

RESOLUÇÃO-RDC Nº 48, DE 16 DE MARÇO DE 2004.

DOU 18 de março de 2004

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso de sua atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto 3.029, de 16 de abril de 1999, o art. 111, inciso I, alínea b, §1º do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada 8 de março de 2004, adota a seguinte Resolução e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico, em anexo, visando atualizar a normatização do registro de medicamentos fitoterápicos.

Art. 2º A partir de 360 dias contados da publicação desta Resolução, todos os testes referentes a controle de qualidade (quando terceirizados), deverão ser executados em instituições credenciadas no sistema REBLAS - Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde ou por empresas fabricantes de medicamentos que tenham certificado de BPFC atualizado e satisfatório. A partir desta data, a apresentação dos resultados destes testes serão exigidos pela ANVISA no registro e na renovação do registro.

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

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

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

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

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

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

Art. 4º Esta Resolução entra em vigor na data da sua publicação, revogando-se a Resolução RDC 17, de 25 de fevereiro de 2000 e o art. 18 da RDC 134, de 28 de maio de 2003.

ANEXO REGULAMENTO TÉCNICO PARA MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS ABRANGÊNCIA

Este regulamento abrange medicamentos cujos princípios ativos são exclusivamente derivados de drogas vegetais. Não é objeto de registro ou cadastro planta medicinal ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.

Definições

Adjuvante - substância de origem natural ou sintética adicionada ao medicamento com a finalidade de prevenir alterações, corrigir e/ou melhorar as características organolépticas, biofarmacotécnicas e tecnológicas do medicamento.

Droga vegetal - planta medicinal ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.

Derivado de droga vegetal - produtos de extração da matéria prima vegetal: extrato, tintura, óleo, cera, exsudato, suco, e outros.

Fitoterápico - medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança é validada através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas em publicações ou ensaios clínicos fase 3. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais.

Fórmula Fitoterápica - Relação quantitativa de todos os componentes de um medicamento fitoterápico.

Fórmula Mestre ou Fórmula Padrão - documento ou grupo de documentos que especificam as matérias-primas e os materiais de embalagem com as

suas quantidades, juntamente com a descrição dos procedimentos e precauções necessárias para a produção de determinada quantidade de produto terminado. Além disso, fornece instruções sobre o processamento, inclusive sobre os controles em processo.

Marcador - componente ou classe de compostos químicos (ex: alcalóides, flavonóides, ácidos graxos, etc.) presente na matéria-prima vegetal, idealmente o próprio princípio ativo, e preferencialmente que tenha correlação com o efeito terapêutico, que é utilizado como referência no controle de qualidade da matéria-prima vegetal e dos medicamentos fitoterápicos.

Matéria prima vegetal - planta medicinal fresca, droga vegetal ou derivados de droga vegetal.

Medicamento - produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnósticos.

Nomenclatura botânica oficial completa - gênero, espécie, variedade, autor do binômio, família.

Nomenclatura botânica oficial - gênero, espécie e autor.

Nomenclatura botânica - gênero e espécie. Princípio ativo de medicamento fitoterápico - substância, ou classes químicas (ex: alcalóides, flavonóides, ácidos graxos, etc.), quimicamente caracterizada, cuja ação farmacológica é conhecida e responsável, total ou parcialmente, pelos efeitos terapêuticos do medicamento fitoterápico.

Capítulo I - Medidas Antecedentes ao Registro de Fitoterápicos.

1. Notificar a produção de lotes-piloto de acordo com o GUIA PARA A NOTIFICAÇÃO DE LOTES PILOTO DE MEDICAMENTOS, exceto para produtos importados.

Capítulo II - Do Registro

1. No ato do protocolo de pedido de registro de um Medicamento Fitoterápico, a empresa deverá protocolar um processo único, com relatórios separados para cada forma farmacêutica. A empresa deverá ter cumprido com a exigência antecedente ao registro e apresentar os seguintes documentos:

- a) Formulários de petição - FP;
- b) Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária, ou isenção quando for o caso;
- c) Cópia de Licença de Funcionamento da empresa (Alvará Sanitário) atualizada;
- d) Certificado de Responsabilidade Técnica, atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia;
- e) Cópia do protocolo da notificação da produção de lotes-piloto;

2. No ato do protocolo de pedido de registro o proponente deverá apresentar relatório contendo as seguintes informações técnicas;

a) Dados gerais:

A1. Bula, modelo de rótulo e embalagem, conforme a legislação vigente. A bula deve informar a parte utilizada da planta, a composição do medicamento, indicando a relação real, em peso ou volume, da matéria prima vegetal usada e a correspondência em marcadores e/ou princípios ativos, quando conhecidos.

A2. Descrição do derivado desde que figure logo após ou abaixo da nomenclatura botânica (facultativo).

b) Prazo de validade: apresentar resultados do estudo de estabilidade acelerada de três lotes-piloto utilizados nos testes, acompanhados dos estudos de estabilidade de longa duração em andamento, ou estudos de estabilidade de longa duração já concluídos, todos de acordo com o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;

c) Relatório completo de produção:

C1. Forma farmacêutica, descrição detalhada da fórmula completa com a nomenclatura botânica oficial completa (gênero, espécie, variedade, autor do binômio, família), mais os excipientes conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB), Denominação Comum Internacional (DCI), ou a denominação citada no Chemical Abstract Service (CAS), respeitando esta ordem de prioridade;

C2. Descrição da quantidade de cada substância ex-

pressa no sistema internacional de unidades (SI) ou unidade padrão indicando sua função na fórmula;

C3. Tamanhos mínimo e máximo dos lotes industriais a serem produzidos;

C4. Descrição de todas as etapas do processo de produção contemplando os equipamentos utilizados;

C5. Metodologia de controle do processo produtivo;

C6. Descrição dos critérios de identificação do lote industrial.

d) Relatório de controle de qualidade:

D1) Informações referentes a droga vegetal -

d1.1. Relatório descritivo dos métodos de secagem, estabilização (quando empregada), e conservação utilizados, com seus devidos controles, quando cabível.

d1.2. Laudo de identificação próprio ou emitido por profissional habilitado, quando não existirem especificações farmacognósticas que permitam a confirmação da identidade botânica.

d1.3. Referência bibliográfica da Farmacopéia consultada e reconhecida pela ANVISA, de acordo com a legislação vigente. No caso de não se tratarem de compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA, descrição detalhada de todas as metodologias utilizadas no controle de qualidade, com métodos analíticos devidamente validados somente para matéria-prima ativa(s) vegetal(s) de acordo com o GUIA DE VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS E BIOANALÍTICOS, indicando a fonte bibliográfica ou de desenvolvimento. Neste último caso apresentar tradução quando o idioma não for inglês ou espanhol.

D2) Informações referentes ao derivado de droga vegetal:

d2.1. Nomenclatura botânica oficial, a nomenclatura farmacopeica e/ou tradicional,

d2.2. Parte da planta utilizada,

d.2.3. Solventes, excipientes e/ou veículos utilizados

na extração do derivado. Estas informações devem vir acompanhadas do laudo de análise do fornecedor.

d.2.4. Testes de autenticidade (caracterização organoléptica, identificação macroscópica e microscópica);

d2.5. Testes de pureza e integridade, incluindo: cinzas, cinzas insolúveis em ácido clorídrico, umidade, pesquisa de matérias estranhas, pesquisa de contaminantes microbiológicos e de metais pesados. Em caso de utilização de métodos para eliminação de contaminantes, descrever o método e a pesquisa de eventuais alterações da matéria-prima.

d2.6. Análise qualitativa e quantitativa dos princípios ativos e/ou marcadores, quando conhecidos, ou classes de compostos químicos característicos da espécie.

e) Controle de qualidade do produto acabado:

E1. Apresentar a descrição detalhada de todas as metodologias utilizadas no controle de qualidade, com os métodos analíticos devidamente validados para o medicamento, de acordo com o GUIA PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS E BIOANALÍTICOS, indicando a sua fonte bibliográfica ou de desenvolvimento.

E2. Resultado da prospecção (Screening) fitoquímica, ou perfil cromatográfico (Fingerprint) por cromatografia líquida de alta eficiência - CLAE ou cromatografia gasosa - CG, quando cabível. Apresentar tradução quando o idioma não for inglês ou espanhol;

f) Especificações do material de embalagem primária.

g) Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) emitido pela ANVISA, para a linha de produção na qual o produto classificado como medicamento fitoterápico será fabricado, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC. Este protocolo será válido desde que a linha de produção pretendida esteja satisfatória na última inspeção para fins de verificação do cumprimento de BPFC realizada.

h) Enviar informações adicionais de acordo com a legislação vigente sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível, quando cabível.

l) No caso de associações, apresentar estudos que justifiquem suas ações terapêuticas e evidência de uso tradicional.

4. Todos os documentos deverão ser encaminhados na forma de uma via impressa assinada na folha final e rubricada em todas as folhas pelo responsável técnico pela empresa. Adicionar cópia de todos os relatórios técnicos em disquete ou CD-ROM, com arquivos no formato arquivo.doc ou outro aceito pela ANVISA.

5. A ANVISA poderá, a qualquer momento e a seu critério, exigir provas adicionais relativas à identidade e qualidade dos componentes, e da segurança e da eficácia de um medicamento, caso ocorram dúvidas ou ocorrências que dêem ensejo a avaliações complementares, mesmo após a concessão do registro.

6. É obrigatório o envio de documentação referente a mais de um local de fabricação, caso a empresa solicite o registro em mais de um local de fabricação concomitantemente. Neste caso deverá ser apresentada a documentação técnica referente a cada local de fabricação.

7. Produtos Importados - Os fabricantes ou seus representantes que pretenderem comercializar medicamentos fitoterápicos produzidos em território estrangeiro, além dos dispositivos anteriores, terão que apresentar:

a) Autorização da empresa fabricante para o registro, representação comercial e uso da marca no Brasil, quando aplicável.

b) Cópia do Certificado de BPFC emitido pela ANVISA para a empresa fabricante, atualizado, por linha de produção.

b.1. No caso da ANVISA ainda não ter realizado inspeção na empresa fabricante, será aceito comprovante do pedido de inspeção sanitária à ANVISA, 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.

b.2. A ANVISA poderá, conforme legislação espe-

cífica, efetuar a inspeção da empresa fabricante no país ou bloco de origem.

c) Comprovação do registro do produto, emitida pelo órgão responsável pela vigilância sanitária do país origem. Na impossibilidade, deverá ser apresentada comprovação de comercialização, emitida pela autoridade sanitária do país em que seja comercializado, ou autoridade sanitária internacional.

d) Metodologia de controle de qualidade físico-química, química, microbiológica e biológica que o importador realizará, de acordo com a forma farmacêutica e apresentação: produto terminado, a granel ou na embalagem primária. Caso o método não seja farmacopeico, enviar a validação da metodologia analítica.

e) Cópia do Certificado de BPFC emitido pela ANVISA ou do protocolo do pedido de inspeção para este fim, para a linha de produção da empresa requerente do registro, quando se tratar de importação de produto a granel ou em sua embalagem primária.

f) Para produtos farmacêuticos importados a granel, na embalagem primária ou terminados, os resultados e avaliação do teste de estabilidade na embalagem final de comercialização devem seguir o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS. Enviar cópia dos resultados originais deste estudo, ficando facultado à empresa o envio da tradução, caso o idioma seja o inglês ou espanhol. A tradução será obrigatória nos demais idiomas. Havendo necessidade de importar amostras, dever-se-á solicitar à ANVISA a devida autorização para esta importação.

g) Contar o prazo de validade do produto importado a granel a partir da data de fabricação do produto no exterior, e não da data de embalagem no Brasil, respeitando o prazo de validade registrado na ANVISA.

h) Todo o material apresentado relativo ao produto, tais como os relatórios de produção e controle de qualidade, e as informações contidas em rótulos, bulas e embalagens, devem estar em idioma português, atendendo à legislação em vigor. Os documentos oficiais em idioma estrangeiro, usados para fins de registro, expedidos pelas autoridades sanitárias, deverão ser acompanhados de tradução juramentada na forma da lei.

8. A segurança de uso e a(s) indicação(ões) terapêutica(s)

deverão ser validadas através de uma das três opções abaixo:

8.1. Atingir no mínimo 6 pontos, com estudos publicados entre as obras da ?LISTA DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS PARA AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA DE FITOTERÁPICOS?, conferidos de acordo com a escala descrita a seguir:

a) Três (3) pontos a cada inclusão em obra relacionada no Grupo I.

b) Dois (2) pontos a cada inclusão em obra relacionada no Grupo II.

c) Um (1) ponto a cada inclusão em obra relacionada no Grupo III.

d) Meio (0,5) ponto a cada inclusão em publicação técnico-científica, brasileira e/ou internacional, não incluídas nos Grupos I, II e III, que contenha informações relativas à segurança de uso e às indicações terapêuticas propostas. No mínimo 50% da pontuação obtida deverá originar-se de estudos em seres humanos. Inclusões e alterações à LISTA DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS PARA AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA DE FITOTERÁPICOS serão publicadas periodicamente em função da experiência acumulada pela área de registro de fitoterápicos da ANVISA com apoio de consultores externos.

8.2. Apresentar comprovação de segurança de uso (toxicologia pré-clínica, toxicologia clínica) e de eficácia terapêutica (farmacologia pré-clínica, farmacologia clínica) do medicamento. Os ensaios clínicos deverão atender às exigências estipuladas pelo Conselho Nacional de Saúde - CNS. Os ensaios de toxicologia pré-clínica deverão utilizar como parâmetro mínimo o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE TOXICIDADE PRÉ-CLÍNICA DE FITOTERÁPICOS.

8.3. Apresentar levantamento bibliográfico (etnofarmacológico e de utilização, documentações tecnicocientíficas ou publicações), que será avaliado consoante os seguintes critérios:

a) indicação de uso: episódica ou para curtos períodos de tempo;

b) coerência com relação às indicações terapêuticas propostas;

c) ausência de risco tóxico ao usuário;

d) ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas, ou presentes dentro de limites comprovadamente seguros;

e) comprovação de uso seguro por um período igual ou superior a 20 anos.

9. Caso o medicamento integre a última publicação da LISTA DE REGISTRO SIMPLIFICADO DE FITOTERÁPICOS, nas condições ali definidas, não há necessidade de validar as indicações terapêuticas e a segurança de uso. Esta é uma sistemática simplificada de registro, onde devem ser respeitadas integralmente as especificações citadas: parte usada, padronização, formas de uso, indicações/ações terapêuticas, dose, via de administração, posologia quando descrita e restrição de uso. Poderão ser formuladas outras formas farmacêuticas na mesma via de administração, desde que sejam apresentados os cálculos de equivalência de doses entre as formas extrativas e as formas farmacêuticas propostas. Inclusões à LISTA DE REGISTRO SIMPLIFICADO DE FITOTERÁPICOS serão publicadas periodicamente em função da experiência acumulada pela área de registro de fitoterápicos da ANVISA com apoio de consultores externos.

Capítulo III - DAS MEDIDAS DO PÓS - REGISTRO

1. As alterações de registro devem seguir os procedimentos especificados na GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES E INCLUSÕES PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS.

2. A ANVISA poderá realizar análise de controle, em lotes comercializados, para fins de monitoração da qualidade e conformidade do medicamento com o registrado, em laboratórios oficiais.

3. Decorrido o prazo de validade declarado para o medicamento, a empresa deverá protocolar, na forma de complementação de informações ao processo, relatório de resultados e avaliação final do estudo de estabilidade de longa duração dos três lotes apresentados na submissão, de acordo com o cronograma previamente apresentado, assim como a declaração do prazo de validade e cuidados de conservação definitivos. A falta deste encaminhamento implicará em infração sanitária.

4. Todas as empresas, no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade do registro já concedido, deverão apresentar à ANVISA, os seguintes

documentos para efeito de renovação:

a) Formulário de petição devidamente preenchido;

b) Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;

c) Certificado de Responsabilidade Técnica, atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia.

d) Apresentar cópia de notas fiscais comprovando a comercialização do medicamento em um máximo de 3 (três) notas por forma farmacêutica. Poderá ser apresentada uma declaração referente às apresentações comerciais não comercializadas para as quais a empresa tenha interesse em manter o registro, desde que pelo menos uma apresentação daquela forma farmacêutica tenha sido comercializada. Os Laboratórios Oficiais, quando não houver a produção do medicamento no referido período, deverão apresentar a justificativa da não comercialização.

e) Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) emitido pela ANVISA, para a linha de produção na qual o produto classificado como medicamento fitoterápico será fabricado, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC. Este protocolo será válido desde que a linha de produção pretendida esteja satisfatória na última inspeção para fins de verificação do cumprimento de BPFC realizada.

f) Apresentar comprovante de um sistema de farmacovigilância na empresa para monitorização de falhas terapêuticas e efeitos colaterais indesejáveis, de acordo com legislação específica.

g) A última versão de bula impressa que acompanha o produto em suas embalagens comerciais.

h) Apresentar listagem que contemple todas as alterações e/ou inclusões pós-registro ocorridas durante o último período de validade do registro do produto, acompanhados de cópia do D.O.U., ou na ausência, cópia do(s) protocolo(s) da(s) petição(ões) correspondente(s).

i) Para produtos importados apresentar os respectivos laudos de três lotes importados nos últimos três anos do controle de qualidade físico-químico, químico, microbiológico e biológico, de acordo com a forma farmacêutica, realizado pelo importador no Brasil.