publicado o indeferimento do registro do produto. § 3º A adequação prevista nos Incisos I e II pode ocorrer antes desse prazo a critério da empresa. § 4º Nos casos particulares em que for detectado risco sanitário os prazos poderão ser alterados por decisão da Anvisa."*

Exposto isto, entendemos pela viabilidade de usufruir dos prazos estabelecidos pelo Art. 72 para a adequação do medicamento à categoria de medicamento fitoterápico de registro simplificado. Caso nosso entendimento não esteja correto, gostaríamos de receber orientações sobre como proceder.

**Resposta COFID:** Caso a empresa já tenha apresentado dados de segurança e eficácia para registro por pontuação, que embasaram a posologia e controle de qualidade, ou seja, que referenciavam o marcador ginsenosídeos totais calculados como Rg1, então a empresa já deve possuir dados clínicos sobre o produto, considerando que a pontuação, na norma anterior, exigia a apresentação de pelo menos um estudo com dados de utilização em seres humanos. Assim, a empresa pode optar por continuar o controle com esse marcador e reenviar os dados escolhidos e estudos citados.

Caso a empresa julgue que dentre esses dados pré-apresentados não exista um bom estudo clínico para enquadramento como medicamento fitoterápico, a empresa pode adicionar dados de estudo clínico que cite o marcador referenciado no momento da renovação,.

O Art. 72 da RDC nº 26/14 se aplica aos fitoterápicos já registrados pelo registro simplificado e quando a lista de registro simplificado de fitoterápicos é alterada. Assim, a empresa já seguia uma norma padrão da Anvisa de registro simplificado, o que não corresponde ao caso apresentado, em que a comprovação de segurança e eficácia foi feita por pontuação. Nesse caso, pelo informado no e-mail, percebe-se que a empresa também não seguia a padronização do registro simplificado anterior (IN nº 05/08), que era:

Nomenclatura botânica: Panax ginseng C. A. Mey.

Nome popular : Ginseng

Parte usada: Raiz

Padronização/Marcador: Ginsenosídeos totais (Rb1, Rg1)

Derivado de droga vegetal: Extratos, tintura

Indicações/Ações terapêuticas: Estado de fadiga física e mental, adaptógeno

Dose Diária: 5 a 30 mg de ginsenosídeos totais (Rb1, Rg1)

Existem muitas documentações técnico-científicas disponíveis para o Ginseng, portanto, sugerimos que a empresa apresente estudos que referenciem o produto como

está atualmente registrado, podendo fazer a alteração do controle de qualidade posteriormente.

Em qualquer das decisões tomadas, a empresa pode solicitar reunião com a COFID para discussão das estratégias a serem apresentadas.

## 7. *Passiflora incarnata x Passiflora edulis*

1. Pretendemos solicitar registro da *Passiflora incarnata* L., porém na IN 02/14 somente consta a *Passiflora edulis* Sims. Recebemos um retorno do fabricante que por sua vez recebeu um retorno da ANVISA via sindicato das indústrias e gostaríamos de confirmar se o entendimento permanece o mesmo para prosseguirmos com o registro do produto conforme a IN 02/14.

Com a publicação da IN 02/2014 verificamos que houve somente a inclusão da *Passiflora edulis* à lista de Produtos Tradicionais Fitoterápicos. Como ficam os produtos que estão sendo desenvolvidos a partir da *Passiflora incarnata*? Haverá uma republicação desta IN com a inclusão da *Passiflora incarnata*?

**Resposta COFID:** Não houve a inclusão de uma nova espécie no registro simplificado, mas alteração do nome conforme padronizado na lista de DCB republicada em 2014, baseado nos principais sites de informações botânicas (*The Plant List, Tropicos*).

Segundo essas informações, as duas espécies seriam consideradas sinônimas e o nome que foi adotado pela Comissão de DCB da Farmacopeia Brasileira foi *Passiflora edulis*. Assim, a lista do registro simplificado foi atualizada para que ficasse com a DCB correta.

Após receber diversos questionamentos sobre o assunto, a COFID questionou a Farmacopeia Brasileira, que orientou, por meio do seu CTT de Farmacognosia, que as duas espécies não devem ser consideradas sinônimas, e assim, foram republicados os dados da passiflora no registro simplificado, por meio da IN nº 10/2014, que corrigiu a informação do nome científico para o maracujá a ser adotado no registro simplificado brasileiro.

É importante que as empresas observem que, nesta mudança da DCB publicada pela RDC nº 2/2014, o código de DCB que era da *P. incarnata* passou a *P. edulis* -

10735, enquanto um novo código foi designado para a *P. incarnata* - 10879. Esse novo código DCB é que deve ser utilizado para os fitoterápicos obtidos de *P. incarnata*.

No mesmo dia da publicação da IN nº 10/14, em 27/11/2014, foi publicada a RDC nº 66/14, que incluiu os dizeres legais a serem inseridos no folheto informativo dos PTF. A RDC nº 66/14 pode ser obtida por meio do link: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/7ad7ec00465bd263a976bd99223cd76e/RDC+66-2014.pdf?MOD=AJPERES>

## 8) Alcachofra

Gostaria de uma informação referente ao doseamento de derivados de ácido cafeoilquínico expressos em ácido clorogênico no extrato seco de alcachofra, ao testar algumas metodologias, observa-se variação na quantidade de picos de derivados de ácido cafeoilquínico que aparecem no cromatograma. Sabe-se que devemos somar todos os picos que aparecem e relacionar com o padrão de ácido clorogênico, contudo, gostaria de saber qual a quantidade de picos de derivados de ácido cafeoilquínico que Anvisa exige que seja determinado em um doseamento de extrato de Alcachofra? Ou seja, se apresentarmos um cromatograma com método validado onde aparecem 4 picos de derivados de ácido cafeoilquínico mais 1 pico de ácido clorogênico, este nosso método será aceito pela Anvisa caso a empresa queira solicitar um registro novo de Alcachofra?

**Resposta COFID:** Devem ser avaliadas várias amostras do extrato para definir quais são os picos característicos (espectro de absorção semelhante e presentes em todos os lotes) e se o teor da soma dos componentes é reproduzível lote a lote. Já há publicações técnico-científicas referindo-se a métodos por cromatografia líquida e citando alguns picos característicos. Após escolher os picos que se repetem em vários lotes de matéria-prima, a quantificação se dá pela somatória da área dos picos e comparação com a concentração e área do padrão de referência ácido clorogênico.

Posteriormente a COFID recebeu outros questionamentos relacionados ao doseamento de alcachofra e publicou no portal da Anvisa (na área de medicamentos – fitoterápicos) orientação específica sobre o assunto: [Seleção e determinação do teor de marcadores em extratos de Cynara scolymus;](#)

## **9) *Uncaria tomentosa***

Sobre a inclusão da Uncaria na IN 02/14 uma vez que: a Uncaria tomentosa não foi objeto de discussão na CP 14/13; a dose ali prevista é fixa "por forma farmacêutica" e não posologia diária, o que gera confusão; prevê os alcaloides oxindólicos tetracíclicos como marcador negativo em divergência com a monografia USP para o extrato de Uncaria, a qual prevê limite máximo para este marcador.

**Resposta COFID:** O registro simplificado é uma alternativa, não sendo obrigatório segui-lo. Por outro lado, é importante que algumas informações sejam avaliadas em todos os produtos, já que estão relacionadas a sua segurança. Assim, não é obrigatório que os produtos hoje no mercado sigam a padronização do registro simplificado, mas é importante que incorporem a análise de alcaloides oxindólicos tetracíclicos nesse caso, conforme previsto nas farmacopeias reconhecidas.

As informações incluídas no registro simplificado foram solicitadas, na consulta pública, por uma associação do setor regulado, de acordo com os dados técnico-científicos apresentados, que embasaram a inclusão.

A IN nº 02/14 trouxe dois marcadores negativos, para Ginkgo e Uncaria, marcadores importantes por estarem relacionados à segurança do uso do produto, sendo importante incorporar essa análise nos produtos hoje já registrados. No momento da renovação, essa informação provavelmente será solicitada, portanto, orientamos que a empresa procure incorporar a análise antes de receber a exigência.

## **ENQUADRAMENTO**

### **a) RDC 26/2014**

1. A RDC 26/2014 que trata de registro de medicamento fitoterápico e o registro e notificação de produto tradicional fitoterápico, contempla em seu CAPÍTULO V - *"Art. 38 - Somente será permitida a notificação como produto tradicional fitoterápico daqueles Ifav que se encontram listados na última edição do Formulário de Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (FFFB) e que possuam monografia específica de controle da qualidade publicada em farmacopeia reconhecida pela Anvisa, de acordo com os seguintes critérios."* Para regularização junto a esta ANVISA do produto Xarope de Guaco, observou-se que o mesmo se encontra listado

no Formulário de Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (pág. 121) conforme descrito na RDC 26/2014. Consultando a IN 02/2014 que publica a “*Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado*” e a “*Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado*”, o mesmo IFAV encontra-se na Lista de Produtos Tradicionais Fitoterápicos de Registro Simplificado. Nessa situação em que o Xarope de Guaco, perante a RDC 26/2014, enquadra-se como Notificação de Produto Tradicional Fitoterápico e perante a IN 02/2014 enquadra-se (mesma forma farmacêutica) como Registro Simplificado de Produto Tradicional, gostaria de saber qual é o real enquadramento deste produto. Trata-se de uma notificação ou registro simplificado? Como fazer esta distinção?

**Resposta COFID:** O enquadramento de um fitoterápico como medicamento ou produto tradicional fitoterápico, bem como da via a ser utilizada para registro ou notificação, depende da análise das características do produto em face de alguns pontos específicos, estabelecidos na normativa vigente. Decidir se o produto será de registro simplificado ou notificado, sendo possível as duas situações, cabe à empresa.

De acordo com o art. 38 da RDC nº 26/2014, para notificação de produto tradicional fitoterápico (PTF) deverão ser atendidas as duas condições ali elencadas: IFAV que se encontre listado na última edição do Formulário de Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (FFFB) e que possua monografia específica de controle da qualidade publicada em farmacopeia reconhecida pela Anvisa. Assim, se o PTF a ser enquadrado cumprir as duas condições dispostas no art. 38 da RDC nº 26/2014, ele poderá ser notificado. Note-se que, nesse caso, também deverá ser observado o que dispõe o art. 65 da RDC nº 26/2014. Quanto ao guaco, especificamente, não conhecemos, atualmente, monografia em farmacopeia reconhecida,, assim, esse IFAV não poderia ser notificado e, caso o PTF satisfaça apenas uma das duas condições apresentadas no art. 38 da RDC nº 26/2014, não poderá ser notificado; no entanto, se cumprir com todos os requisitos constantes da IN nº 2/2014, poderá ser registrado por meio do registro simplificado. Por fim, não satisfeitas as condições para notificação nem para registro simplificado, a empresa ainda terá a opção de peticionar o registro como PTF, considerando que não existem atualmente estudos clínicos que embasem o registro do guaco como MF.

O FFFB inicialmente foi publicado como um documento para orientar a manipulação em farmácias magistrais, mas, considerando sua importância por serem suas formulações entendidas como oficiais no país, a COFID o tornou oficial como

indicador para notificação de fitoterápicos, como previsto na RDC nº 26/14. O FFFB está em processo de republicação, em junho de 2014 foram convidadas as farmácias vivas do País para apresentar suas formulações à Anvisa e, em breve, o formulário passará por Consulta Pública (CP). Já foi realizado um levantamento de monografias internacionais que poderiam ser incluídas de modo a ter o maior número de produtos notificados possível. A COFID está solicitando a contratação de mais especialistas para finalizar esse processo e aumentar o número de monografias que constarão no formulário, enquanto o CTT da Farmacopeia está analisando as formulações das farmácias vivas.

2. A Resolução RDC nº 26/14, no Art. 63, parágrafo único, dispõe sobre adequação de rotulagem para os produtos que passarem a se enquadrar na categoria de Produto Tradicional Fitoterápico. Contudo, no momento da renovação não é exigido o envio da embalagem e do folheto informativo. Desta forma, gostaríamos de saber se paralelamente à solicitação de renovação, devemos peticionar a alteração de bula e rotulagem?

**Resposta COFID:** Será publicado, em breve, pela CBREM, um texto orientando como deverá ser feito o peticionamento de bulas e folhetos de fitoterápicos. A COFID orienta que, no momento da primeira renovação após a RDC nº 26/14, momento em que será avaliado o enquadramento do produto, sejam enviados os textos de bula ou folheto informativo e rotulagens para avaliação da adequação. Após o deferimento da renovação pela COFID, a empresa será orientada a peticionar os textos de bula ou folheto informativo e rotulagens.

3. Conforme a RDC 26, de 13 de maio de 2014, a documentação necessária para a submissão de renovação de registro de medicamento fitoterápico é informada no Cap. IV, conforme exposto a seguir:

#### *CAPÍTULO IV - DA RENOVAÇÃO DO REGISTRO*

*“Art. 35. Todas as empresas, com antecedência máxima de doze meses e mínima de seis meses da data de vencimento do registro já concedido, deverão apresentar à Anvisa os seguintes documentos para efeito de renovação:*

*I - FP devidamente preenchido;*

*II - via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;*

*III - cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) válido, emitido pela Anvisa para a linha de produção na qual o fitoterápico será fabricado, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC;*

*IV - Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (RPF) para o medicamento ou produto tradicional fitoterápico com fichas de notificação de eventos adversos preenchidas, caso esses tenham sido relatados, conforme RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009, que Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, ou suas atualizações;*

*V - resultados dos estudos de estabilidade de acompanhamento;*

*VI - listagem que contemple todas as alterações e inclusões pós-registro ocorridas durante o último período de validade do registro do medicamento ou produto, acompanhada de cópia do Diário Oficial da União (DOU) ou, na ausência, cópia do(s) protocolo(s) da(s) petição(ões) correspondente(s); e*

*VII - cópia das notas fiscais comprovando a comercialização do fitoterápico e a relação de estabelecimentos compradores, em um máximo de três notas fiscais emitidas no País, por forma farmacêutica e concentração.*

*Art. 36. As alterações na bula, no folheto informativo e nas rotulagens devem ser solicitadas por notificação específica, não podendo ser inseridas em bula, folheto informativo e rotulagens informações não aprovadas pela Anvisa no momento do registro ou em petições de alterações pós-registro, sujeitando-se os infratores às medidas sanitárias cabíveis.*

*Art. 37. Para a renovação do registro de produtos importados deverão ser apresentados, além do disposto no art. 35, laudos analíticos do controle da qualidade de três lotes importados nos últimos três anos, de acordo com a forma farmacêutica, realizados pelo importador no Brasil”.*

Ao consultar o assunto da referida petição (assunto 1699) no site desta r. Agência, verificamos que algumas documentações constantes no checklist não são requeridas pela RDC 26/14. As documentações adicionais no checklist da ANVISA são os itens 9 e 10, informadas a seguir:

“Área: Medicamento

Assunto: **FITOTERÁPICO - Renovação de Registro de Medicamento.**

(...)

**Item 9 - PARA PRODUTOS IMPORTADOS:** Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação emitido pela ANVISA para a empresa fabricante OU NA AUSÊNCIA comprovante do pedido de inspeção extrazona, acompanhado do Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos, por linha de produção, emitido pelo órgão responsável pela Vigilância Sanitária do País fabricante.

**Item 10 - PARA PRODUTOS IMPORTADOS:** Tradução juramentada do certificado de boas práticas de fabricação e controle (BPFC) emitido pelo órgão responsável pela vigilância sanitária do País fabricante, ou justificativa da isenção deste documento”.

Desta forma, gostaríamos de esclarecer se as documentações adicionais do check-list (itens 9 e 10) são mandatórias no dossiê de renovação de registro de medicamento fitoterápico.

**Resposta COFID:** O Certificado de BPF é pedido no Inciso III do Art. 35. Quanto ao Item 10 do check-list, todos os documentos oficiais internacionais devem ter tradução juramentada, assim, os documentos citados nesse caso do check-list devem ser apresentados.

A COFID, após a publicação da RDC nº 38/14 e da RDC nº 26/14, fez um extenso trabalho de revisão dos assuntos de petição e dos check-list. Os novos assuntos e check-list estão disponíveis para peticionamento. Caso seja encontrado algum erro em um desses assuntos, solicitamos que informem à COFID por meio do e-mail: [cofid@anvisa.gov.br](mailto:cofid@anvisa.gov.br).

Esse e-mail está desabilitado para questionamentos técnicos, os quais devem ser enviados apenas por meio do SAT, mas deve ser utilizado para encaminhamento de documentos solicitados pela COFID, como o caso em questão.

4. Diante das novas normas de medicamentos fitoterápicos, publicadas este ano, algumas questões não estão claras em relação à adequação de um Medicamento já registrado para a RDC 26/2014. Abaixo, seguem nossas considerações e questionamentos:

No caso de um MF, já registrado por normas antigas, seja RDC 48/2004 ou RDC 14/2014, onde a comprovação de segurança e eficácia foi realizada através do Sistema da Pontuação e, agora, diante da vigência da RDC 26/2014, para manter o produto na categoria MF, faz-se necessária atualizar a comprovação de segurança e eficácia através da monografia da EMA. Um exemplo é a *Hedera helix*. Avaliando a RDC 26/2014, artigo 20, temos que todas as informações presentes na monografia da EMA devem ser integralmente seguidas, quando esta for a responsável por comprovar a segurança e eficácia. Analisando o Capítulo IX da RDC 26/2014, entendemos que esta situação se enquadra no artigo 64. Nossa interpretação está correta? Ou seja, um MF registrado anteriormente, com comprovação de segurança e eficácia através da pontuação, poderá somente na 2<sup>a</sup> renovação após a publicação da RDC 26/2014, se adequar às informações presentes na monografia da EMA?

**Resposta COFID:** Não, a interpretação está incorreta. O prazo previsto no Art. 64 é aplicado apenas quando o produto não se encaixa como PTF e também não há estudos clínicos para enquadrá-lo como MF. No caso da Hedera, como existem estudos que podem ser utilizados, a adequação deve ser feita no momento da primeira renovação após a publicação da norma.

Quando, na renovação, houver necessidade do MF ter suas informações adequadas à monografia da EMA e, entre essas adequações, estiverem contempladas alteração de indicação e de posologia, tais alterações podem ser apresentadas na renovação, sem a necessidade de petições pós-registro para Alteração de Posologia e Inclusão de Nova Indicação Terapêutica.

Como apresentado pela COFID durante todo o processo de consulta pública da norma, o intuito não é promover uma reanálise da segurança e eficácia dos produtos que já estão no mercado. O que se pede é apenas que a empresa decida em qual categoria o fitoterápico irá se enquadrar: MF – precisando para isso apresentar estudo clínico de extrato semelhante, que embase a decisão, ou PTF, caso não tenha o estudo clínico e preencha os requisitos previstos na definição de PTF, nos termos do art. 2º da nº RDC 26/14.

Complementando a pergunta anterior, no caso do exemplo do fitoterápico *Hedera helix*, a monografia da EMA traz a seguinte indicação para o USO BEM ESTABELECIDO: "*Expectorante em caso de tosse produtiva*". Porém, no produto registrado, as indicações são bem mais amplas. Dúvida: A COFID considera as indicações como equivalentes, alterando apenas a maneira de descrevê-las, ou considera que a empresa deve alterar a indicação registrada para a indicação exatamente conforme consta descrita na monografia da Hedera presente na EMA? Caso considere que as indicações não sejam equivalentes, a adequação da indicação pode ser realizada no momento de comprovar a segurança e eficácia ou nova petição pós-registro deverá ser realizada para adequação desta indicação?

**Resposta COFID:** Se a empresa pretende seguir a monografia da EMA, a indicação terapêutica deve ficar como descrita naquela monografia. Porém, como o produto já tem registro, a empresa, provavelmente, já apresentou dados de segurança e eficácia, sendo que pelo menos um estudo a ser apresentado era de uso em seres

humanos, de acordo com a norma anterior. Assim, a empresa pode demonstrar que possui comprovação para a indicação já registrada, possivelmente com os dados que já se encontram no processo, podendo reapresentá-los, se forem suficientes, ou enviar estudos adicionais. Há muitos estudos para extratos de *H. helix* que podem ser apresentados para embasar a classificação do produto. A COFID orienta que seja observado se há disponível, pela EMA, o “*Assessment report*” da espécie vegetal, em que podem ser encontrados diversos estudos existentes sobre a espécie vegetal.

As alterações de bula decorrentes dessa adequação às informações da monografia da EMA também deverão ser protocoladas em um pós-registro separado, ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA, ou a bula já contemplando as informações da monografia da EMA pode ser enviada no momento da renovação de registro?

**Resposta COFID:** Pode ser enviada no momento da renovação. Se a renovação for deferida, a COFID solicitará a notificação em petição separada, caso seja necessária, de bula, folheto informativo, ou rotulagem.

5. A usuária deseja saber maiores informações sobre a RDC nº 26/2014, pois nela é informado que os PTF necessitam de folhetos e não mais de bulas como anteriormente. Deseja saber como encaminhar esses folhetos à ANVISA.

**Resposta COFID:** Se o fitoterápico já está registrado, o texto adequado ao folheto informativo deverá ser enviado no momento da adequação à RDC nº 26/2014, ou seja, na primeira renovação de registro após a vigência da norma. Caso se trate de PTF ainda não registrado, o processo de registro já deverá ser submetido adequado à RDC nº 26/2014, inclusive quanto ao folheto informativo.

6. Usuária deseja orientações sobre a RDC 26/2014. Ela informa que a empresa é uma indústria de alimentos e deseja incluir fitoterápicos. Ela relata que já realizou o peticionamento da AFE e irá produzir chás medicinais na forma de sachê. A usuária deseja esclarecer as seguintes dúvidas: 1- Pode notificar todas as espécies que constam no FFFB como chá medicinal? 2- Pode notificar todas as espécies como chá medicinal que constam na IN 2/2014? 3- Precisa peticionar por cada notificação? E pra quem ela

pode distribuir os chás medicinais? 4-Quais análises de controle de qualidade devem ser realizadas após os lotes pilotos?

**Resposta COFID:** A IN nº 02/2014 traz a Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e a Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado, não sendo utilizada para fins de notificação.

É importante salientar que, de acordo com o art. 44, da RDC nº 26/2014, apenas as empresas fabricantes que possuam Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) para medicamentos ou produtos tradicionais fitoterápicos podem notificar e fabricar os produtos abrangidos por essa norma.

O chá medicinal pode ser comercializado por estabelecimentos autorizados a comercializar medicamentos.

De acordo com a RDC nº 26/2014, art. 2º, § 7º *[...] as plantas medicinais sob a forma de droga vegetal, doravante denominadas chás medicinais, serão dispensadas de registro, devendo ser notificadas de acordo com o descrito nesta Resolução na categoria de produto tradicional fitoterápico.* Na seção da RDC nº 26/2014, que trata da “NOTIFICAÇÃO DE PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS (PTF)”, o art. 38 traz o seguinte: *somente será permitida a notificação como produto tradicional fitoterápico daqueles IFAV que se encontram listados na última edição do Formulário de Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (FFFB) e que possuam monografia específica de controle da qualidade publicada em farmacopeia reconhecida pela Anvisa, de acordo com os seguintes critérios: I - deve ser realizada uma notificação individual por produto, conforme esta Resolução, por meio do sítio eletrônico da Anvisa; II - a notificação deve ser atualizada sempre que houver modificação em quaisquer informações prestadas por meio da notificação eletrônica; e III - para a notificação será considerada a concentração, a droga ou o derivado vegetal e a alegação de uso específica descrita no FFFB, podendo haver alterações nos excipientes desde que justificadas.*

Os arts. 38 a 44 da RDC nº 26/2014 tratam sobre a notificação de PTF, nos quais os chás medicinais estão incluídos.

Os testes necessários para o controle de qualidade encontram-se descritos nos arts. 13 a 16, da RDC nº 26/2014, sendo que existem critérios diferentes para os testes caso o fornecedor da droga vegetal seja o mesmo que o fabricante do produto final, ou não. Todas as informações referentes à notificação e controle de qualidade podem ser encontradas na RDC nº 26/2014 e na IN nº 04/2014.

7. De acordo com o Art. 63 - Parágrafo único, da Resolução RDC nº. 26, de 13 de maio de 2014, informa: 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.

Dessa forma, com base no texto acima gostaria das informações: Qual o código de assunto para informar a adequação da embalagem e do folheto informativo?

Após o envio do processo em adequação da embalagem e folheto informativo, a empresa deverá aguardar análise ou será de implementação imediata?

**Resposta COFID:** A adequação da embalagem e folheto informativo deve ser feita na primeira renovação de registro do medicamento, após a vigência da RDC nº 26/2014. As embalagens e folhetos adequados devem ser encaminhados juntamente com a petição de renovação de registro. Após análise e aprovação da Anvisa, será solicitado que a empresa notifique a alteração do folheto informativo, o que permitirá que o texto aprovado seja disponibilizado na área do bulário eletrônico da Anvisa.

A empresa deve aguardar manifestação favorável da Anvisa na renovação para implementação.

8. Confrontando as informações do artigo 35 da RDC nº 26/2014 e a relação de documentos de instrução para RENOVAÇÃO DE REGISTRO de produtos tradicionais fitoterápicos (Assunto código 10690), questiono se são apenas os documentos descritos que deverão ser encaminhados, não necessitando relatórios de produção, controle de qualidade e segurança e eficácia conforme era previsto pelo artigo 29 da RDC nº 14/2010? Saliento que o questionamento acima refere-se a casos em que não se aplicam mudanças previstas pela RDC nº 38/2014.

**Resposta COFID:** Para fins de renovação de registro, caso não tenha ocorrido nenhuma alteração de produção do medicamento prevista na RDC nº 38/2014, devem ser encaminhados os documentos solicitados na RDC nº 26/2014, para renovação, constantes nos artigos 35 a 37 da norma. Era prevista a apresentação dos relatórios de produção e controle de qualidade na renovação pela RDC nº 14/2010, porque esta alterou a forma de apresentação desses documentos em relação à RDC nº 48/14, porém não houve novas alterações na RDC nº 26/2014.

9. Há uma dúvida em relação à RDC 26 de 2014, no que tange à necessidade do Certificado de BPFC, válido, emitido pela ANVISA para a linha de produção na qual o fitoterápico será fabricado. Segundo item IV do artigo 5 da RDC 26/2014, pede: CBPF, válido, emitido pela Anvisa, para a linha de produção na qual o fitoterápico será fabricado, ou cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC. No inciso 3 deste mesmo artigo, é informado que ausência do CBPF válido não impedirá a submissão do pedido de registro, mas impedirá sua aprovação. Diante do exposto acima, segue a dúvida: não ficou claro se o relatório de inspeção com situação satisfatória para a linha de produção que o fitoterápico será fabricado será aceito, na ausência do CBPFC válido.

**Resposta COFID:** O relatório de inspeção com situação satisfatória para a linha de produção que o fitoterápico será fabricado será aceito no momento do peticionamento, porém, no momento do deferimento, a empresa deve estar com o CBPF válido. Esse texto foi inserido por pedido das associações, na consulta pública, para harmonizar com a CP1 de medicamentos sintéticos. Caso a empresa tenha problemas com essa situação, poderá agendar reunião para discussão com a COFID.

10. Os artigos 22 a 26 da RDC 26/2014 dispõem sobre as medidas a serem tomadas pelo solicitante do registro de PTF. Uma das formas para enquadramento como PTF é a comprovação de uso pelo mínimo de 30 anos e diversos itens são exigidos para comprovação do PTF por esta forma. Solicitamos, por gentileza, confirmar se o estabelecido no parágrafo 4 do artigo 22 da RDC 26/2014 (abaixo citado), se aplica a PTF a serem registrados com excipientes diferentes daqueles encontrados em literaturas que comprovarão o uso por mais de 30 anos e se a comparação de que a alteração de excipiente referida neste dispositivo se aplica ao produto que se pretende registrar com aquele disponível na literatura. Se for isto, a empresa terá que produzir um produto com excipientes citados nas literaturas para comparar com o produto que terá seu registro solicitado? Temos dúvidas na abrangência deste artigo, visto que dificilmente as literaturas disponíveis citam excipientes para o produto. Caso nosso entendimento esteja equivocado, solicitamos esclarecimentos sobre como aplicar este parágrafo para a comprovação do produto enquadrado como PTF, através da comprovação por tempo de uso.

**Resposta COFID:** Como afirmado no questionamento, as literaturas dificilmente citam excipientes em fitoterápicos, assim, a literatura para comprovar a tradicionalidade, na maioria dos casos, refere-se apenas ao ativo, devendo a empresa comprovar a tradicionalidade para o ativo, o qual deve ter sido elaborado nas condições de obtenção as mais próximas possíveis das descritas no uso tradicional, quando estas são descritas.

A previsão do parágrafo 4 do artigo 22 não é para quando a comprovação de tradicionalidade de uso é feita por dados de literatura, mas sim, com dados do próprio produto, já registrado há mais de 30 anos.

Até a norma anterior, não se permitia, para a renovação de produtos por tradicionalidade, que tivessem sido realizadas alterações de excipientes, o que é permitido nessa norma nova, a RDC nº 26/2014. Para um produto que está na renovação atualmente, mantendo seu registro pelos últimos 30 anos, sem solicitar a alteração de excipientes ainda não aprovada no momento da renovação após a RDC 26/14, a empresa pode justificar que alteração de excipientes realizada no passado foi aprovada pela Vigilância Sanitária, assim, em tese, manter-se-ia o perfil do produto registrado.

A comparação dos extratos com diferentes excipientes demonstrando que não houve mudança no perfil se aplicaria essencialmente em dois casos: 1 – a empresa pretende alterar um excipiente juntamente a primeira renovação após a publicação, ou seja, tem uma petição de alteração de excipientes ainda não aprovada; 2- no caso de um produto antigo, que teve registro por um período de 30 anos, sem registro válido atualmente, que vá solicitar registro conforme a RDC 26/14, alterando excipientes de sua antiga formulação. É nesses casos que se deve demonstrar que essas alterações não promoveram mudanças significativas no perfil cromatográfico do produto.

11. Em razão da publicação da RDC 26/2014, gostaríamos de saber se seria aceito por esta Agência a realização de mudança de nome comercial em conjunto com a adequação às regras contidas na normativa. O caso em questão trata-se de medicamento fitoterápico associado (3 ativos), já registrado e nos termos da nova norma, seria classificado como medicamento fitoterápico. Ocorre que a norma estabelece regras para adequação na primeira renovação permitindo a supressão dos ativos no art. 70 para os medicamentos já registrados, desde que comprovadas a segurança e eficácia da nova formulação. Então, se no caso houver o desenvolvimento de uma nova formulação para contemplar um único ativo, cujo enquadramento passaria a ser medicamento tradicional

constante da lista da IN 02/2014, seria possível no pedido de mudança de nome comercial, apresentar relatório técnico referente à nova formulação contemplando somente 1 único ativo e apresentando todas as provas para a comprovação de sua segurança e eficácia?

**Resposta COFID:** De acordo com o Decreto 8.077/2013, a mudança de nome de um medicamento registrado é permitida antes de sua comercialização.

*Art. 9º Os produtos de que trata este Decreto não poderão ter nome ou designação que induza a erro quanto a sua composição, finalidade, indicação, aplicação, modo de usar e procedência. Parágrafo único. É permitida a mudança de nome de produto registrado antes de sua comercialização, quando solicitada pela empresa.*

A adequação da formulação com supressão de ativos poderá ser apresentada no momento da renovação de registro, para avaliação da área de registro, não podendo constar em uma petição de alteração de nome comercial.

Mesmo sendo permitido pela legislação suprimir ativos em fitoterápicos associados, a COFID orienta que esse caminho seja escolhido apenas em último caso, quando realmente não for possível a manutenção do produto com a formulação já registrada. Em caso de dúvidas, a COFID orienta que seja agendada reunião para discussão das alternativas possíveis para o produto.

12. Quando ficará pronto o sistema de notificação dos Produtos Tradicionais Fitoterápicos? Só poderemos notificar a partir dessa data? Como devemos proceder no caso de um medicamento fitoterápico que terá seu registro com vencimento em maio de 2015 e deveria, pela RDC 26 de 2014, proceder a renovação de registro no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade do produto (de maio à outubro de 2014), sendo que este produto passou a ser caracterizado como produto tradicional fitoterápico de notificação ?

**Resposta COFID:** A COFID e a GGMED têm questionado constantemente a área responsável da Anvisa a respeito da entrega das adequações necessárias à

notificação de produtos tradicionais, porém, essas alterações ainda não estão prontas. A COFID já havia desenvolvido um novo sistema de notificação, que seria utilizado para gases, medicamentos de baixo risco, produtos tradicionais e dinamizados, porém, esse também não foi finalizado pela área responsável. Pelas informações recebidas dessa área, já em 2015, as adequações no sistema antigo para notificação de PTF ficarão prontas em breve. A COFID gostaria que o sistema estivesse pronto no momento da publicação da RDC nº 26/2014, e trabalhou duramente para isso, mas não foi possível. Assim, de modo a não perder a continuidade da validade do registro, sugerimos que a empresa protocole a renovação do registro, apresentando os documentos necessários à renovação, na RDC nº 26/2014, e faça a adequação à notificação simplificada tão logo esteja pronto o sistema.

13) A empresa XXX tem o interesse em comercializar um medicamento fitoterápico de acordo com a RDC 26/2014. Ao verificar a legislação observamos o artigo 38 no qual diz: *"somente será permitida a notificação como produto tradicional fitoterápico daqueles IFAV que se encontram listados na ultima edição do formulário de fitoterápico da farmacopeia brasileira (FFFB) e que possam monografia específica de controle da qualidade, publicada em farmacopeia reconhecida pela Anvisa de acordo com os seguintes critérios."*

A nossa dúvida é: o produto que a empresa pretende comercializar contém como IFAV o XXX e YYY que constam na IN 02/2014, porém o YYY não consta na lista da ultima edição do FFFB não estando de acordo com o artigo citado acima, sendo assim não estamos seguros se podemos notificar o produto, uma vez que um dos IFAV não consta na lista do FFFB, embora esteja no anexo da IN 02/2014. Na farmacopeia consta XXX em solução, sendo que o produto que temos interesse é uma associação de XXX com YYY em cápsula. Diante disso pedimos a essa Agência para confirmar se podemos ou não notificar o medicamento como produto tradicional fitoterápico.

**Resposta COFID:** A RDC nº 26/2014 é clara: só podem ser notificados produtos incluídos no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, e os ativos devem estar da mesma forma que lá descritos. Assim, mesmo que as substâncias estivessem presentes individualmente no Formulário de Fitoterápicos, não poderiam ser notificados em associação. O produto deve ter monografia de controle de qualidade,

pelo menos da droga vegetal, na Farmacopeia Brasileira. Se se tratar de uma formulação específica, a monografia deve ser daquela formulação ou da droga vegetal que se pretende registrar.

14. A Camomila é um fitoterápico que pode ser enquadrado em tradicionalidade de uso, correto? Caso a indústria queira registrar o medicamento específico, quais as documentações necessárias que terei que apresentar da Camomila? Qual o tempo para que o registro esteja pronto?

Caso a indústria queira registrar o medicamento fitoterápico, quais as documentações necessárias que terei que apresentar da Camomila? Qual o tempo para que o registro esteja pronto?

**Resposta COFID:** Para cada planta o enquadramento é feito de acordo com a indicação solicitada pela empresa e com os documentos apresentados para comprovar essa indicação. A camomila sozinha e sem conter nenhum processo de isolamento de determinada substância não pode ser registrada como medicamento específico, pois trata-se de um IFAV a ser registrado como medicamento fitoterápico. Toda a documentação para registro de medicamento fitoterápico encontra-se na RDC nº 26/2014 e nas INs nº 2 e nº 4 de 2014. O tempo para a publicação do registro dependerá dos documentos a serem apresentados pela empresa e do prazo de resposta às exigências exaradas.

15. De acordo com a RDC nº 26/2014, Capítulo IV, Da renovação de registro, Art. 35, parágrafo 3; Quando for enviado na renovação de registro o relatório de Farmacovigilância, este deverá também ser submetido à área responsável por farmacovigilância de medicamentos na ANVISA. Existe algum código de assunto para peticionar o estudo à área responsável pela farmacovigilância?

**Resposta COFID:** Em relação a esse questionamento, foi publicada a notícia no site da Anvisa na área de medicamentos – fitoterápicos: [Orientação para submissão de dados sobre farmacovigilância na renovação de fitoterápicos](#);

16. A empresa pretende incluir um novo fornecedor de matéria-prima vegetal para determinado produto, o qual apresenta características semelhantes ao fornecedor atual. Ambos possuem semelhança nos parâmetros: nome botânico, parte da planta utilizada e solvente extrator, e se diferenciam apenas na proporção do solvente extrator (fornecedor X: etanol 70% / água 30% e fornecedor y: etanol 60% / água 40%), relação droga extrato (X: 10-15:1 e Y: 8 - 12:1), excipientes (X: 70% extrato nativo 30% maltodextrina e Y: 98 - 100% extrato nativo 0 - 2% sílica) e especificação do marcador próximas, sendo que o novo fornecedor apresenta uma especificação mais restrita (X: 28 - 36% e Y: 30 - 36%). Dessa forma, uma vez que as diferenças não são significativas, gostaríamos de saber se podemos considerar que esses extratos são semelhantes, procedendo a inclusão do fornecedor X imediatamente. Se sim, qual o procedimento para regularizar essa situação junto à Anvisa? Em caso negativo, qual o procedimento ou petição a ser seguido.

**Resposta COFID:** As informações não estão completas, o fator mais importante para poder incluir um segundo fornecedor de derivado vegetal é que o novo derivado vegetal cumpra com todas as especificações aprovadas anteriormente no dossiê de registro. A semelhança dos perfis cromatográficos, preferencialmente em vários comprimentos de onda, e do teor de marcador são essenciais. Uma variação importante em um desses parâmetros leva a uma petição de “alteração de especificação de matéria-prima vegetal”, em vez de inclusão de fornecedor. Avaliar a semelhança de derivados vegetais é complicado e exige uma análise caso a caso, a partir do maior número de informações possível. No caso apresentado, são consideradas diferenças significativas a variação expressiva na faixa de relação droga vegetal:derivado, o que leva à diluição/concentração de componentes, assim como a variações quali e quantitativas de excipientes. São aceitáveis variações pequenas na relação dos mesmos solventes (V/V) e uma faixa mais restrita de teor de marcadores para o segundo fornecedor pode ser aceita. Portanto, a empresa deve optar por um dos dois fornecedores neste caso.

Será publicado em breve um guia sobre equivalência de extratos que auxiliará nessas discussões.

17. Usuária deseja saber como registrar medicamentos fitoterápicos importados. Informa que já consultou a RDC nº 81/2008, porém não localizou a informação.

**Resposta COFID:** Todos os procedimentos para registro de fitoterápicos, incluindo os importados, estão dispostos na RDC nº 26/2014.

18. Regulamentação e importação de fitoterápico. Qual procedimento para importação de fitoterápico patenteado nos EUA (composto de XX e YY)? Precisa ser registrado antes da importação ou não? Não tem no Brasil qual o procedimento para registro de um novo ingrediente.

**Resposta COFID:** Qualquer medicamento a ser comercializado no Brasil precisa de registro sanitário. Todos os requisitos para registro de fitoterápicos estão dispostos na RDC nº 26/2014.

19. Gostaria de confirmar entendimento sobre a nova RDC 26/14. CAPÍTULO V - DA NOTIFICAÇÃO DE PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS *Art. 38.*

*Somente será permitida a notificação como produto tradicional fitoterápico daqueles IFAV que se encontram listados na última edição do Formulário de Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (FFFB) e que possuam monografia específica de controle da qualidade publicada em farmacopeia reconhecida pela Anvisa, de acordo com os seguintes critérios:*

*I - deve ser realizada uma notificação individual por produto, conforme esta Resolução, por meio do sítio eletrônico da Anvisa; II - a notificação deve ser atualizada sempre que houver modificação em quaisquer informações prestadas por meio da notificação eletrônica; e III - para a notificação será*

considerada a concentração, a droga ou o derivado vegetal e a alegação de uso específica descrita no FFFB, podendo haver alterações nos excipientes desde que justificadas.

Exemplo: O cardo mariano (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) não está presente no FFFB, então mesmo ele fazendo parte da LISTA DE PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS DE REGISTRO SIMPLIFICADO não será passível de notificação como produto tradicional fitoterápico, e sim somente registro como medicamento fitoterápico simplificado. Estamos corretas na interpretação da nova RDC?

**Resposta COFID:** Sim, a interpretação está correta. O cardo mariano não pode ser notificado, por não estar presente no FFFB. O texto do FFFB passará em breve por consulta pública para atualização e inclusão de novas monografias, assim, todos os interessados em aumentar o número de produtos passíveis de notificação poderão contribuir neste momento. No caso citado, será passível de registro como Produto Tradicional Fitoterápico simplificado, e não como Medicamento Fitoterápico simplificado.

20. O usuário deseja saber se precisa registrar medicamentos para uso fitoterápico, pois alega que foi lançada uma nova RDC número 26/2014 que diz que é necessário apenas notificá-los. Deseja saber se o teor dessa RDC é verídico, e qual procedimento deverá ser por ele realizado.

**Resposta COFID:** Qualquer medicamento, incluindo o fitoterápico, produzido em escala industrial, deve ser registrado ou notificado perante à Anvisa, previamente a sua comercialização. Consultar a RDC nº 26/2014 para conhecer em que caso o medicamento fitoterápico e o produto tradicional fitoterápico deve ser registrado e quando o produto tradicional fitoterápico deve ser notificado..

---

21. Usuária deseja saber se considerando que *Ginkgo biloba* é uma espécie vegetal que integra a lista de medicamento fitoterápico de registro simplificado não

necessitando, portanto, validar suas indicações terapêuticas e segurança de uso, se obedecidas às especificações estabelecidas na IN 5/2008. Considerando ainda a orientação da COFID "para o registro de fitoterápicos será aceita uma variação no conteúdo de marcadores menor ou igual a 15% do valor de análise". um medicamento a base de *Ginkgo biloba* que respeite a variação de marcadores menor ou igual a 15% no decorrer de seus estudos de estabilidade, porém possua resultados de estabilidade fora da faixa de terpenolactonas e ginkgoflavonoides estabelecida na IN 5/2008, poderá ser mantido na categoria de medicamento fitoterápico de registro simplificado.

**Resposta COFID:** A lista da IN nº 5/2008 foi atualizada pela IN nº 2/2014. Assim, por favor, atente-se ao determinado na nova lista para registro de novos medicamentos e alterações em medicamentos já registrados. Também foi republicada a norma para registro de medicamentos fitoterápicos, a RDC nº 26/2014, que foi complementada pela IN nº 4/2014. Nessa nova norma, a Anvisa permite uma variação no teor de marcadores durante o estudo de estabilidade de no máximo +/- 10%. Além disso, na liberação do lote, a variação no teor de marcador frente ao rotulado pode ser de +/- 15% para marcadores ativos e de +/- 20% para marcadores analíticos. Essas variações somadas (liberação do lote + estudo de estabilidade) não poderão ultrapassar os limites de dose diária inferior e superior disposta na IN nº 2/2014.

22. Venho através deste questioná-los a respeito da produção de geléia com constituintes fitoterápicos, como exemplo sene, tamarino e cáscara sagrada. Pergunto: Seria necessário uma linha de produção específica para produto fitoterápico?

**Resposta COFID:** Não existe previsão de “linha de produção de fitoterápicos”. O que existe é linha de produção de medicamentos, na qual podem ser produzidos medicamentos de qualquer natureza, entre os quais os fitoterápicos. Para a produção de fitoterápicos, a empresa deve estar regularizada conforme a RDC nº 17/2010 ou pela RDC nº 13/2013. Maiores informações podem ser obtidas por meio da IN nº 04/2014.

23. De acordo com a nova norma de fito, RDC 26/14: “*Art. 2º Esta Resolução se aplica a produtos industrializados que se enquadram nas categorias de medicamentos fitoterápicos e*

*produtos tradicionais fitoterápicos. (...) § 3º Os produtos tradicionais fitoterápicos não podem se referir a doenças, distúrbios, condições ou ações consideradas graves, não podem conter matérias-primas em concentração de risco tóxico conhecido e não devem ser administrados pelas vias injetável e oftálmica.”*

Gostaríamos de discutir pois para Saúde Pública as doenças graves são mais importantes que as leves. Na vasta área rural do país o uso de plantas medicinais é praticamente universal. A população rural sabe lidar com doenças leves mantendo sempre hortas locais e tendo sempre pessoas locais conhecedores da fitoterapia tradicional. Para as doenças graves, especialmente aquelas que são consideradas de introdução pelos imigrantes brancos e negros, às vezes falta tradição de tratamento eficaz. Deve-se lembrar que alguns dos medicamentos de primeira linha para câncer são de origem natural como taxol ou paclitaxel (*Taxus brevifolia*), os derivados de podofilotoxina (*Podophyllum peltatum*) e vinblastina (*Catharanthus roseus*). *Artemisia annua* é um remédio milenar para malária e no Brasil *Bidens pilosa* e *Physalis angulata* são empregadas para esta doença, sendo o único recurso para populações isoladas da Amazônia. Na questão de uso oftálmico, deve-se notar que *Cineraria maritima* em forma de gotas é usada largamente para opacidade da córnea, enquanto *Euphrasia officinalis* usada em forma de gotas do extrato aquoso em dose controlada tem sido usada para conjuntivite e blefarite desde tempos clássicos. Esses produtos não poderiam ser regulados como tradicionais? Os produtos tradicionais fitoterápicos seriam basicamente os chás medicinais?

**Resposta COFID:** Existem várias possibilidades, não serão apenas chás medicinais. Os PTF podem existir em qualquer forma farmacêutica, desde que tenham tradicionalidade e que sejam para doenças de baixa gravidade. Um fitoterápico injetável ou oftálmico obrigatoriamente deverá ser MF. Em reuniões da Organização Mundial da Saúde já é discutida a questão da tradicionalidade para produtos de alto risco, porém esse é um conceito ainda pouco implementado nas normas internacionais, sendo que, para todas as estudadas na elaboração da RDC nº 26/2014, os produtos tradicionais são aqueles empregados em doenças de menor gravidade ou que tenham seu uso seguro, sem necessidade de acompanhamento de um médico.

No Brasil, agora é necessário se discutir sobre quais doenças se enquadram como de menor gravidade. A COFID utilizará, para enquadramento na classe de produtos tradicionais, não apenas a RDC nº 138/2003, mas também classificação semelhante à EMA, bloco econômico que possui as principais normas estudadas pela

COFID. Não existe na EMA uma norma comum que diga quais produtos podem ser isentos de prescrição, ou enquadrados para doença de menor gravidade. Cada país faz a classificação conforme suas normas nacionais, havendo decisões harmonizadas quando são publicadas as monografias do *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC). Além das monografias, o HMPC publica alguns documentos de orientação quanto a essa classificação nos casos mais complicados, como o: *Public statement on the interpretation of therapeutic indications appropriate to traditional herbal medicinal products in Community herbal monographs*. A COFID está discutindo esses documentos de modo asegurar a EMA na classificação dos produtos como tradicionais. Já para a restrição de venda de medicamentos fitoterápicos, é necessário que a discussão englobe a publicação de uma norma específica, considerando que a RDC nº 138/2003 é aplicável para todos os medicamentos, incluindo os medicamentos fitoterápicos.

24. Se um IFAV não está contemplado na lista da IN 2/14, mas consta da lista de monografias da EMA, podemos considerar a literatura internacional ao invés desta norma? Exemplo 1: O Tanaceto na EMA cita a preparação “droga em pó” enquanto que na IN 2/14 cita extrato. Exemplo 2: A Equinácea na EMA cita as raízes como parte utilizada enquanto que na IN 2/14 cita partes aéreas. Nestes casos, podemos utilizar as informações preconizadas pela EMA?

**Resposta COFID:** Se o IFAV não é constituído exatamente do mesmo derivado constante no registro simplificado, a monografia da EMA pode ser utilizada, como nos exemplos 1 e 2 acima descritos. Mas não pode ser utilizada a monografia da EMA quando se tratar do mesmo IFAV, porém com indicação terapêutica diferente.

25. Nos casos em que seja citado na IN 02/14 a % de solvente, é possível apresentar um estudo comparativo por CCD e HPLC para demonstrar que a composição (perfil cromatográfico) é equivalente no caso de se utilizar um percentual ligeiramente diferente do descrito?

**Resposta COFID:** Depende do que está sendo considerado como “ligeiramente” diferente. Se o perfil cromatográfico mostrar que não tem diferença significativa, é possível. Não há uma regra geral, será preciso avaliar caso a caso. Solicitamos que, quando questionamentos nesse sentido forem enviados à COFID, sejam apresentados

dados detalhados para embasar a resposta, por exemplo, as características dos dois extratos e, se possível, a comparação entre eles, realizada com diferentes lotes.

26. Em que momento e de que forma as empresas devem proceder para a ‘apresentação dos documentos à COFID para analisar a ‘qualidade e representatividade dos ensaios’ (Item 3.1 do Guia – página 70). Será uma consulta a ser realizada antes da submissão do processo de registro ou após? Já com relação aos produtos já registrados, como as empresas deverão proceder para verificar junto à COFID se os estudos que possuem hoje para seus produtos são suficientes para a manutenção do registro na classificação atual. Será por meio de parlatório ou haverá outro meio de atendimento?

**Resposta COFID:** A frase constante na IN nº 04/2014 não prevê uma discussão prévia com a COFID. As próprias empresas devem realizar essa análise e apresentar na petição de registro/renovação, justificando os dados apresentados, que serão analisados pela COFID.

A COFID procura atender a todos os pedidos de reunião, estando à disposição para atendimento às empresas todas as quintas-feiras. Caso seja agendada uma reunião para tratar sobre o referido tema a COFID não poderá informar, neste momento, se o processo será deferido ou não, nem se os dados serão aceitos ou não, podendo, no máximo, fazer alguma orientação, caso julgue faltante alguma informação.

A GGMED está discutindo a realização de reuniões prévias às análises, mas esta discussão abrange os casos em que sejam feitos estudos não clínicos e clínicos de produtos, não se tratando de análise de dados de literatura.

Na renovação de registro, é preciso compreender que a RDC nº 26/2014 não prevê uma nova comprovação de segurança e eficácia, mas sim, uma reclassificação, conforme os itens previstos na norma, como medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico. Os IFAV para os quais se tenha bom estudo clínico embasando a indicação registrada, o mesmo poderá ser mantido na classe de MF. Caso não haja estudo, o produto passará para a classe de PTF, precisando para isso cumprir os itens presentes na definição dada no Art. 2º da RDC nº 26/2014, não sendo necessários os 30 anos de registro. Neste último caso, precisarão adequar apenas bula e rotulagem, como previsto no art. 63 da RDC nº 26/2014.

Os produtos que podem apresentar alguma dificuldade para o reenquadramento são os que foram registrados anteriormente à RDC nº 26/2014, que não possuam

estudos clínicos, e que sejam indicados para uso oftálmico (já que não há nenhum fitoterápico registrado para uso injetável), ou para doenças de alta gravidade, ou que necessitem de vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização. Para esses produtos, será necessária a realização dos estudos para enquadramento como MF. A COFID orienta que as empresas que tenham produtos nessa situação agendem reunião para discutir com a COFID as estratégias a serem tomadas para esses produtos.

Caso a empresa tenha dúvida sobre a classificação do seu produto, no momento da renovação, a COFID orienta que seja informada a classe que foi considerada pela empresa como a mais adequada, apresentando a justificativa técnico-científica para isso e, em seguida, apresente a possibilidade de, caso não seja aceito o enquadramento proposto, a COFID emita uma solicitação de enquadramento para a classe mais adequada.

No momento da primeira renovação, os produtos que se enquadram na classe de PTF devem apresentar folheto informativo e rotulagens adequados a essa categoria, conforme previsto nas RDC nº 26 e 66/2014.

27. A propaganda dos PTF deve seguir as orientações da RDC 96/08, cuja abrangência refere-se a medicamento? Entendemos que os PTF são produtos sujeitos a vigilância sanitária, mas não se enquadrariam pela atual legislação como medicamentos. Desse modo, as frases de alerta obrigatórias que constam na RDC 96/08 não se aplicam aos PTF:

- "*SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO*";
- "*(nome comercial do medicamento ou, no caso dos medicamentos genéricos, a substância ativa) É UM MEDICAMENTO. SEU USO PODE TRAZER RISCOS. PROCURE O MÉDICO E O FARMACÊUTICO. LEIA A BULA*"

**Resposta COFID:** Os PTF são medicamentos, pois possuem indicações terapêuticas e por isso não há outra classe na legislação sanitária que os abarque. Essa informação está prevista na IN nº 04/2014, assim, todas as normas de medicamentos, à exceção de quando a regra for específica para PTF, como a restrição de venda, se aplicam aos PTF. Dessa forma, a propaganda dos PTF deve seguir a RDC nº 96/2008.

28. Considerando a RDC 31/2014, podemos ter Produto Tradicional Fitoterápico clone de um produto classificado como PTF registrado ou notificado?

**Resposta COFID:** A empresa poderá ter um PTF clone de produto registrado, conforme especificações descritas na RDC nº 31/2014, mas notificados não. Como o processo é apenas por notificação, não há necessidade de utilizar o fluxo de medicamentos clones.

29. A empresa pode possuir dois produtos diferentes com a mesma planta?

**Resposta COFID:** Para fitoterápicos, não é apenas a planta medicinal que caracteriza o produto, mas sim as especificações do IFAV, de modo que se pode ter um produto totalmente diferente obtido da mesma planta, com indicações terapêuticas ou vias de administração diferentes. Por exemplo, produtos diferentes feitos um com extrato acetônico das raízes e outro com extrato aquoso das folhas, ambos da mesma planta. Assim, caso a empresa consiga caracterizar essa diferença entre produtos obtidos da mesma planta medicinal, ou seja, tipos de extratos completamente diferentes, ou de diferentes partes da planta, com diferentes indicações terapêuticas ou vias de administração, é possível ter mais de um produto da mesma planta medicinal, porém é necessário caracterizar e demonstrar claramente a diferença entre os produtos. Apenas alterar esquema posológico ou concentração do extrato não caracteriza produtos diferentes. Dois produtos da mesma empresa não podem causar confusão ao consumidor, devendo ser claramente diferentes.

#### **b) Bula e rotulagem**

1. Gostaríamos de notificar uma alteração de texto de bula para um medicamento FITOTERÁPICO, segundo RDC 47/2009 e gostaria de confirmar se a mesma já pode ser submetida eletronicamente através do assunto de petição referente a este tema (1769 -FITOTERÁPICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula), disponível no sistema da ANVISA, ou se a empresa deve peticionar manualmente. Caso a submissão possa ser feita eletronicamente, gostaria de confirmar ainda, se a referida petição deve entrar no envio do HMP em 2015. Gostaria assim de confirmar gentilmente qual o procedimento correto para os questionamentos.

**Resposta COFID:** No momento, a empresa deve peticionar manualmente, considerando que ainda não foram disponibilizados os códigos para peticionamento eletrônico de fitoterápicos. A petição deve entrar no envio do HMP em 2015, visto que ele deve conter as mudanças/alterações ou inclusões pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos.

2. Estamos em processo de renovação de medicamento fitoterápico e, de acordo com a RDC 26/2014, ele passará a ser enquadrado como PTF. Assim, enviaremos no processo de renovação a adequação de embalagem e folheto informativo conforme disposto nesta resolução. Para isso, gostaríamos de saber se podemos por ocasião da renovação alterar também as imagens, cores e *lay-out* de maneira geral? Nesse caso, devemos aguardar parecer favorável da ANVISA ou já podemos proceder com as mudanças, uma vez que temos prazo curto para utilização das embalagens em estoque?

**Resposta COFID:** Considerando a alteração no enquadramento do produto, a adequação de embalagens e substituição da bula por folheto informativo deve ser feita na primeira renovação do fitoterápico após vigência da RDC nº 26/2014, podendo nesse momento serem realizadas as alterações citadas. No entanto, para implementação das alterações, deve ser aguardada a manifestação favorável da Anvisa, que poderá concordar ou não com o enquadramento proposto pela empresa, assim como com as informações inseridas no folheto e na rotulagem.

3. Venho através deste solicitar esclarecimentos quanto a notificação da alteração de textos de bulas e rotulagens para fitoterápicos. Conforme orientação, as notificações de alterações de bulas e rotulagens devem ser de forma eletrônica através do peticionamento eletrônico.

O Guia de Submissão Eletrônica de Texto de bula de janeiro de 2014 traz o que segue: “*No caso de medicamentos fitoterápicos, com e sem Bula Padrão, e dinamizados, as notificações e petições de alterações de bulas ainda devem ser realizadas de forma manual, por meio de papel. E no caso dos medicamentos notificados, seus rótulos e bulas, se houver, ainda não devem ser submetidos pelo peticionamento eletrônico de bulas. A funcionalidade de Peticionamento Eletrônico será adaptada para que estes medicamentos possam seguir o procedimento deste Guia. Quando as alterações no sistema ocorrerem, as mudanças serão comunicadas e as orientações serão incluídas em nova versão deste Guia.*

*Enquanto isto, as empresas não devem realizar a submissão eletrônica das bulas por meio dos e-mails corporativos de bulas, já que os arquivos não poderão ser migrados para nova ferramenta”.*

Considerando o recebimento da Orientação sobre produtos que contenham como ativo *Hedera helix* para uso em menores de dois anos de idade por parte da COFID e que o mesmo estabelece um prazo para notificação das alterações de rotulagem e bulas, protocolamos em adequação a esta orientação as petições dentro do prazo estabelecido de 30 dias de forma manual através dos códigos de assunto 1769 - FITOTERÁPICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula e 1809 - FITOTERÁPICO - Notificação da alteração de rotulagem. No entanto, questionamos se devemos seguir com as notificações supracitadas através do sistema eletrônico no momento em que este estiver disponível ou seguir somente através do peticionamento manual, conforme já protocolado e, em que momento devemos seguir com estas petições através do peticionamento eletrônico para fitoterápicos?

**Resposta COFID:** O peticionamento de alterações de textos de bulas e rotulagens deverá ser realizado somente de forma manual. O peticionamento eletrônico para fitoterápicos ainda não está disponível. Esse assunto está sendo tratado diretamente pela CBREM que, logo que conseguir disponibilizar os assuntos de peticionamento, publicará orientação sobre o assunto.

4. Na IN 02/14, está prevista a alegação de uso "anti-inflamatória" tanto para a Camomila, quanto para a Unha de gato. Considerando que anti-inflamatória seria a "ação" do PTF, é possível estabelecer ou direcionar em que condições estes produtos poderiam ser utilizados? Ex: Camomila é um produto anti-inflamatório indicado nos casos de contusões leves, picada de insetos, queimaduras leves

**Resposta COFID:** A indicação terapêutica nas bulas e folhetos dos fitoterápicos deve ser a que está prevista no Registro Simplificado, não podendo ser adicionadas informações. Caso seja de interesse acrescentar informações, estas devem ser comprovadas por meio de literatura a ser enviada, porém, o produto deixaria de se enquadrar como Registro Simplificado.

**c) HMP**

1. Tendo em vista a RDC nº 38/2014, e cientes de que o primeiro HMP deverá ser protocolado a partir de junho de 2015, gostaríamos de saber se as petições aprovadas no período de junho/14 a junho/15, que foram protocoladas anteriormente à publicação da referida norma deverão ser incluídas no primeiro HMP do produto?

**Resposta COFID:** De acordo com os §§ 1º e 2º do art. 2º da RDC nº 38/2014:

*§ 1º O HMP deve estar disponível para consulta na empresa a partir da publicação desta norma.*

*§ 2º O HMP deve conter todas as mudanças pós-registro ocorridas nos últimos 12 (doze) meses, inclusive as peticionadas na Anvisa, relacionadas ao medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico a que se refere, após seu deferimento.*

Dessa forma, o entendimento a ser aplicado é de que todas as alterações que forem feitas no produto no período indicado na norma, ou seja, nos últimos 12 meses, independentemente de serem de implementação imediata, peticionadas antes ou após a vigência da norma, devem ser anotadas no primeiro HMP a ser protocolado na Anvisa.

2. Temos a seguinte situação, um medicamento fitoterápico que teve inclusão de equipamento (mesmo desenho e princípio de funcionamento) apenas com alteração de capacidade, o que é passível de HMP e implementação imediata, conforme o disposto no item V, artigo 5º da RDC 38/2014, abaixo transcrito:

*Art. 5º Esta Resolução concederá autorização prévia para a implementação imediata, mediante protocolo de petição ou anotação no HMP, nos termos desta Resolução, das seguintes alterações:*

*(...)*

*V - alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento;*

Porém a renovação desse medicamento ocorrerá antes do aniversário do produto, portanto antes do protocolo do próximo HMP. Considerando o exposto, questionamos qual o procedimento a ser realizado; deverá ser protocolado um HMP junto com a renovação, mesmo estando fora do prazo de protocolo de HMP? Ou a alteração poderá ser informada apenas no dossiê de renovação de registro? Ou ainda, a alteração deverá ser informada apenas no HMP após o protocolo da renovação de registro, apenas no aniversário do produto?

**Resposta COFID:** Nesse caso, a inclusão de equipamento deve ser registrada no HMP, que deverá ser protocolado no prazo normal. No entanto, é recomendável que a inclusão seja informada na petição de renovação de registro do medicamento, a fim de

que, durante a análise técnica dessa petição, não sejam levantadas dúvidas quanto à utilização de equipamento diferente daquele aprovado no registro.

Orientação sobre protocolo do HMP foi publicada no site da Anvisa, na área referente a fitoterápicos, e encontra-se disponível no link: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c7056f0044fe2d1595a39ffbf5c58e97/Sobre+o+HMP+de+MF+e+PTF.pdf?MOD=AJPERES>,

O prazo para início do protocolo do Histórico de Mudança do Produto (HMP) de Medicamentos Fitoterápicos (MF) e Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF) deverá ser um ano após a publicação da RDC nº 38/2014, ou seja, a partir de 18 de junho de 2015.

A COFID solicita que todos os interessados em registro de fitoterápicos busquem se houve alguma atualização de informação na sua área específica, no site da Anvisa

(<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+fitoterapicos> ), que é o local em que são publicados os informes da COFID, além de orientações sobre controle de produtos, como os textos recentemente publicados:

[Determinação do teor de flavonoides totais expressos em vitexina em extratos de Passiflora incarnata;](#)

[Seleção e determinação do teor de marcadores em extratos de Cynara scolymus; e Formulário para sugestões de alterações/inclusões/exclusões no registro simplificado de fitoterápicos - IN 02/2014, ou atualizações.](#)

#### d) IN nº 02/2014

1. A empresa XXX deseja registrar um produto constante da Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, em conformidade com a Instrução Normativa nº 2/2014. A empresa solicita esclarecimento quanto ao assunto de petição que deve ser utilizado para solicitação deste registro simplificado. A empresa não encontrou o assunto de petição 'registro simplificado de medicamento fitoterápico' na lista de assuntos para peticionamento manual nem eletrônico.

**Resposta COFID:** A empresa deve peticionar REGISTRO DE MEDICAMENTO FITOTERÁPICO. Não existe código específico para registro

simplificado, considerando-se que essa é apenas uma forma de comprovação de segurança e eficácia, não uma nova classe de produto.

2. A empresa XXX apresenta em seu portfólio um produto com ativo YYY. Segundo a IN nº 02/2014, YYY se enquadra como PTF. A empresa quer adequar a bula para folheto informativo. Gostaríamos de saber se já podemos encaminhar o folheto informativo, ou se tem que aguardar a próxima renovação de registro, lembrando que a próxima renovação será em 2018.

**Resposta COFID:** Como já informado anteriormente, a adequação deverá ser feita no momento da renovação.

3. Na resolução nº 26/2014, sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, instrução normativa nº 2/2014, página 60, no medicamento "HAMAMELIS" consta o uso interno: 420 a 900 mg de taninos totais expressos em pirogalol. Esta dosagem é diária ou por cápsula? Uma vez que na resolução anterior a essa, a dosagem para o mesmo medicamento era de 0,35 a 1 mg de taninos totais expressos em pirogalol. A dosagem aumentou bruscamente.

**Resposta COFID:** Essa é a dose diária, que foi estabelecida com base nas referências de controle de qualidade disponíveis em publicações técnico-científicas e na posologia para uso oral encontrada na monografia do *Health Canada*: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/monoReq.do?id=186&lang=eng>, além de monografia da WHO; Commission E; FB IV.

Esse dados foram avaliados para estabelecer a nova especificação. Esse texto passou por consulta pública antes de ser oficializado pela Anvisa, por meio da Consulta 14/2013, e não recebeu questionamentos quanto a essa posologia, que foi mantida no texto da norma a ser publicada.

**d) Peticões com prazo de análise.**

1. Gostaríamos de esclarecer o assunto de petição a ser aplicado para o caso de alteração de local de fabricação com prazo de análise, ou seja, com implantação após 60 dias da data do protocolo da petição, conforme prevê a IN 05/2014 no artigo 4º, visto que o código de assunto atualmente disponibilizado não diferencia aquelas petições sem prazo de análise daquelas petições com implantação após 60 dias (com prazo de análise). Realizamos este questionamento, pois observamos que fora disponibilizado código de assunto específico para medicamentos similares, genéricos e novos que possuem prazo de análise, códigos não encontrados dentre os assuntos de petição para medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos. Encontramos apenas o código de assunto MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - 1794 - Alteração ou Inclusão de Local de Fabricação. Deveremos utilizar este assunto e embasar na justificativa a adoção da IN 05/2014 que prevê a implantação após 60 dias do protocolo da petição?

**Resposta COFID:** Os assuntos já foram disponibilizados no site da Anvisa e devem ser utilizados para o peticionamento. Enquanto a Anvisa não tinha disponibilizado esses assuntos, a empresa poderia utilizar o código de assunto disponível, no caso MEDICAMENTO FITOTERÁPICO-1794 - Alteração ou Inclusão de Local de Fabricação, observando estritamente o que está no art. 4 da IN nº 5/2014: “Nos casos em que a alteração ou inclusão de local de fabricação não resultar em alteração de processo produtivo e de equipamentos, ou resultar na alteração menor de processo produtivo, ou resultar na alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento, caso não haja manifestação contrária da Anvisa, a empresa poderá implementar a referida alteração ou inclusão 60 (sessenta) dias após a data de protocolo da petição.”

## **SEGURANÇA E EFICÁCIA**

### **a) Medicamentos dinamizados**

1. Algumas referências da IN nº 03/07 que dispõe sobre a Lista de Referências Bibliográficas Para Avaliação de Segurança e Eficácia de Medicamentos Dinamizados possuem uma nova edição, mais atual. Gostaria de saber se posso utilizar essa nova edição para a avaliação de segurança e eficácia, mesmo sendo diferente da edição que consta na IN nº 03/07.

**Resposta COFID:** A empresa pode utilizar a nova edição indicada para avaliação da segurança e eficácia do medicamento dinamizado.

2. Gostaria de um esclarecimento em relação à RDC 26/2007. Para solicitação de registro de um medicamento homeopático em que seus insumos ativos não constem nas matérias médicas, pode ter suas comprovações de indicação por apresentação de artigos científicos e estudos clínicos?

**Resposta COFID:** No caso de medicamentos homeopáticos cujos insumos ativos não constem em matérias médicas, a comprovação de segurança e eficácia deverá ser embasada em estudos não clínicos e clínicos, que serão avaliados caso a caso.

**b) Medicamentos fitoterápicos**

1. Ingrediente fitoterápico composto por um "blend" de extratos, poderá ser registrado apresentando estudos de toxicidade apenas dele como ingrediente ou os extratos com interação entre si?

**Resposta COFID:** Solicitamos que seja informado se o *blend* é constituído de uma mistura de vários lotes de extratos de uma mesma espécie vegetal (realizado para garantir uma composição mais uniforme do extrato, lote a lote), ou se a matéria-prima é um *blend* constituído de lotes de extratos de diferentes espécies vegetais. Os estudos de toxicidade devem ser realizados de modo a demonstrar a interação de todos os ativos. Sempre que possível, recomenda-se que os estudos de toxicidade sejam realizados com o produto terminado. Testes de toxicidade realizados com os extratos padronizados devem ser acompanhados de justificativa técnica. Para novos excipientes devem ser conduzidos estudos não clínicos de segurança, caso não haja informações sobre sua toxicidade. Maiores informações podem ser obtidas no “GUIA PARA A CONDUÇÃO DE ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE TOXICOLOGIA E SEGURANÇA FARMACOLÓGICA NECESSÁRIOS AO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS”, disponível no site da Anvisa.

A COPEC publicará em breve, em conjunto com a COFID, um Guia sobre quais testes seriam aplicados para fitoterápicos. Esse texto, que informa as especificidades

para fitoterápicos, baseado no Guia anterior, foi amplamente discutido com professores especialistas em toxicologia de fitoterápicos, assim como com autoridades regulatórias internacionais, como a Agência Alemã e a Organização Mundial da Saúde. O guia também foi apresentado em alguns eventos ao setor regulado, que pode contribuir em sua elaboração, tendo sido acatadas as sugestões recebidas consideradas tecnicamente plausíveis.

2. Quais são as listas de aromas reconhecidamente seguros considerados pela COFID?

**Resposta COFID:** Não há norma específica da GGMED sobre aromas, assim a COFID orienta que sejam seguidas as listas já existentes contendo aromas seguros para uso humano, como as publicadas por: *European Food Safety Authority* (EFSA), *Codex Alimentarius* (FAO/WHO), *Food Chemical Codex from the National Academy Press* (FCC), *Summary of Evaluations Performed by joint FAO / WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA), *Flavor and Extract Manufacturers Association of America Expert Panel* (FEMA), *International Organization of the Flavor Industry, Code of Practice of the Flavor Industry* (IOFI), base de dados do FDA de flavorizantes ([www.acessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm](http://www.acessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm)), Título 21 do *US Code of Federal Regulations* na parte 172, subpart F, *Argentiniam Food Codex* e Farmacopeias internacionais reconhecidas.

3. Entendemos que agora fazer um registro por referências bibliográficas ficou muito mais difícil, porque obrigatoriamente, temos que demonstrar os 30 anos de uso, antes não era assim. O item 4.1 VII do Guia cita sobre PTF e uso tradicional, a seguinte frase: *"A utilização durante os 30 anos pode ter ocorrido no Brasil ou em qualquer lugar do mundo"*. Poderemos ter 15 anos na Europa e 15 anos podem ser fora? Haverá algum limite de anos para um e outro? Como será?

**Resposta COFID:** Não há limite em relação aos lugares (quanto tempo é utilizado em cada um desses lugares). O solicitado na norma é que seja demonstrado uso de forma segura por 30 anos. A pontuação anteriormente prevista não existia nas

normas internacionais estudadas, que trazem o conceito prevalente de que, ou se tem estudo clínico ou determinado tempo de uso seguro.

## **ESTUDOS DE ESTABILIDADE**

### **a) Estudos de estabilidade para insumos farmacêuticos ativos**

1. Gostaria de solicitar um esclarecimento em relação à aplicabilidade da RDC 45/12 que dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos. Considerando que: - a RDC 26/14 não exige a apresentação de estabilidade do insumo farmacêutico ativo vegetal para o registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos nacionais (Seção IV – Relatório do estudo de estabilidade); - a RDC 48/09 não é aplicável para medicamentos fitoterápicos; a empresa entende que a apresentação de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos de medicamentos fitoterápicos de acordo com a RDC 45/12 não é exigida pela legislação vigente e gostaria de confirmar se esta Coordenação tem o mesmo entendimento sobre o assunto em questão?

**Resposta COFID:** A RDC nº 45/2012 aplica-se a todo tipo de medicamento, porém esse estudo não é exigido nas normas de registro, não precisando ser apresentado à COFID. De qualquer forma, orienta-se que a empresa desenvolva o estudo e possua os dados armazenados para o caso de uma solicitação em inspeção.

### **b) Estudos de estabilidade: critérios de aceitação para variação de teor**

1. No guia publicado em DOU de 20/06/2014 através da IN 4/2014, item 4 – Estudos de estabilidade, a informação é: *para fins de prazo de validade provisório de 24 meses, será aprovado o relatório do estudo de estabilidade acelerado de seis meses acompanhado dos resultados preliminares do estudo de longa duração ou o relatório do estudo de estabilidade de longa duração de 12 meses que apresentar variação no conteúdo dos marcadores menor ou igual a 10% do valor de análise da liberação do lote, mantidas as demais especificações.* Na RE nº 1/05, item 2.10: *Para fins de prazo de validade provisório de 24 meses será aprovado o relatório de estabilidade acelerado ou de longa duração de 12 meses que apresentar variação menor ou igual a 5,0% do valor da análise na liberação do lote, mantidas as demais especificações.* Conforme mencionado na seção IV da RDC 26/2014, os estudos de estabilidade dos medicamentos fitoterápicos devem

estar de acordo com a RE nº 01/2005. Seguindo o exposto questiona-se qual é o valor de aceitação da variação no conteúdo de marcador da análise de liberação do lote?

**Resposta COFID:** Os estudos de estabilidade de fitoterápicos devem ser conduzidos conforme preconizado na RE nº 1/2005, no entanto, os critérios para aceitação de variação do marcador serão aqueles estabelecidos no Guia, publicado por meio da IN nº 4/2014.

**c) Estudo de estabilidade – plano reduzido**

1. O guia para Plano Reduzido de estudos de estabilidade, em seu item “3.1.3 Tamanho do recipiente e/ou enchimento” traz que o agrupamento pode ser aplicado a estudos nos quais tanto o tamanho do recipiente ou o enchimento variam, enquanto as outras características permanecem constantes. Deve-se selecionar cuidadosamente os extremos comparando-se as várias características do recipiente que podem afetar a estabilidade do produto. Nesse item fica clara a aplicação para medicamentos líquidos envasados, ou mesmo formas farmacêuticas semi-sólidas e sólidos acondicionados em frascos, mas deixa dúvida quanto a sua aplicação para sólidos como comprimidos e cápsulas gelatinosas duras quando acondicionados em blísters. No caso de comprimidos e cápsulas acondicionados em blísters, quando a especificação de material de embalagem for a mesma para mais de uma apresentação é necessária a realização de estabilidade para todas as apresentações? Por exemplo, um medicamento que possua apresentações de 01 blíster com 04 comprimidos, 01 blíster com 06 comprimidos e 01 blíster com 10 comprimidos, cujas especificações da embalagem primária são as mesmas para as três apresentações, é necessária a realização de estudo de estabilidade para as três apresentações, apenas para os extremos (4 e 10 comprimidos) ou ainda apenas para uma apresentação já que o acondicionamento é o mesmo?

**Resposta COFID:** A empresa pode realizar o estudo de estabilidade para uma apresentação, preferencialmente a que tenha mais comprimidos/cápsulas, e considerar esse resultado para as demais, uma vez que o material de embalagem e o processo de fechamento são os mesmos.

## **MEDICAMENTOS DINAMIZADOS**

1. Gostaríamos de esclarecer uma dúvida sobre procedimento de pedido de registro para medicamentos dinamizados. A empresa deseja inserir um pedido de registro para um produto na forma farmacêutica comprimido simples, cujo processo de produção possui etapas terceirizadas. A empresa já possui registro concedido para um produto com forma farmacêutica, insumos inertes, processo produtivo e local de fabricação igual ao produto para o qual a empresa enviará pedido de registro, desta forma, considerando o item 2.8 da IN nº 4/07, e considerando que o produto já registrado possui em sua formulação insumo A 6CH e insumo B 6CH, e o produto, objeto de pedido de registro possui em sua formulação insumo A 6CH, insumo B 6CH e insumo C 6CH, a empresa entende que pode enviar o estudo de estabilidade do produto já registrado para justificar a estabilidade do produto objeto de pedido de registro. Gostaríamos de verificar se o entendimento da empresa está correto.

**Resposta COFID:** Para que se possa utilizar o estudo de estabilidade do produto já registrado é necessário que o item 2.8 da RDC nº 26/2007 seja integralmente atendido, inclusive quanto às etapas de terceirização.

Item 2.8 da RDC nº 26/2007: “*2.8. No caso de medicamentos da mesma empresa (local de fabricação), com o mesmo processo de fabricação e com os mesmos insumos inertes na forma farmacêutica e mesmas especificações de embalagem primária, exceto os produtos que contenham TM, o estudo de estabilidade realizado com um desses medicamentos pode ser utilizado para os demais, por se tratar de formas farmacêuticas comparadas. Neste caso, o medicamento escolhido para o estudo de estabilidade será aquele que contiver o insumo ativo em menor dinamização.*”

## **FORMULÁRIOS DE PETIÇÃO**

### **a) FP1**

1. O item 10 (Nome do Produto) do Formulário de Petição-1 deve ser preenchido com o nome do princípio ativo do produto. No caso de medicamento fitoterápico como deve ser feito o preenchimento desse campo?

**Resposta COFID:** Informamos que o item 10 do formulário de petição FP1, para medicamentos fitoterápicos, deverá ser preenchido com o nome botânico completo da(s) planta(s) medicinal(is) ativa(s).

## LOTE PILOTO

1. Considerando a RDC 26/2014 no que tange o uso de três lotes diferentes de IFAV para cada um dos pilotos de um mesmo fornecedor, seria correto considerar que em uma associação de dois fitoterápicos os pilotos devam ser feitos com lotes diferentes de IFAV de cada um deles em todas as combinações possíveis? Exemplos: sendo dois fitoterápicos (IFAV) A e B, e 3 lotes de cada um 1, 2 e 3.

A1 B1; A1 B2; A1 B3; A2 B1; A2 B2; A2 B3; A3 B1; A3 B2; A3 B3

**Resposta COFID:** O inciso X, art 8º, da RDC nº 26/2014 diz: “*X - laudo de controle da qualidade de um lote do fitoterápico para cada um dos fornecedores qualificados, sendo aceitos, no máximo, três fornecedores de IFAV por forma farmacêutica a ser registrada. § 1º No caso de existência de mais de um fornecedor, deverá ser apresentado laudo de controle da qualidade de três lotes para o primeiro fornecedor e de um lote para cada um dos fornecedores adicionais.*”

Assim, deve ser apresentado o resultado de três lotes (como exigido na RDC) para um dos fornecedores para cada uma das espécies, e um lote para os outros fornecedores, escolhendo-se aleatoriamente o fornecedor a ser testado para cada uma das plantas em associação, não sendo necessário fazer todas as combinações possíveis. Porém, todos os fornecedores a serem utilizados precisam ser aprovados no registro e designados no processo e precisam ter especificações de IFAV muito semelhantes para serem aceitos.

## NOTIFICAÇÃO

1. Estamos desenvolvendo um produto a base de *Peumunus boldus*, um PTF. Nosso produto será na forma farmacêutica de extrato líquido, minha dúvida é a seguinte: Para ser passível de notificação simplificada, o produto tem que estar listado no FFFB, o *Peumunus boldus* está, porém, na forma farmacêutica de preparação extemporânea. Gostaria de saber se posso notificar na forma de extrato líquido ou tenho que fazer registro simplificado.

**Resposta COFID:** O art. 38 da RDC nº 26/2014, determina que somente será permitida a notificação como PTF daqueles IFAV que se encontram listados na última edição do FFFB e que possuam monografia específica de controle da qualidade publicada em farmacopeia reconhecida pela Anvisa, de acordo com os seguintes critérios: [...]III - para a notificação será considerada a concentração, a droga ou o derivado vegetal e a alegação de uso específica descrita no FFFB, podendo haver alterações nos excipientes desde que justificadas.

Assim, conforme a norma, somente poderá ser notificada a droga ou o derivado específico descrito no FFFB. Os excipientes poderão ser alterados na formulação, o que deve ser devidamente justificado. Qualquer outro tipo de alteração inviabilizará o uso do instrumento da notificação, restando, assim, a possibilidade de registro simplificado, se satisfeitas as condições indicadas na IN nº 2/2014, ou o registro comum.

## PROCESSO PRODUTIVO

1. Gostaríamos de um esclarecimento referente a um projeto de medicamento fitoterápico no qual o derivado vegetal (ativo) disponível no mercado é uma solução etanólica estabilizada com glicerol, não sendo necessário adicionar nenhum excipiente. As fases a serem efetuadas pela empresa serão: Pesagem do Extrato - Transferência para Reator - Homogeneização - Filtração - análise de controle em processo - Envase em Frasco - Embalagem - Análise de Controle de Qualidade. Dúvida: Estas fases são suficientes para caracterizar o processo de fabricação?

**Resposta COFID:** Sim, as etapas descritas são suficientes para caracterizar um processo de fabricação. No entanto, é essencial ressaltar que, ao elaborar um relatório de produção, o solicitante de registro deve se certificar de que todas as etapas do processo de produção estão adequadamente descritas no fluxograma e que essas etapas possuem o nível de detalhamento necessário para permitir que, na análise técnica, seja possível identificar e conhecer todas as informações relevantes para o entendimento claro e completo do processo produtivo empregado.

Dessa forma, considerando que nesse momento esta Agência não dispõe de informações completas a respeito do projeto que está sendo desenvolvido pela empresa, necessariamente é a empresa quem tem a prerrogativa de avaliar se as etapas informadas correspondem fielmente ao processo produtivo do medicamento em projeto e, portanto, se são suficientes para caracterizá-lo de forma completa.

2. Por favor, poderiam informar se existe previsão para adição de polpa de frutas/suco de frutas em medicamentos fitoterápicos? Existe algum requisito mínimo definido a ser atendido? Qual a legislação aplicável?

**Resposta COFID:** Não existe previsão e a adição descrita não é aconselhável. Para solicitar medicamentos fitoterápicos com essa inclusão, a empresa terá que apresentar um bom racional científico para sua aceitação. Medicamentos fitoterápicos são constituídos de matérias-primas ativas vegetais e excipientes, que devem seguir lista de excipientes comuns em formulações farmacêuticas e não devem ter efeito terapêutico. Assim, caso pretenda utilizar polpa de frutas/suco de frutas em medicamentos fitoterápicos, a empresa deverá fazer o controle dos mesmos como ativos, ou ainda, se puder comprovar que os mesmos são excipientes, fazer todo o controle previsto para excipientes na RDC nº 26/14. Se a empresa utilizar excipientes não aprovados em listas de excipientes seguros, precisará apresentar dados de segurança da utilização dos mesmos nas doses pretendidas.

## **PÓS-REGISTRO**

### **a) Dinamizados**

1. Gostaríamos de esclarecer uma dúvida sobre procedimento de pós-registro para medicamentos dinamizados. A empresa deseja incluir no registro vigente a forma farmacêutica comprimido em processo já concedido para a forma farmacêutica solução oral. Ocorre que, para a fabricação desta forma farmacêutica, a empresa gostaria de utilizar fabricante de TM e matrizes diferente daquele atualmente aprovado no registro. Da mesma forma, gostaria de trabalhar com pontos de partida distintos daqueles aprovados para a forma farmacêutica solução. Exemplificando: Atualmente a empresa

dispõe de registro, cujos quatro pontos de partida de insumos ativos registrados são Tinturas-mãe e matrizes de fabricante nacional: TM, 4CH, 5CH e 5CH. Para a inclusão de forma farmacêutica (comprimido simples), a empresa gostaria de utilizar insumos puros e tinturas de fabricante internacional, mantendo: TM, insumo puro, insumo puro, TM.

Com esta nova configuração, a empresa objetiva uma melhoria no processo, além de uma otimização nas metodologias de análise, tendo em vista que, com a mudança do fornecedor, as metodologias de análises para os insumos ativos precisarão ser adaptadas. Entendemos que estas situações são possíveis e inerentes da petição de inclusão da forma farmacêutica, porém gostaríamos de confirmar o entendimento com a COFID.

**Resposta COFID:** Não podem ser registrados, no mesmo processo, produtos com especificações de partida diferentes. A empresa deve peticionar um novo processo com as duas formas farmacêutica a partir dos novos pontos de partida.

#### **b) Fitoterápicos**

1. A Resolução RDC nº 38/14, de pós-registro, no Art. 83, dispõe sobre mudanças ou inclusão de fabricante da matéria-prima vegetal usada como ativo. No entanto, em algumas situações pode ocorrer alteração do fabricante da matéria-prima, a qual não é utilizada como ativo. Por exemplo, em casos que teremos que alterar o fabricante da droga vegetal, a qual é adquirida para a produção do derivado vegetal (tintura). Neste caso, esta alteração não se enquadra em alteração de excipiente e também não se trata de alteração de fabricante de matéria-prima usada como ativo, pois esta droga será utilizada como base para produzir o derivado vegetal. Desta forma, o derivado vegetal é a matéria-prima vegetal usada como ativo. Considerando ainda que a empresa fabricante do fitoterápico é a mesma que produz o derivado vegetal. Portanto, nesta situação, como devemos proceder? Devemos peticionar e apresentar a documentação exigida para o assunto "alteração ou inclusão de fabricante de matéria-prima vegetal"?

**Resposta COFID:** Tanto a droga vegetal adquirida de outro fornecedor quanto o derivado vegetal produzido pelo fabricante do medicamento devem cumprir

integralmente as especificações aprovadas no dossiê de registro do fitoterápico. No caso de o ativo ser o derivado vegetal fabricado pela própria fabricante do medicamento, não é necessário peticionar o assunto "alteração ou inclusão de fabricante de matéria-prima vegetal". A inclusão de novo fornecedor de droga vegetal será de implementação imediata, mediante anotação no HMP. Todos os documentos, certificados e laudos de análise relacionados devem estar disponíveis para inspeções e auditorias de registro.

2. De acordo com o art. 5º da RDC 38/14, alteração ou inclusão de fabricante da matéria-prima vegetal quando forem mantidas as especificações aprovadas no dossiê poderá ser implementada imediatamente após o protocolo. No art. 85 desta mesma RDC, diz que se a mudança resultar em alteração na especificação da matéria-prima vegetal, a empresa deverá protocolar "Alteração na especificação da matéria-prima vegetal" e no art. 86 diz que a inclusão de fabricante da matéria-prima vegetal poderá ser implementada imediatamente após a data de protocolo da petição. Portanto, entendo que ao protocolar um novo fabricante de matéria-prima vegetal com especificação diferente, a empresa deverá aguardar a aprovação da petição de "Alteração de especificação de matéria-prima vegetal" para então poder implementar a inclusão do novo fabricante da matéria-prima. Esse entendimento está correto?

**Resposta COFID:** O entendimento está correto. Na situação relatada, considerando que haverá alteração da especificação da matéria-prima vegetal e essa alteração somente poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, a alteração do fabricante da matéria-prima vegetal fica também condicionada a essa aprovação.

3. Avaliando a RDC 38/2014, em seu artigo 85 - Seção II - Da alteração ou inclusão de fabricante da matéria-prima vegetal, temos: Artigo 85) Se a mudança ou inclusão de fabricante resultar em alteração na especificação da matéria-prima vegetal, a empresa deverá peticionar o assunto "Alteração na especificação da matéria-prima vegetal". Diante disto, temos a seguinte dúvida: Se houver alteração de fabricante de derivado vegetal e esta alteração provocar alteração na especificação da matéria-prima vegetal, nos moldes do artigo 80 da Seção I, pode ser protocolada apenas a petição ALTERAÇÃO NA ESPECIFICAÇÃO DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL? Ou será necessária protocolar tanto a ALTERAÇÃO NA ESPECIFICAÇÃO DA MATÉRIA-

PRIMA VEGETAL como a petição ALTERAÇÃO OU INCLUSÃO DE FABRICANTE DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL?

**Resposta COFID:** Se houver alteração de fabricante de derivado vegetal e essa alteração provocar alteração na especificação da matéria-prima vegetal, é necessário protocolar tanto a ALTERAÇÃO OU INCLUSÃO DE FABRICANTE DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL quanto a petição ALTERAÇÃO NA ESPECIFICAÇÃO DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL.

4. Avaliando a RDC 38 de 2014, há o Capítulo XIX, que dispõe sobre Mudanças Relacionadas à Embalagem. O artigo 100 deste capítulo trata sobre alterações de embalagens de medicamentos ou produtos tradicionais fitoterápicos que não estejam contemplados em normas específicas ou que não sejam decorrentes de petições pós-registros. Para estes casos, deverão ser apresentados *lay-outs* de embalagem primária e secundária atualizados. O artigo 98, que dispõe sobre Inclusão de Nova Concentração, solicita *lay-outs* de bula e folheto informativo atualizados. Ou seja, ao peticionar a Inclusão de Nova Concentração, automaticamente, bula e rotulagens deverão ter seus *lay-outs* apresentados atualizados na referida petição. Qual a aplicação do artigo 100 da RDC 38 de 2014? 1) Ou seja, quais critérios devem ser considerados para peticionar conforme este artigo? Seria uma alteração no desenho da embalagem já aprovada quando da petição de um registro de medicamento ou produto tradicional fitoterápico que se aplica este artigo? 2) E no caso em que é necessário apenas adequar o responsável técnico da empresa, há no check list do Peticionamento Eletrônico (PE), assunto para tal petição. Porém, não há na RDC 71 de 2009, esta situação. Aplica-se o disposto já presente no check list do PE para realizar esta petição?

**Resposta COFID:** 1) A aplicação do art. 100 da RDC nº 38/2014 é exatamente para os casos não previstos, assim sendo, poderia ser utilizado para uma alteração no desenho da embalagem. 2) Atualmente aplica-se o art. 100 da RDC nº 38/2014.

5. A usuária informa que está realizando um peticionamento de código de assunto 1791- fator gerador 4162- Medicamentos fitoterápicos ampliação do prazo de validade ou alteração dos cuidados de conservação, e tem dúvida quanto ao item 4 da relação de documentos de instrução. O item 4 pede que seja apresentado o relatório de

estudo de estabilidade de longa duração referente a três lotes de maior e menor concentração. A usuária deseja um esclarecimento quanto ao item, a que se refere os três lotes, se é de um único produto com relação ao range de teor do mesmo ou se é de um único produto que tem apresentações de concentrações diferentes.

**Resposta COFID:** O constante tanto no *check-list* quanto na RDC nº 38/2014 é que, caso a empresa tenha várias apresentações, deverá apresentar três lotes da maior e da menor concentração do produto. Não há nenhuma relação com o range de teor do produto.

6. Estamos com um projeto na empresa, de um medicamento contendo a espécie XXX, contemplada na IN 2/14, como PTF. A empresa está desenvolvendo uma nova forma farmacêutica, uma goma para a utilização do produto. A empresa considerando o vocabulário controlado, entende que a forma farmacêutica é pastilha gomosa. É possível a apresentação do produto, nesta forma farmacêutica?

**Resposta COFID:** Sim, uma empresa que possua certificação em BPF para pastilhas poderá fabricar a forma farmacêutica pastilha gomosa.

7. O Art. 8º da RDC 38/14 cita HMP protocolado na Anvisa. O Art. 2º da IN 05/14 também traz a mesma previsão. Não seria protocolo eletrônico (via site)?

**Resposta COFID:** Sobre o HMP, a COFID publicou no site da Anvisa, na área referente a medicamentos fitoterápicos o seguinte texto: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c7056f0044fe2d1595a39ffbf5c58e97/Sobre+o+HMP+de+MF+e+PTF.pdf?MOD=AJPERES>. O procedimento para protocolo deverá seguir o mesmo existente para medicamentos sintéticos.

8. O Art. 46 da RDC 38/14 prevê que a petição de inclusão de tamanho de lote superior a 10 (dez) vezes o tamanho do lote piloto deverá ser acompanhada dos seguintes documentos: (...) III – relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote do produto acabado (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo 6 (seis meses, ou o de longa duração concluído). Se a empresa submete no registro um lote piloto

de 20 kg, realiza um aumento de 10x para 200kg, e posteriormente deseja aumentar para 300 kg, o lote de 200 kg poderá ser a base (lote piloto) para o novo aumento?

**Resposta COFID:** Para aumento inferior a 10 vezes é necessário apresentar Estudo de Estabilidade de apenas um lote, portanto, não poderá ser utilizado esse novo tamanho de lote como base para um próximo aumento. Apenas quando a empresa realizar um novo Estudo de Estabilidade com 3 lotes, este poderá ser utilizado como base.

9. Quanto ao Art. 61da RDC 38/14: *O disposto nesta Seção refere-se aos seguintes pedidos:*

*(...) II – atualização, substituição ou inclusão de métodos analíticos, ou especificações de métodos de quantificação de teor por controle biológico; e”* Apenas quando se tratar de método de quantificação de teor por controle biológico ou qualquer método?

**Resposta COFID:** O previsto na norma se aplica a qualquer alteração relacionada ao teor. O termo ‘biológico’ foi acrescentado ao texto para deixar claro que também abrange controle biológico.

10. Conforme RDC 38/14: “*Art. 48. A inclusão de tamanho de lote superior a 10 vezes o tamanho do lote piloto só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.*” e conforme a IN 05/14: “*Art. 6º Caso não haja manifestação da Anvisa, a inclusão de tamanho de lote superior a 10 vezes, conforme determinado na RDC 38/14, poderá ser implementada 60 dias após a data de protocolo da sua petição.*” Qual prazo seguir?

**Resposta COFID:** A RDC nº 38/2014 foi publicada baseada na RDC nº 48/2009 e na IN nº 11/2009. A IN nº 05/2014 regulou temporariamente prazos menores para algumas petições pós-registro, assim, esses prazos podem ser seguidos, no caso citado, o prazo de 60 dias.

11. Conforme RDC 38/14: “*Art. 81. A petição de alteração na especificação da matéria-prima vegetal deverá ser acompanhada dos seguintes documentos do fabricante da matéria-prima vegetal: (...)III - relatório de controle de qualidade da matéria-prima vegetal, conforme RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, que Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, ou suas atualizações;*” Considerando, conforme a RDC nº

26/14, que o Relatório de controle de qualidade deve apresentar muitas informações, gostaríamos de saber quais os itens que são aplicáveis para esta petição? São apenas os dados relacionados ao fabricante da matéria-prima vegetal? Laudo do fornecedor para o extrato e para a droga?

**Resposta COFID:** Depende da matéria-prima utilizada no fitoterápico. Se a empresa solicitante vai utilizar desde a droga vegetal, deve apresentar os dados desde a droga vegetal. Se a empresa vai utilizar o derivado vegetal, tendo os dados da droga no laudo do fornecedor, deve apresentar os dados do derivado e o laudo do fornecedor, como previsto na RDC nº 26/2014 e IN nº 04/2014. A empresa deve enviar os dados desde o início do processo, de modo que se conheçam as informações completas sobre o IFAV. Se, em algum caso, não for possível o envio dos dados desde a droga vegetal, a empresa deve justificar tecnicamente à COFID a não apresentação.

12. O Art. 83 traz as previsões para a alteração de fabricante da matéria-prima vegetal. Somente para esclarecer, este assunto não será aplicável para os casos em que o fabricante da matéria-prima vegetal altera o seu fornecedor da droga (material de partida), certo? Por exemplo, se eu compro um extrato e o fornecedor manda uma ficha agronômica cujo material é originário do local A, e numa outra compra, a ficha agronômica teria o local B como coleta.

**Resposta COFID:** A alteração do local de coleta impacta fortemente na qualidade de uma matéria-prima vegetal, devendo ser previstos corretamente, no momento de registro, todos os locais possíveis de coleta, com as características desses locais. A COFID não solicitará peticionamento de alteração de fabricante, mas uma mudança como esta deverá ser informada por meio de aditamento ao processo, com dados que demonstrem que não houve alteração no perfil químico do produto, como o perfil cromatográfico comparativo dos dois locais. Se houver alteração do perfil, a mudança de local de coleta não é permitida.

13. Conforme a RDC 38/14, “Art. 91. A petição de inclusão de nova via de administração para um produto já registrado na mesma concentração, forma farmacêutica e indicação terapêutica, no caso de medicamentos fitoterápicos, ou alegação de uso, no caso de produtos tradicionais fitoterápicos,

*deverá ser acompanhada dos seguintes documentos: (...) III - relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) do produto, quando existente; e”*

A existência do RPF refere-se às empresas que possuem essa nova via em outro país? E quando não existe uma via anterior aqui no Brasil, pode ser a do exterior? Aceitarão este laudo?

**Resposta COFID:** Sim, o RPF será apresentado quando a empresa possuir a outra via registrada em outro país, por isso a norma cita “quando existente”. A RDC nº 38/2014 foi elaborada e discutida baseada na RDC nº 48/2009, que também solicita esse documento.

14. Conforme a RDC 38/14, “*Art. 96. A petição de inclusão de nova concentração para um produto já registrado na mesma forma farmacêutica e indicação terapêutica, no caso de medicamentos fitoterápicos, ou alegação de uso, no caso de produtos tradicionais fitoterápicos, desde que se mantenha a mesma especificação da matéria-prima vegetal já aprovada, deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:*

*(...)V - relatório com método e resultados do controle de qualidade de embalagem;”* Como será este relatório? Porque na RE nº 91/2004 era solicitado apresentar à especificação do material de embalagem primária.

**Resposta COFID:** A RDC nº 38/2014 foi elaborada, por questões de harmonização, a partir da RDC nº 48/2009, assim, as empresas apenas passarão a apresentar o mesmo relatório que já apresentam para medicamentos sintéticos. No geral, considerando todas as embalagens, o que é pedido são as especificações da embalagem, incluindo o tipo de material de acondicionamento, por exemplo, se for plástico, o tipo de plástico, resistência/flexibilidade, permeabilidade, possibilidade de passagem de luz, informações sobre possíveis interferências com a matéria-prima, dentre outras. Para alumínio, deve ser enviada a gramatura, dentre outras informações. Para frascos gotejadores, deve ser informada a quantidade de gotas por mL do produto, etc. Cada tipo de material de embalagem requererá informações específicas.

15. Capítulo XXI da RDC 38/14 – Das mudanças relacionadas à restrição de venda de medicamentos fitoterápicos. Como se dá a aplicabilidade deste capítulo, uma vez que os produtos são regulados pela GITE (RDC 138/03).

**Resposta COFID:** Esse capítulo se aplica a alterações possíveis de restrição, por exemplo:

1: Empresa tinha um fitoterápico contendo X indicações e uma delas o levou a ser enquadrado como ‘Sob prescrição’, caso a empresa suprime esta indicação, o fitoterápico poderá ser classificado como isento de prescrição; ou 2: Empresa descobre uma nova indicação para o produto e quer alterar a restrição para ‘Sob prescrição’. Ressaltamos que a GITE não se aplica a PTF, apenas à MF.

16. RDC 38/14 “*Art. 111. O cancelamento do registro de determinadas apresentações do medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico poderá ser implementado 6 (seis) meses após a data da comunicação da suspensão à Anvisa, na forma do art. 23 do Decreto no 8.077, de 14 de agosto de 2013, ou suas atualizações. Parágrafo único. A petição de cancelamento do registro de determinadas apresentações deverá vir acompanhada dos documentos citados no art. 7º desta Resolução.*” Na 48/09 fala que temos que protocolar a Suspensão temporária de fabricação primeiro, antes de protocolar o cancelamento, exceto em casos em que a empresa manterá registro de produto na mesma forma farmacêutica e concentração e cancelamento em que as apresentações não foram comercializadas. Nesta Resolução de Fitoterápico, não são citadas as exceções, neste caso teríamos que solicitar a suspensão para tudo e só depois realizar o cancelamento, ou podemos seguir essa regra descrita acima?

**Resposta COFID:** Durante a discussão da RDC nº 38/2014, foi publicada a RDC nº 18/2014 e o texto acabou não sendo atualizado quando da publicação da RDC nº 38/2014, portanto, o que vale para petição de suspensão de fabricação é o disposto na RDC nº 18/2014, aplicável a todos os medicamentos.

17. Conforme RDC 38/14 “*Art. 115. Para as petições que já estiverem protocoladas na Anvisa na data da publicação desta Resolução será dado o prazo de 1 (um) ano, para peticionamento das adequações necessárias.*”

Como deverá ser realizado esse procedimento de adequação? Eletronicamente ou aditamento? Como a empresa deverá proceder para os casos de alterações já protocoladas, mas que ainda não foram analisadas e que podem ser implementadas após 60 dias?

**Resposta COFID:** Por enquanto, o pós-registro de fitoterápicos não está sendo realizado por meio do peticionamento eletrônico, então o aditamento previsto acima será manual. Para petições com prazo de análise, caso seja necessário protocolar novas informações solicitadas na RDC nº 38/2014, estas devem ser aditadas e, caso a COFID não as analise em até 60 dias a partir da vigência da norma, podem ser implementadas.

18. No anexo V “Materiais de Acondicionamento”, faltou as condições para o Polietileno.

**Resposta COFID:** Realmente houve um erro na publicação deste item da norma. O quadro presente no anexo V provavelmente será excluído, na atualização da RDC nº 48/2009, e por isso deverá ser também retirado da RDC nº 38/2014. Enquanto isso não ocorre, como a norma foi publicada com a especificação para o polietileno em branco, não há como aplicar para embalagens de polietileno condições para substituição do relatório de estudo de estabilidade por protocolo de estudo de estabilidade para as alterações de um novo acondicionamento. Salienta-se que, infelizmente, em nenhum momento da consulta pública esse erro foi apontado, assim como também não foi notado em reuniões posteriores com associações do setor regulado, previamente à publicação da norma.

19. Até o momento não era necessário formalizar à Anvisa quem eram os fabricantes de IFAV utilizados no medicamento. No entanto, agora, com a necessidade de realização de pós-registro para inclusões/alterações de fabricantes, torna-se necessária a formalização para servir de parâmetro para futuras inclusões/alterações, a exemplo de como funciona para os medicamentos genéricos/similares, etc. Questionamos de que forma e quando deverá ser realizada essa atualização? Na primeira renovação do produto?

**Resposta COFID:** Não é que antes a empresa pudesse alterar o fornecedor sem autorização da Anvisa, mas o fornecedor aprovado no registro do produto era o que constava autorizado no processo como fornecedor de IFAV. Se a empresa alterasse o fornecedor, deveria informar à ANVISA no momento da primeira renovação, após a publicação da RDC nº 26/2014, apresentando dados que demonstrassem a qualidade do produto com esse novo fabricante de IFAV. O que foi alterado pela norma atual é que

são permitidos até três fornecedores, desde que sejam apresentados os dados solicitados na RDC nº 26/2014 para os três. Caso alguma empresa se encontre nesse caso e já protocolou a primeira renovação após a publicação da RDC nº 26/2014, deverá fazer um aditamento à renovação o mais brevemente possível, contendo os dados que demonstrem a qualidade do produto com o novo fabricante de IFAV. A empresa deve aguardar a análise da Anvisa para implementar a alteração.

## OUTROS

### a) **Florais (essências vibracionais)**

Florais não são tratados na legislação sanitária vigente como medicamentos, e assim, não podem ter indicações terapêuticas.

Caso determinada empresa pretenda produzir industrialmente florais, incluindo em suas embalagens indicações terapêuticas, precisa registrá-lo previamente como medicamento na Anvisa, no caso, como medicamento fitoterápico. Como esse procedimento nunca foi solicitado, não há medicamento registrado, na GGMED, tendo como ativo um floral.

O assunto floral foi discutido na Anvisa e implementada a previsão nas discussões relativas à publicação da RDC nº 44/2009, na IN nº 09/2009, que traz: *§2º A comercialização de essências florais, empregadas na floralterapia, somente é permitida em farmácias.*

Portanto, essa é a previsão existente na legislação sanitária vigente em relação a florais.

De acordo com o *OFÍCIO MS/SVS/GABIN/Nº 479/98, DE 23 DE OUTUBRO DE 1998*: As essências florais não constituem matéria submetida ao regime de vigilância sanitária, a teor da Lei 6.360, de 23/9/1976 e seus regulamentos, não se tratando de medicamentos, drogas ou insumos farmacêuticos. Tal fato não exime, no entanto, a responsabilidade das empresas pela produção e comercialização dessas substâncias dentro dos padrões de qualidade adequados ao consumo da população. Neste sentido, na comercialização e venda dessas substâncias, não podem ser

apresentadas indicações terapêuticas com finalidades preventivas ou curativas, induzindo o consumidor a erro ou confusão.

1. Houve alguma atualização quanto à regularização destes produtos perante a ANVISA?

**Resposta COFID:** As essências vibracionais, a exemplo dos florais, permanecem como produtos não regulamentados por esta Agência, não sendo enquadrados como drogas, insumos farmacêuticos ou medicamentos. Não faz parte da agenda regulatória do biênio atual qualquer ação de regulamentação referente a esse tipo de produto. Portanto, no momento, não há previsão de que a Anvisa os regulamente. A GGMED não tem nenhuma previsão de atuação nesse sentido, considerando que é a área da Anvisa que regulamenta medicamentos. Assim, se lhes for dada indicação terapêutica, serão considerados medicamentos, e as normas para registro de medicamentos já publicadas deverão ser seguidas.

2. Qual o enquadramento atual para as "Essências Vibracionais" (florais)?

**Resposta COFID:** Como esses produtos não são objeto de regulamentação sanitária, não há enquadramento para eles nesta Agência. Ressalte-se que, por não se tratarem de medicamentos, esses produtos não podem apresentar nenhum tipo de indicação terapêutica ou alegação de uso, sendo que o desrespeito a essa premissa constitui infração sanitária.

3. Qual o enquadramento de uma indústria para fabricar estes produtos?

**Resposta COFID:** A GGMED trata apenas do registro de produtos, não atuando na regulamentação dos estabelecimentos, assunto regulado pela GGIMP.

4 . Usuária solicita informação sobre a regularidade de um medicamento/Produto floral.

Esclarece que na embalagem consta a informação: Produto isento de registro conforme RDC 27

**Resposta COFID:** Florais não são registrados na Anvisa e, por isso, como não são medicamentos, não podem ter indicações terapêuticas nem referências a indicações em sua embalagem ou no nome comercial. Não existe na área medicinal medicamento isento de registro, portanto, todos devem estar registrados ou notificados junto à Anvisa.

### **b) Medicina Tradicional Chinesa (MTC)**

Gostaria de regularizar produtos obtidos da Medicina Tradicional Chinesa, que norma devo seguir para registro?

**Resposta COFID:** De acordo com a publicação da RDC Nº 21 de 25/04/2014, que trata da “*Fabricação e comercialização de produtos da Medicina Tradicional Chinesa*”, fica instituído, pelo período de três anos a contar da data de publicação dessa norma, ou seja, 28 de abril de 2014, o acompanhamento da utilização de produtos da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) no país. Assim, durante o período determinado nesta RDC não é obrigatório o registro desses produtos, desde que sejam seguidas todas as determinações descritas nessa norma. Até hoje nenhum produto da MTC foi registrado como medicamento na Anvisa.

Caso uma determinada empresa que produza produtos da MTC já queira se regularizar como medicamento no Brasil, precisa registrá-los conforme a categoria específica de medicamento do produto: como fitoterápico – se contiver como ativos apenas matérias-primas ativas vegetais; ou como específico, caso contenha como ativo associação de extratos vegetais com minerais ou animais. Esse é o único caso em que questionamentos em relação a esses produtos deverão ser enviados à GGMED. Quando o registro for como medicamento fitoterápico, à COFID e como medicamento específico, à COGEN.

Outros assuntos relacionados à MTC, durante esse período de acompanhamento, devem ser tratados diretamente com as áreas envolvidas no acompanhamento da utilização de produtos da MTC, que são a Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária – GGMON ou a Coordenação de Insumos da Anvisa, quando se tratar de cadastramento de insumos.

