

Consolidado de normas da COFID

Coordenação de Fitoterápicos, Dinamizados e Notificados
(COFID)

Gerência de Tecnologia Farmacêutica (GTFAR)

Gerência Geral de Medicamentos (GGMED)

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Brasília, outubro de 2009

A Coordenação de Fitoterápicos, Dinamizados e Notificados (COFID) é uma coordenação dentro da Gerência de Tecnologia Farmacêutica (GTFAR) da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Tem por atribuição emitir documentos circunstanciados e conclusivos em relação ao registro e pós-registro de medicamentos fitoterápicos, dinamizados (homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos) e notificação de medicamentos conforme legislação vigente. Considerando os diversos assuntos que lhes são pertinentes, a COFID/GTFAR/GGMED elaborou um consolidado o qual disponibiliza nesse texto. Nas páginas iniciais são citadas as normas mais utilizadas no registro ou notificação dos medicamentos supracitados e nas páginas seguintes é detalhado o entendimento vigente sobre as mesmas, todas com *hiperlinks* que conduzem diretamente ao texto das normas.

1. MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

a. NORMAS VIGENTES

- i. [RDC nº 48, de 16/03/2004: Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.](#)
 - ii. [RE nº 88, de 16/03/2004: Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de Fitoterápicos.](#)
 - iii. [RE nº 90, de 16/03/2004: Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos.](#)
 - iv. [RE nº 91, de 16/03/2004: Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro de fitoterápicos.](#)
 - v. [IN nº 5, de 11/12/2008: Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado.](#)
- ### **b. TEXTOS ORIENTATIVOS SOBRE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS**
- i. [Posicionamentos da Câmara Técnica da Fitoterápicos \(CATEF\) quanto ao registro de medicamentos fitoterápicos.](#)
 - ii. [Controle de qualidade de extratos vegetais e fitoterápicos.](#)
 - iii. [Orientações sobre o item 8.3 da RDC 48/04.](#)

2. MEDICAMENTO DINAMIZADO

a. NORMAS VIGENTES

- i. [RDC nº. 26, de 30/03/2007: Dispõe sobre o registro de medicamentos dinamizados industrializados homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos.](#)
- ii. [IN nº 3, de 11/04/2007: Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos dinamizados.](#)
- iii. [IN nº 4, de 11/04/2007: Guia para a realização de estudos de estabilidade para medicamentos dinamizados.](#)
- iv. [IN nº 5, de 11/05/2007: Dispõe sobre os limites de potência para registro e notificação de medicamentos dinamizados.](#)
- v. [Tabela da IN nº. 5 de 11/05/2007: Potências para registro e notificação de medicamentos dinamizados.](#)



3. MEDICAMENTOS NOTIFICADOS

a. NORMAS VIGENTES

- i. [RDC nº 199, de 26/10/2006: Dispõe sobre os medicamentos de notificação simplificada.](#)
- ii. [IN nº 03 de 28/04/2009: Anexo atualizado da RDC 199, de 26/10/2006.](#)

4. NORMAS GERAIS APLICADAS A MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS, DINAMIZADOS E NOTIFICADOS

- a. [Lei nº 6360, de 23/09/1976](#) e [Decreto nº 79094, de 05/01/1977](#). Normas gerais de vigilância sanitária, incluindo registro de medicamentos.
- b. [RDC nº 47, de 08/09/2009](#). Regras para bulas de medicamentos.
- c. [RDC nº 333, de 19/11/2003](#). Regras para embalagens e nome comercial.
- d. [RDC nº 96, de 17/12/2008](#). Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos.
- e. [RE nº 1, de 29/07/2005](#). Guia para a realização de estudos de estabilidade.
- f. [RE nº 899, de 29/05/2003](#). Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos.
- g. [RDC nº 37, de 08/07/2009](#). Admissibilidade de Farmacopéias Internacionais.
- h. [RDC nº 138, de 29/05/2003](#). Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos.
- i. [RDC nº 305, de 14/11/2002](#) e [RDC nº 68, de 28/03/2003](#). Referentes à Encefalopatia Espongiforme Transmissível.
- j. [RE nº 1548 de 23/09/2003](#). Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas.
- k. [RE nº 572, de 05/04/2002](#). Determinações sobre tartarazina.
- l. Portaria nº [185, de 08/03/1999](#) e [RDC 72 de 07/04/2004](#). Informações referentes à importação.
- m. [Resolução RDC nº 25, de 29/03/2007](#). Dispõe sobre terceirização de controle de qualidade.



Orientações sobre registro de medicamentos fitoterápicos e dinamizados e notificação simplificada de medicamentos

Esse texto traz comentários com o objetivo de esclarecer aspectos da legislação sanitária referentes ao registro ou pós-registro dos medicamentos fitoterápicos, dinamizados e aos notificados. Procuram esclarecer a conduta da COFID frente a determinados aspectos ou situações derivadas da aplicação da legislação sanitária e sua interpretação. Referem-se sempre à legislação vigente quando de sua elaboração, e serão constantemente atualizados, informando-se a data da última atualização.

1 - MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Diversas normas regulamentam a produção de medicamentos, incluindo os fitoterápicos. Medicamentos fitoterápicos podem ser manipulados ou industrializados, conforme a legislação brasileira. Podem ainda ser destinados a uso humano ou veterinário, sendo os para uso humano regulamentados pela ANVISA e os para uso veterinário regulamentados pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA).

A manipulação de medicamentos para uso humano é feita em farmácias com autorização da Vigilância Sanitária (estadual ou municipal), com base em preparações magistrais (elaboradas a partir de prescrições médicas, de dentistas ou veterinários) ou oficinais (constantes no Formulário Nacional ou nos compêndios oficializados no país). A norma que regulamenta a manipulação é a Resolução de Diretoria Colegiada ([RDC no. 67/07](#)), atualizada pela [RDC no. 87/08](#), que define as Boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias.

Apenas os medicamentos fitoterápicos industrializados para uso humano são registrados na ANVISA. Para o registro de medicamentos fitoterápicos existe regulamentação específica desde 1967, a [Portaria 22](#), que foi seguida pela [Portaria 06](#), publicada em 1995, [RDC 17](#), publicada em 2000, e a vigente, [RDC 48](#), publicada em 16 de março de 2004.

O registro de medicamentos é o instrumento através do qual o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia do produto no órgão ou na entidade competente, pela avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionada com a eficácia, segurança e qualidade destes produtos, para sua introdução no mercado e sua comercialização ou consumo.

1.1 REGISTRO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Anteriormente à solicitação de registro, a empresa deve notificar a produção de lotes-piloto de acordo com o [Guia para a notificação de lotes piloto](#), isso não é necessário no caso de produtos importados. Essa notificação é encaminhada à Gerência Geral de Inspeção e Controle de Insumos, Medicamentos e Produtos (GGIMP), não sendo objeto de análise da COFID.

1.1.1 Documentação

O dossiê de registro é composto por uma parte documental, um relatório técnico e um relatório de segurança e eficácia. Na parte documental, é exigida a apresentação dos seguintes

documentos atualizados: Cópia de licença de funcionamento da empresa (Alvará Sanitário); Certificado de Responsabilidade Técnica (CRT) emitido pelo Conselho Regional de Farmácia (CRF); cópia do protocolo da notificação da produção de lotes-piloto e formulários de petição (FP) preenchidos, contendo todas as informações sobre a composição do produto (matéria(s)-prima(s) ativa(s), informando inclusive o teor de marcador(e), e excipiente(s)), nome comercial, forma farmacêutica, embalagens, restrição de venda, prazo de validade e cuidados de conservação. Informações sobre o correto preenchimento dos FPs podem ser obtidas no *site* da ANVISA através do *link*: <http://www.anvisa.gov.br/servicos/form/med/registro.htm>.

1.1.2 Relatório Técnico

Para cada forma farmacêutica deve ser elaborado um relatório técnico, contendo o relatório completo de produção e as metodologias de controle do processo produtivo. Nessa etapa do dossiê, devem ser descritas as formas farmacêuticas a serem produzidas, a nomenclatura botânica completa da planta e excipientes conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB) ou Denominação Comum Internacional (DCI), com as quantidades expressas no Sistema Internacional (SI) e a indicação de sua função na fórmula. É necessária a descrição de todas as etapas do processo produtivo contemplando equipamentos e metodologias utilizadas, descrição dos critérios de identificação do lote a ser produzido e seu tamanho máximo e mínimo.

1.1.3 Informações gerais

Segundo a [RDC no. 48/04](#), fitoterápico é o medicamento obtido por processos tecnologicamente adequados, empregando exclusivamente matérias-primas ativas vegetais, com finalidade profilática, curativa ou paliativa ou para fins de diagnóstico. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Não podem ser incluídos no medicamento fitoterápico substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais.

Além da RDC 48/04, outras normas complementam as orientações quanto ao registro de medicamentos fitoterápicos, algumas se referem exclusivamente a medicamentos fitoterápicos, como a Resolução Específica (RE) [88/04](#), que apresenta a “Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos”; [IN 05/08](#), com a “Lista de fitoterápicos de registro simplificado”; [RE 90/04](#), que publicou o “Guia para realização dos testes de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos”; e a [RE 91/04](#); com o “Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de fitoterápicos”.

Além dessas normas, o registro e pós-registro de medicamentos fitoterápicos seguem os demais regulamentos para medicamentos a serem registrados na ANVISA, ou seja, [Lei 6360/76](#) e [Decreto 79094/77](#), como normas orientadoras gerais para registro de medicamentos; regras para bulas de medicamentos: [RDC 47/09](#); regras para embalagens e nome comercial: [RDC 333/03](#); regras para publicidade de medicamentos: [RDC 96/08](#); “Guia para realização de estudos de estabilidade de medicamentos”: [RE 01/05](#); e o “Guia para validação de metodologias analíticas e bioanalíticas de medicamentos”: [RE 899/03](#).

Os estudos de estabilidade e validação para medicamentos fitoterápicos seguem os regulamentos gerais estabelecidos para medicamentos pela ANVISA, porém, devido à complexidade de sua composição, foram adotadas orientações específicas disponíveis no site da ANVISA, através dos textos orientativos: [Posicionamentos da CATEF quanto ao registro de Medicamentos Fitoterápicos](#) e [Controle de qualidade de extratos vegetais e fitoterápicos](#).

1.1.4 Estabilidade

O estudo de estabilidade foi projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico na validade esperada. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento.

A [RE 01/05](#), além de outras informações, preconiza três tipos de estudos para fins de registro de medicamentos na ANVISA: o acelerado, o de longa duração e o de acompanhamento. No estudo acelerado, amostras do medicamento acondicionadas em sua embalagem primária devem ser submetidas, durante seis meses, a condições de 40 °C e umidade relativa que pode ser de 75%, caso a embalagem primária seja constituída de material semipermeável, ou isento de controle de umidade quando for usado material de embalagem impermeável.

Já o estudo de longa duração objetiva estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento. Esse estudo deve ser conduzido em condições de temperatura de 30° C e de umidade relativa conforme determinado para o estudo acelerado, durante o número de meses que se deseja atribuir como prazo de validade. Os resultados finais do estudo de longa duração, assim como a declaração do prazo de validade e cuidados definitivos de conservação devem ser apresentados à ANVISA logo que concluídos, na forma de complementação das informações ao processo.

O estudo de acompanhamento é realizado para verificar se o medicamento mantém as características demonstradas no estudo de longa duração. Esse estudo deve ser realizado a cada 12 meses e disponibilizado no momento da inspeção da indústria farmacêutica. O resultado desses testes pode ser solicitado na renovação do registro do produto, como prova adicional relativa à qualidade dos componentes de um medicamento, de acordo com o item 5 do Capítulo II da [RDC 48/04](#).

Os testes a serem realizados abrangem, dentre outros, características físicas do produto, análise qualitativa e quantitativa de marcadores e controle microbiológico. Conforme orientação da Farmacopéia Brasileira, observar as seguintes orientações aplicáveis a quaisquer formas farmacêuticas: analisar a presença de microorganismos totais e dos patógenos: *Pseudomonas aeruginosas*; *Staphylococcus aureus*; *Slmonella sp.*; *Escherichia coli*. Há descrição de metodologia para identificação dos patógenos na Farmacopéia Brasileira 4ª Ed., V.5.1.7; USP 28, 2005, pág. 2246/2681 e Farmacopéia Européia 5ª Ed., Suplemento 4.6, 01/2004, pág. 387. Para análise de microorganismos totais, há metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira, 4ª Ed., V.5.1.6. Quando não há monografia do produto estipulando os limites máximos aceitáveis, pode-se considerar os descritos na Farmacopéia Internacional, vol. 5, pág. 29 e 30, 2003, que são: preparações para uso tópico: fungos totais: 10² por g ou ml, bactérias totais: 10² por g ou ml e preparações orais: fungos totais: 10², bactérias totais: 10³. É facultativa ainda a análise dos microorganismos de presença indesejável para formas farmacêuticas sólidas, conforme descrito na Farmacopéia Brasileira 4ª Ed. (*Bacillus cereus*, *Enterobacter sp*, *Cândida albicans* e *Aspergillus flavus/ parasiticus*).

A metodologia analítica aplicada para verificar o teor de marcador e a análise qualitativa dos lotes colocados em teste de estabilidade deve ser a validada no momento do registro do produto, ou então, conforme alteração peticionada e deferida. Os resultados dos testes de estabilidade devem incluir uma curva de calibração realizada na mesma data e nas mesmas condições analíticas da amostra, uma vez que a equação da reta não é uma constante e varia de uma corrida analítica para outra.

1.1.5 Terceirização

A empresa pode optar por terceirizar uma parte da produção ou do controle de qualidade, mas deverá fazê-lo em laboratórios habilitados pela Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde

(REBLAS) ou em outras empresas fabricantes de medicamentos que tenham Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) atualizado. Informações sobre contratos de terceirização podem ser obtidas nas [RDC 25/07](#), [185/99](#) e através do link: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2003/180703.htm>.

1.1.6 Controle de qualidade

Atualmente, os fitoterápicos igualam-se aos medicamentos sintéticos nos requisitos para o registro, sendo exigidas avaliações desde a matéria-prima vegetal, passando pelos derivados, até o produto final, o medicamento.

A [RDC no. 48/04](#) define que a produção de fitoterápicos siga as BPFC, regulamentadas pela [RDC no. 210/03](#). Além disso, as empresas devem apresentar documentação comprobatória dos testes de autenticidade, pureza e integridade e das análises qualitativa e quantitativa dos princípios ativos ou marcadores, quando conhecidos, ou classes de compostos químicos característicos da espécie. Também devem apresentar a documentação pertinente à realização da prospecção fitoquímica ou do perfil cromatográfico do produto acabado. Devem ser apresentadas ainda informações, de acordo com a legislação vigente, sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET), ou justificativa da ausência deste documento, quando for o caso.

No processo de registro de medicamentos fitoterápicos, para a matéria-prima vegetal, é avaliada a confirmação da identidade botânica, sua integridade, caracteres organolépticos, presença de material estranho, cinzas, umidade, contaminantes micro e macroscópicos e metais pesados. No derivado, adicionalmente deve ser informada a parte da planta utilizada, quais os métodos de extração foram empregados e se há presença de resíduos de solvente. No produto final, o controle varia de acordo com a forma farmacêutica, mas sempre avalia a integridade e estabilidade do produto (inclusive pela dosagem de marcadores), além da ausência de contaminação microbiana.

1.1.7 Validação

Todas as metodologias analíticas empregadas devem ser oficialmente reconhecidas no país, por meio da Farmacopéia Brasileira, ou validadas conforme o disposto na [RE 899/03](#). A legislação admite que as metodologias farmacopeicas não precisem ser validadas. São consideradas metodologias farmacopeicas as presentes na Farmacopéia Brasileira e nas últimas edições das Farmacopéias oficializadas no país, que são, atualmente: Farmacopéia Alemã, Farmacopéia Americana, Farmacopéia Argentina, Farmacopéia Britânica, Farmacopéia Européia, Farmacopéia Francesa, Farmacopéia Internacional (OMS), Farmacopéia Japonesa, Farmacopéia Mexicana, Farmacopéia Portuguesa, conforme estabelecido na [RDC 37/2009](#).

A Farmacopéia Brasileira está passando por um processo de revisão, em parceria com universidades brasileiras, que culminará, em maio de 2010, com a publicação da 5ª edição que revogará as quatro edições anteriores. Para isso, todas as monografias passaram por consulta pública para avaliação e contribuições da população, incluindo as monografias de plantas medicinais e seus derivados, através das Consultas públicas 24 e 38 de 2009.

Se o derivado utilizado no produto final tiver sido extraído da planta com o mesmo solvente utilizado na metodologia farmacopeica e não possua adição de excipientes, não é necessária a apresentação da validação da metodologia analítica. Uma alteração na obtenção do extrato ou adição de algum excipiente leva a uma composição diferente do extrato e será considerado como uma mudança na composição do produto acabado, ensejando uma revalidação da metodologia analítica, de acordo com o guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, conforme item 1.12.2 da [RE 899/03](#). Os parâmetros a serem revalidados dependem principalmente da alteração realizada no processo/procedimento, mas de forma geral, são especificidade, exatidão e precisão.

A maioria dos extratos tem lactose ou aerosil adicionado na preparação do extrato. Como o laudo do fornecedor não especifica essa informação, recomenda-se que seja feita a revalidação.

É necessário que a monografia se refira à apresentação/etapa do produto para o qual se apresentem os testes, ou seja, uma monografia de planta medicinal pode ser apresentada nos testes referentes à droga vegetal, mas não no produto final. Para o produto final, podem ser apresentadas apenas monografias que descrevam o produto conforme solicitado no registro, sendo, em alguns casos, permitida a apresentação da monografia de um derivado de droga vegetal acompanhada de revalidação da metodologia com relação à análise do produto acabado, ou pelo menos da validação da etapa de extração do ativo.

Não havendo a descrição da metodologia analítica nos compêndios oficiais, deve ser feita a validação com o objetivo de demonstrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida, qual seja, a determinação qualitativa, quantitativa ou semi-quantitativa dos marcadores. Para tanto, o método deve apresentar os parâmetros para validação explicitados na [RE 899/03](#): especificidade, precisão, exatidão, linearidade e repetibilidade. Todas as metodologias utilizadas no controle da qualidade devem ser referenciadas com a indicação da fonte bibliográfica ou de desenvolvimento.

1.1.8 Comprovação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos

Um critério obrigatório para o registro de fitoterápicos é a comprovação da sua segurança e eficácia. Para isso, de acordo com a [RDC 48/04](#), as empresas poderão utilizar quatro alternativas:

1.1.8.1 A primeira delas é a apresentação de estudos pré-clínicos e clínicos, como ocorre com os medicamentos novos registrados na ANVISA. Os fitoterápicos possuem um guia para ensaios toxicológicos pré-clínicos específico, a [RE no. 90/04](#), que estabelece os critérios mínimos aceitáveis para o estudo toxicológico agudo, sub-crônico e crônico, os testes para medicamentos de uso tópico e o estudo especial de genotoxicidade. Para os estudos clínicos, devem ser seguidas as determinações do Conselho Nacional de Saúde (CNS), através das [Resoluções 196/96](#) e [251/97](#), além da [RDC no. 39/2008](#). Deve ser solicitada anuência para a realização da pesquisa clínica junto a Gerência de Segurança e Eficácia (GESEF) da ANVISA.

1.1.8.2 Uma segunda forma possível para a comprovação de segurança e eficácia é a obtenção de pontuação definida a partir da apresentação de estudos farmacológicos e toxicológicos presentes nas obras contidas na “Lista de Referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos”, publicada como [RE 88/04](#). Essa norma disciplina a utilização de artigos científicos e monografias publicadas sobre a espécie que se pretende registrar para comprovar segurança e eficácia. No mínimo, a metade dos artigos apresentados deve ser sobre ensaios clínicos. Os estudos citados têm que se referir ao derivado específico que se pretende registrar e apresentar as mesmas indicações solicitadas para o produto em dosagens semelhantes às testadas no estudo.

1.1.8.3 Outra forma possível é a apresentação de levantamento bibliográfico etnofarmacológico, mostrando eficácia e segurança do produto que tenha uso comprovado por um período igual ou superior a 20 anos. Nesse caso, é necessário considerar o tempo de uso proposto para o medicamento, que deve ser episódico ou curto, e uma busca detalhada por substâncias químicas potencialmente tóxicas ao usuário. É necessário ainda apresentar comprovação de que o produto não é potencialmente tóxico, sendo para isso solicitado um teste de toxicologia pré-clínica. Um [texto exclusivo](#) sobre essa forma de comprovação de segurança e eficácia foi escrito e se encontra disponível no site da ANVISA.

1.1.8.4 Existe ainda uma lista de espécies vegetais de registro simplificado, publicada como [IN no. 05/08](#), que contempla 36 espécies vegetais para as quais é dispensada a comprovação de eficácia e segurança, considerando a quantidade de estudos que já foi publicado sobre cada uma dessas espécies. Se o solicitante do registro seguir todos os parâmetros especificados na lista citada, que são: parte da planta, forma de uso, quantidade de marcador, indicações, via de administração, dose

diária e restrições de uso, fica dispensada a apresentação de comprovação de eficácia e segurança no processo de registro.

1.1.9 Bulas

Como a legislação permite essas quatro formas de comprovação de segurança e eficácia, chegou-se a situação de existir no mercado diversos produtos registrados com base no mesmo derivado de droga vegetal com diferentes perfis de uso, ou seja, diferentes indicações farmacêuticas permitidas, diferente posologia e restrições de uso. Nesse sentido, padronizou-se as informações fornecidas sobre medicamentos fitoterápicos à população e aos prescritores por meio da publicação da [RDC 95/08](#), atualizada pela [RDC 47/09](#), que padroniza as informações disponíveis nas bulas de medicamentos fitoterápicos obtidos de 13 espécies vegetais, selecionadas entre as mais registradas e constantes do registro simplificado. Os textos de bulas hoje padronizados estão disponíveis através do link: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/bula_padronizadas_fitoterapico.pdf, e, logo que for concluído o sistema, deverão ser disponibilizadas através do Bulário eletrônico da ANVISA. Os textos de bulas foram elaborados pelo corpo técnico da COFID e revisados pela [CATEF](#). Os textos padronizados só podem ser modificados em dois casos: 1 – quando da republicação da norma, que pode ocorrer por iniciativa da ANVISA ou por solicitação de qualquer interessado; 2 – quando forem apresentados estudos clínicos específicos para o produto conforme disposto na [RDC 47/09](#).

Os outros medicamentos fitoterápicos que ainda não tiveram suas bulas padronizadas seguem a [RDC 47/09](#) em forma e conteúdo.

1.1.10 Rotulagem

A regulamentação da rotulagem de fitoterápicos segue a [RDC 333/03](#), que dispõe, além das embalagens, sobre a elaboração de nomes de medicamentos. Esta resolução não é específica para fitoterápicos, mas contempla itens que versam apenas sobre o assunto, como: a obrigação de inclusão da nomenclatura botânica (espécie) e do texto “FITOTERÁPICO”, em caixa alta e com tamanho de letra de 30% do nome de marca do produto. Não são permitidas referências a “Medicamentos Naturais” ou congêneres, que transmitam ao consumidor a idéia de produto inócuo ou possuidor de propriedades especiais.

Pode-se especificar o tipo de derivado de droga vegetal utilizado (extrato, suco, óleo, e outros) logo após ou abaixo da nomenclatura botânica.

Especificamente com relação aos nomes adotados para fitoterápicos, a [RDC 333/03](#) explicita a possibilidade de adotar o nome popular ou sinônimo usual na literatura técnica. Na falta destes, poderá ser adotada uma parte da nomenclatura botânica associada ao nome da empresa. Após o nome comercial deve estar presente a nomenclatura botânica.

Deve-se observar também o nome escolhido para o fitoterápico de modo a não induzir o consumidor a erro ao solicitar um nome semelhante a outro existente no mercado, segundo a [Lei 6.360/76](#) e o item 3.4, do anexo da [RDC 333/03](#). É necessário que haja uma distinção em pelo menos três letras, com relação ao nome de outro produto já comercializado. Outro aspecto importante é a proibição de designações, nomes geográficos, símbolos, figuras, desenhos ou quaisquer indicações na rotulagem dos produtos que possibilitem interpretação falsa, erro ou confusão quanto à origem; procedência, natureza, composição ou qualidade, ou que atribuam ao produto, finalidades ou características diferentes daquelas que realmente possua.

1.1.11 Renovação

A renovação de registro de fitoterápicos também é contemplada pela [RDC 48/04](#), sendo necessário, no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade do registro já concedido, protocolar a solicitação de renovação na ANVISA. A data válida para contagem é de recebimento da solicitação na ANVISA, não sendo considerados carimbos postais.

Exige-se a comprovação da comercialização do produto (notas fiscais), CBPFC, demonstração da existência de um sistema de farmacovigilância, atualização, se necessário, dos relatórios de produção e controle de qualidade, além dos resultados finais do estudo de estabilidade de longa duração, caso não tenha sido aditados ao processo de registro. Podem ser solicitados também os resultados de estudo de estabilidade de acompanhamento. A petição de renovação de registro não apresentada, ou apresentada fora do prazo, acarreta automaticamente perda do registro do produto por caducidade.

Ainda, segundo o Item 5 do Cap. I da [RDC 48/04](#), 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.

1.1.12 Alterações pós-registro

Juntamente com a [RDC 48/04](#), foi publicada a [RE 91/04](#), que versa exclusivamente sobre alterações pós-registro de fitoterápicos. Esta resolução esclarece os documentos e testes necessários a serem apresentados para a ANVISA no momento da solicitação de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro. Todas as alterações e inclusões pós-registro devem ser aprovadas pela ANVISA previamente a sua realização por parte do fabricante.

1.1.13 Restrição de Venda

A restrição de venda de fitoterápicos é definida em duas resoluções: [RDC 138/03](#) e [IN 05/08](#). Para os medicamentos que forem registrados pelo registro simplificado, a descrição do tipo de restrição de venda está exposto na [IN 05/08](#). Os fitoterápicos que não forem registrados pelo registro simplificado, devem seguir as determinações da [RDC 138/04](#), que dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. Caso seja solicitado o registro para um medicamento fitoterápico cuja espécie vegetal esteja presente na [IN 05/08](#), mas apresentando outra forma de comprovação de segurança e eficácia, ou seja, que possuam indicações terapêuticas diferentes das previstas no registro simplificado, o mesmo seguirá o disposto na [RDC 138/03](#), podendo ficar diferente da restrição imposta pela [IN 05/08](#).

As classes terapêuticas que estiverem descritas na [RDC 138/04](#) como, por exemplo, antiespasmódicos e cicatrizantes, têm sua classificação de venda como isentos de prescrição médica. Todas as classes não previstas na referida RDC devem ter sua venda restrita à apresentação de receita médica ou, ainda, serem classificadas como de venda “sob retenção de receita”, dependendo da indicação terapêutica alegada para o medicamento.

1.1.14 Plantas medicinais

O comércio de plantas medicinais é regulamentado no país através da [Lei no. 5.991/73](#), que determina, no Art. 7º, que “A dispensação de plantas medicinais é privativa das farmácias e ervanárias, observados o acondicionamento adequado e a classificação botânica.” Esse artigo não foi ainda regulamentado, deixando em aberto os requisitos de qualidade para plantas medicinais,

como também sua segurança e eficácia. Plantas medicinais não podem ser comercializadas como medicamentos, não podendo alegar indicações terapêuticas em suas embalagens.

Drogas vegetais, ou seja, plantas medicinais após processo de coleta, secagem e estabilização não podem ser registradas como medicamentos fitoterápicos atualmente conforme determina a RDC 48/04. Nesse sentido, a ANVISA publicou recentemente duas Consultas Públicas (CP), editadas em 23 de junho de 2009, com o objetivo de regulamentar o comércio de plantas medicinais. A [CP no. 35/09](#) traz as normas para a notificação eletrônica de 51 espécies vegetais que foram selecionadas com base no uso tradicional. Para cada espécie foram padronizadas indicações terapêuticas, forma de uso, quantidade a ser ingerida e os cuidados e restrições a serem observados no seu uso. Esses produtos não se enquadraram como medicamentos, tendo as boas práticas de fabricação específicas que também estão em discussão através da [CP 36/09](#).

1.1.15 Políticas públicas

No âmbito das Políticas Públicas, estão vigentes, desde 2006, a [Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares \(PNPIC\)](#) no SUS e a [Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos - PNPMF](#), por meio da Portaria 971/06 e do Decreto 5.813/06, respectivamente.

Em dezembro de 2008, foi publicada a [Portaria nº 2.960](#), que aprovou o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e criou o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. O primeiro objetivo do programa é construir e aperfeiçoar o marco regulatório em todas as etapas da cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos, a partir dos modelos e experiências existentes no Brasil e em outros países. Em função disso, a Anvisa está promovendo a adequação dos regulamentos relativos ao tema.

1.1.16 CATEF

Em 2004, por meio da [Resolução RDC nº 296](#), foi instituída a Câmara Técnica de Medicamentos Fitoterápicos (CATEF), uma instância colegiada, de natureza consultiva, vinculada tecnicamente à COFID. A CATEF tem por finalidade assessorar a COFID nos procedimentos relativos a medicamentos fitoterápicos. O regimento e a portaria que nomeou os membros participantes foram republicada em 2007 através das Portarias [453/07](#), e [454/07](#) respectivamente. Cabe a CATEF manifestar-se quanto à definição de métodos, de procedimentos científicos e tecnológicos relativos à análise da qualidade, eficácia e da segurança desses medicamentos, inclusive emitindo recomendações. Representantes da COFID participam regularmente da CATEF. Além disso, dois desses membros também fazem parte dos Comitês da Farmacopéia Brasileira relacionados a Plantas Medicinais e Fitoterápicos.

1.1.17 Fitoterápicos registrados

A COFID realizou um levantamento dos fitoterápicos registrado no Brasil, até março de 2008, que foi publicado na [Revista Brasileira de Farmacognosia](#). Segundo este levantamento, há cerca de 512 medicamentos fitoterápicos registrados, dos quais 432 são simples, totalizando 162 espécies vegetais registradas.

1.1.18 Perspectivas

Em 26 de maio de 2009, foi publicada, no site da ANVISA, a Consulta Pública ([CP](#)) no. [31/09](#) com o objetivo de atualizar o regulamento para registro de medicamentos fitoterápicos. As principais modificações propostas são relativas à adequação aos conceitos definidos pela [Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos \(PNPMF\)](#) e a adoção de alternativas ao controle de

qualidade. O documento traz uma reestruturação da [RDC 48/04](#), com modificações no enquadramento para cada exigência nas diferentes fases de análise de registro de um fitoterápico, ou seja, droga vegetal, derivado de droga vegetal e produto final. O prazo de consulta foi de 30 dias, estando agora o texto em fase final de consolidação.

Também foi publicada a [CP 03/09](#), em 13 de janeiro de 2009, com a proposta de RDC que dispõe sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Essa CP trouxe um anexo específico para BPFC de medicamentos fitoterápicos. Ficou em consulta pública por 60 dias, prorrogados por mais 60. A proposta final de norma que irá substituir a [RDC 210/03](#) está em fase final de consolidação.

2. MEDICAMENTOS DINAMIZADOS

Até 2007, a ANVISA registrava apenas medicamentos homeopáticos. Após a publicação da [RDC 26/07](#), duas novas classes de medicamentos foram reconhecidas, antroposóficos e anti-homotóxicos e as três passaram a denominar-se de medicamentos dinamizados.

Medicamentos dinamizados, segundo a referida RDC, são preparados a partir de substâncias que são submetidas a triturações sucessivas ou diluições seguidas de succussão, ou outra forma de agitação ritmada, com finalidade preventiva ou curativa a serem administrados conforme a terapêutica homeopática, homotoxicológica e antroposófica. As definições de cada uma dessas classes de medicamentos estão descritas na [RDC 26/07](#) e não serão aqui repetidas

Medicamentos dinamizados podem ser manipulados em farmácia de manipulação ou industrializados. Apenas os industrializados são registrados na ANVISA. Esse texto se deterá aos medicamentos industrializados.

2.1 REGISTRO DE MEDICAMENTOS DINAMIZADOS

Anteriormente à solicitação de registro, a empresa deve notificar a produção de lotes-piloto de acordo com o [Guia para a notificação de lotes piloto](#), isso não é necessário no caso de produtos importados. Essa notificação é encaminhada a GGIMP, não sendo objeto de análise da COFID.

2.1.1 Documentação

O dossiê de registro é composto por uma parte documental, o relatório técnico (produção e controle de qualidade) e o relatório de segurança e eficácia. Na parte documental, é exigida a apresentação dos documentos atualizados: Cópia de licença de funcionamento da empresa (Alvará Sanitário), Certificado de Responsabilidade Técnica (CRT), emitido pelo Conselho Regional de Farmácia (CRF), cópia do protocolo da notificação da produção de lotes-piloto, via original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária (GRU), comprovante de enquadramento de porte da empresa e formulários de petição (FP) preenchidos, contendo todas as informações sobre a composição do produto, nome comercial, forma farmacêutica, embalagens, prazo de validade e cuidados de conservação. Informações sobre o correto preenchimento dos FPs podem ser obtidas no site da ANVISA através do link: <http://www.anvisa.gov.br/servicos/form/med/registro.htm>.

2.1.2 Relatório técnico de produção

Para cada fórmula farmacêutica deve ser elaborado um relatório técnico contendo o relatório completo de produção e as metodologias de controle do processo produtivo, esses devem ser apresentados em língua portuguesa. Nessa etapa do dossiê, devem ser descritas as formas

farmacêuticas que serão produzidas, o insumo ativo e excipientes conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB) ou Denominação Comum Internacional (DCI) com a quantidade expressa no Sistema Internacional e a indicação de sua função na fórmula. É necessária a descrição detalhada de todas as etapas do processo de produção, contemplando inclusive os equipamentos utilizados metodologias utilizadas, tamanho máximo e mínimo e a descrição dos critérios de identificação do lote a ser produzido. É necessário apresentar resultados do estudo de estabilidade acelerado, acompanhados dos resultados do estudo de estabilidade de longa duração, concluído ou em andamento.

2.1.3 Relatório técnico de controle de qualidade

Deve ser apresentado, para o produto acabado, produto a granel, para o insumo ativo e insumo inerte um relatório contendo o método de análise e suas especificações com a cópia da referência bibliográfica reconhecida pela ANVISA. Caso o método de análise tenha sido desenvolvido pela empresa, utilizando-se ou não de referências bibliográficas não reconhecidas pela ANVISA, deve-se apresentar validação de acordo com o “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”, em vigor, atualmente a [RE 899/03](#). Esse relatório, também, é composto por informações adicionais, de acordo com a legislação vigente, sobre controle da EET, ou justificativa da ausência deste documento. Deve-se anexar cópia do laudo de análise do fornecedor referente a insumos ativos e insumos inertes com os métodos descritos nas farmacopéias e compêndios reconhecidos pela ANVISA.

2.1.4 Validação

Todas as metodologias analíticas empregadas devem ser oficialmente reconhecidas no país, através da Farmacopéia Brasileira, ou validadas conforme o disposto na [RE 899/03](#). A legislação admite que as metodologias farmacopeicas não precisem ser validadas. São consideradas metodologias farmacopeicas, as presentes na Farmacopéia Brasileira e nas últimas edições das Farmacopeias oficializadas no País, que são: Farmacopéia Alemã, Farmacopéia Americana, Farmacopéia Argentina, Farmacopéia Britânica, Farmacopéia Européia, Farmacopéia Francesa, Farmacopéia Internacional (OMS), Farmacopéia Japonesa, Farmacopéia Mexicana, Farmacopéia Portuguesa, conforme estabelecido na [RDC 37/2009](#).

A Farmacopéia Brasileira está passando por um processo de revisão, em parceria com universidades brasileiras, que culminará, em maio de 2010, com a publicação da 5ª edição da Farmacopéia Brasileira que revogará as quatro edições anteriores. Para isso, todas as monografias estão em consulta pública para avaliação e contribuições da população, incluindo as monografias de plantas medicinais e seus derivados.

É necessário que a monografia se refira à apresentação/etapa do produto para o qual se apresentem os testes, ou seja, uma monografia de planta medicinal pode ser apresentada nos testes referentes à droga vegetal, mas não no produto final. Para o produto final, podem ser apresentadas apenas monografias que descrevam o produto conforme solicitado no registro, sendo, em alguns casos, permitida a apresentação da monografia de um derivado de droga vegetal acompanhada de revalidação da metodologia com relação à análise do produto acabado, ou pelo menos da validação da etapa de extração do ativo.

Não havendo metodologia nos compêndios oficiais, deve ser feita a validação com o objetivo de demonstrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida, ou seja, a determinação qualitativa, quantitativa e/ou semi-quantitativa dos marcadores. Para tanto, o método deve apresentar os parâmetros especificados para validação explicitados na [RE 899/03](#): especificidade, precisão, exatidão, linearidade e repetibilidade. Todas as metodologias utilizadas no controle da qualidade devem ser submetidas à ANVISA com a indicação da fonte bibliográfica ou de desenvolvimento

2.1.5 Estabilidade

O estudo de estabilidade foi projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico na validade esperada. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento.

A [IN 04/07](#), além de outras informações, preconiza três tipos de estudos para fins de registro de medicamentos na ANVISA: o acelerado, o de longa duração e o de acompanhamento. No estudo acelerado, as amostras do medicamento acondicionadas em sua embalagem primária devem ser submetidas, durante seis meses, a condições de 40 °C e umidade relativa que pode ser de 75%, caso a embalagem primária seja constituída de material semipermeável, ou isento de controle de umidade quando do uso de material impermeável.

O estudo de longa duração objetiva estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento. Esses estudos devem ser conduzidos em condições de temperatura de 30° C e em umidade relativa variando conforme determinado para o estudo acelerado durante o número de meses que se deseja atribuir como prazo de validade. Os resultados finais do estudo de longa duração, assim como a declaração do prazo de validade e cuidados definitivos de conservação devem ser apresentados à ANVISA logo que concluídos, na forma de complementação das informações ao processo.

O estudo de acompanhamento é realizado para verificar se o medicamento mantém as características demonstradas no estudo de longa duração. Esse estudo deve ser realizado a cada 12 meses e disponibilizado no momento da inspeção da indústria farmacêutica, podendo ser solicitado na renovação do registro.

A [IN 04/2007](#) traz uma tabela com as diferentes formas farmacêuticas e quais os testes exigidos para cada uma delas. A empresa deverá realizar o doseamento no estudo de estabilidade apenas para os medicamentos que contenham Tintura Mãe (TM) ou primeira dinamização decimal equivalente à TM.

A metodologia analítica aplicada para verificar o teor de marcador e a análise qualitativa dos lotes colocados em teste de estabilidade, no caso acima especificado, deve ser a validada no momento do registro do produto, ou então, conforme alteração peticionada e deferida. Os resultados dos testes de estabilidade devem incluir uma curva de calibração realizada na mesma data e nas mesmas condições analíticas da amostra, uma vez que a equação da reta não é uma constante e varia de uma corrida analítica para outra.

Deve ser também realizado o controle microbiológico. Conforme orientação da Farmacopéia Brasileira, observar as seguintes orientações aplicáveis a quaisquer formas farmacêuticas: analisar a presença de microorganismos totais e dos patógenos: *Pseudomonas aeruginosas*; *Staphylococcus aureus*; *Salmonella sp.*; *Escherichia coli*. Há descrição de metodologia para identificação dos patógenos na Farmacopéia Brasileira 4ª Ed., V.5.1.7; USP 28, 2005, pág. 2246/2681 e Farmacopéia Européia 5ª Ed., Suplemento 4.6, 01/2004, pág. 387. Para análise de microorganismos totais, há metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira, 4ª Ed., V.5.1.6. Quando não há monografia do produto estipulando os limites máximos aceitáveis, pode-se considerar os descritos na Farmacopéia Internacional, vol. 5, pág. 29 e 30, 2003, que são: preparações para uso tópico: fungos totais: 10² por g ou ml, bactérias totais: 10² por g ou ml e preparações orais: fungos totais: 10², bactérias totais: 10³. É facultativa ainda a análise dos microorganismos de presença indesejável para formas farmacêuticas sólidas, conforme descrito na Farmacopéia Brasileira 4ª Ed. (*Bacillus cereus*, *Enterobacter sp*, *Cândida albicans* e *Aspergillus flavus/ parasiticus*).

Na [IN 04/2007](#) há a previsão da apresentação de um estudo anteriormente realizado para formas farmacêuticas comparadas. No caso de medicamentos da mesma empresa (com mesmo 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. Neste caso, o medicamento escolhido para o estudo de estabilidade será aquele que contiver o insumo ativo em menor dinamização.

2.1.6 Comprovação da segurança e eficácia

O medicamento dinamizado deve apresentar indicação terapêutica segundo os fundamentos da homeopatia, homotoxicologia ou antroposofia, conforme a categoria em que se enquadrem, com embasamento nas matérias médicas homeopáticas, nas referências bibliográficas reconhecidos pela ANVISA ([IN nº 3/2007](#)), estudos clínicos e/ou toxicológicos, patogenesias ou revistas científicas. A indicação terapêutica alegada para o produto deve ser comprovada através do envio de cópias das referências citadas.

No caso de substância que não conste na Tabela de potências para registro e notificação de medicamentos dinamizados ([IN nº 05/2007](#)), cabe ao fabricante estabelecer e comprovar a segurança do uso na concentração pretendida, através de estudos toxicológicos não clínicos e clínicos adequados ao perfil da substância.

2.1.7 Restrição de venda

O medicamento dinamizado industrializado será sob prescrição quando em formas farmacêuticas injetáveis ou quando em sua composição contiver pelo menos um dos componentes ativos em dinamização menor que o valor descrito na “Tabela de potências para registro e notificação de medicamentos dinamizados” ([IN nº 05/2007](#)), ou igual ou maior que 7CH ou D21, conforme a escala.

O medicamento dinamizado industrializado será de venda isenta de prescrição médica quando em forma farmacêutica de uso externo ou quando contiver dinamização(ões) igual ou acima do valor descrito na “Tabela de potências para registro e notificação de medicamentos dinamizados” ([IN nº 05/2007](#)) e até 6CH ou 20D conforme a escala.

2.1.8 Rotulagem

A regulamentação da rotulagem de medicamentos dinamizados segue a [RDC nº 333/03](#) e a [RDC nº 26/2007](#). A [RDC nº 333/03](#) não é específica para medicamentos dinamizados e dispõe, além das embalagens, sobre a elaboração de nomes de medicamentos. A RDC 26/2007 esclarece que, além de seguir o que preconiza o regulamento vigente para rotulagem de medicamentos, deve constar: a potência, a escala, a via de administração, a forma farmacêutica e a denominação do(s) insumo(s) ativo(s) utilizando a nomenclatura oficial das farmacopéias e compêndios oficialmente reconhecidos pela ANVISA.

Todas as embalagens de medicamentos dinamizados industrializados, sujeito a registro ou notificação, devem ter o texto "HOMEOPÁTICO" ou "ANTROPOSÓFICO" ou "ANTIHOMEOTÓXICO", de acordo com a aplicabilidade terapêutica.

Os medicamentos homeopáticos industrializados sujeitos a notificação, integrantes da Farmacopéia Homeopática Brasileira devem ostentar em todas as embalagens os dizeres "FARMACOPÉIA HOMEOPÁTICA BRASILEIRA" em letra de 1,5 mm, em caixa alta, e conter obrigatoriamente a escala e a potência pertinentes, a via de administração e a forma farmacêutica.

Os medicamentos dinamizados industrializados sujeitos a notificação não poderão ostentar em sua rotulagem indicação terapêutica e nome comercial e devem conter a seguinte frase: "Não use este medicamento sem orientação de seu clínico", em tamanho de letra de 1,5 mm em caixa alta.

2.1.9 Bula

Os medicamentos dinamizados não possuem bulas padronizadas, portanto a forma e conteúdo das bulas deve seguir o disposto na [RDC 47/2009](#).

As bulas para o paciente devem conter os itens relativos às partes Identificação do medicamento, Informações ao paciente e Dizeres legais. As bulas devem conter apenas as informações relativas às apresentações comercializadas dos medicamentos.

As bulas para os profissionais de saúde podem contemplar as informações relativas a todas as apresentações comercializadas do medicamento, independente das formas farmacêuticas, vias de administração e concentrações.

A [RDC 47/2009](#) dispõe detalhadamente sobre os itens que devem estar contidos nas bulas e as frases obrigatórias para os medicamentos dinamizados. Como exemplo, no tópico Indicações, deve-se destacar que: Este medicamento é um auxiliar no tratamento de.. complementado pela indicação aprovada no registro.

2.1.10 Terceirização

A empresa pode optar por terceirizar uma parte da produção ou do controle de qualidade, mas deverá fazê-lo em laboratórios habilitados pela Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde (REBLAS) ou em outras empresas fabricantes de medicamentos que tenham Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) atualizado. Informações sobre contratos de terceirização podem ser obtidas nas [RDC 25/07](#), [185/99](#) e através do link: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2003/180703.htm>.

2.1.11 Renovação

A renovação de registro dos medicamentos dinamizados é contemplada pela [RDC 26/2007](#), sendo necessário, no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade do registro já concedido protocolar a solicitação de renovação na ANVISA. A data válida para contagem é de recebimento da solicitação na ANVISA, não sendo considerados carimbos postais.

É necessário apresentar formulários de petição devidamente preenchidos; via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou da isenção, quando for o caso; Certificado de Responsabilidade Técnica atualizado, emitido pelo CRF, de acordo com a legislação vigente; cópia de notas fiscais comprovando a comercialização do medicamento por forma farmacêutica; 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 protocolo da(s) petição(ões) correspondente(s); para produtos importados apresentar os respectivos laudos de três lotes importados nos últimos três anos do controle de qualidade físico-químico, químico, microbiológico e, ou biológico, de acordo com a forma farmacêutica, realizado pelo importador no Brasil.

A ANVISA poderá realizar a análise de controle de lotes comercializados para fins de monitoração da qualidade e conformidade do medicamento com o registrado/notificado, em laboratórios oficiais. Petição de renovação de registro não apresentada, ou apresentada fora do prazo, acarreta automaticamente perda do registro do produto por caducidade.

2.1.12 Alterações pós-registro

A [RDC nº 26/2007](#), em seu Anexo III, versa sobre alterações pós-registro de medicamentos dinamizados. Este Anexo esclarece os documentos e testes necessários a serem apresentados para a

ANVISA no momento da solicitação de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro. Todas as alterações e inclusões pós-registro devem ser aprovadas pela ANVISA previamente a sua realização por parte do fabricante.

3. MEDICAMENTOS DE NOTIFICAÇÃO SIMPLIFICADA

A notificação simplificada consiste na comunicação à autoridade sanitária federal da fabricação, importação e comercialização de medicamentos de baixo risco à saúde quando observadas todas as características de uso e qualidade descritas na [RDC nº 199/06](#). É processada mediante peticionamento eletrônico, isento de taxa, no sítio eletrônico da Anvisa e não exime as empresas das obrigações do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle e das demais regulamentações sanitárias.

Os medicamentos sujeitos a notificação são isentos de prescrição médica, conforme § 2º Art. 3º da [RDC nº 199/06](#).

A notificação destes medicamentos deve ser precedida pela notificação da produção de lotes piloto de acordo com o [Guia para a notificação de lotes piloto](#), exceto para produtos que possuem cadastro ou registro vigente junto à Anvisa.

A primeira etapa da notificação consiste na habilitação da empresa. A habilitação poderá ser solicitada mediante a apresentação do CBPFC publicado ou do protocolo de solicitação do pedido de CBPFC, desde que a empresa possua *status* satisfatório no Banco de dados da Gerência Geral de Inspeção da Anvisa. Somente após a validação pela Anvisa a empresa conseguirá notificar medicamentos.

A notificação é apenas por meio eletrônico. Não há necessidade de entrega de documentos físicos.

A empresa só poderá notificar os medicamentos constantes no [Anexo I da IN nº 03/09](#), que atualizou a “Lista padronizada de medicamentos sujeitos a notificação simplificada”, conforme as informações nele listadas.

Atualmente, com a publicação da [IN nº 03/09](#), há 75 produtos passíveis de notificação. Conforme último levantamento, 87 empresas encontram-se habilitadas e podem realizar a notificação simplificada de medicamentos, sendo que 40% delas são de grande porte.

3.1 Controle de qualidade

As especificações analíticas para o produto acabado devem estar de acordo com monografia inscrita em compêndio oficialmente reconhecido pela Anvisa, de acordo com a [RDC 37/09](#). Na ausência de monografia oficial para o produto acabado, deverão ser realizados os testes descritos nos métodos gerais da Farmacopéia Brasileira e demais testes necessários, desenvolvidos pelo fabricante, para garantir a qualidade do medicamento. Todo laudo de análise de controle de qualidade do produto acabado, independente da forma farmacêutica, deve apresentar, no mínimo, as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência: características organolépticas/aparência; identificação e teor do(s) princípio(s) ativo(s); limites microbianos: contagem de bactérias e fungos totais e pesquisa de patógenos.

Para as formas farmacêuticas sólidas, a empresa deve acrescentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência: desintegração; dissolução; dureza; peso médio; e umidade.

Para as formas farmacêuticas líquidas e semi-sólidas, a empresa deve acrescentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência: pH; densidade; viscosidade; e volume ou peso médio.

3.2 Bula e rotulagem

A rotulagem dos medicamentos de notificação simplificada deve seguir o estabelecido no Anexo II da [RDC nº 199/06](#), ficando dispensada de apresentação de bula.

Os medicamentos de notificação simplificada devem citar, em sua rotulagem, seu enquadramento, adotando a frase: “MEDICAMENTO DE NOTIFICAÇÃO SIMPLIFICADA RDC nº. 199/2006. AFE nº.”. Os medicamentos devem adotar para sua identificação, o nome do produto ou sinônimo presentes no [Anexo I da IN nº 03/09](#), sendo facultada a adoção de marca ou nome comercial.

3.3 Estabilidade

Para os ensaios de estabilidade deverão ser seguidas as orientações do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade de medicamentos, a [RE nº 01/05](#).

O estudo de estabilidade foi projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico na validade esperada. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento.

A [RE 01/05](#), além de outras informações, preconiza três tipos de estudos para fins de registro de medicamentos na ANVISA: o acelerado, o de longa duração e o de acompanhamento. No estudo acelerado, amostras do medicamento acondicionadas em sua embalagem primária devem ser submetidas, durante seis meses, a condições de 40 °C e umidade relativa que pode ser de 75%, caso a embalagem primária seja constituída de material semipermeável, ou isento de controle de umidade quando for usado material de embalagem impermeável.

Já o estudo de longa duração objetiva estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento. Esse estudo deve ser conduzido em condições de temperatura de 30° C e de umidade relativa conforme determinado para o estudo acelerado, durante o número de meses que se deseja atribuir como prazo de validade. Os resultados finais do estudo de longa duração, assim como a declaração do prazo de validade e cuidados definitivos de conservação devem ser apresentados à ANVISA logo que concluídos, na forma de complementação das informações ao processo.

O estudo de acompanhamento é realizado para verificar se o medicamento mantém as características demonstradas no estudo de longa duração. Esse estudo deve ser realizado a cada 12 meses e disponibilizado no momento da inspeção da indústria farmacêutica.

Ao notificar seus produtos, a empresa deve encaminhar os estudos de estabilidade em um arquivo no formato pdf eletronicamente, o de longa duração, caso já esteja concluído, ou o acelerado acompanhado do de longa duração em andamento, conforme disposto na RE 01/05. Nesse segundo caso, quando concluído o estudo de longa duração, a empresa deverá fazer nova notificação à ANVISA incluindo o resultado do resultado de longa duração concluído.

Os testes a serem realizados abrangem, dentre outros, características físicas do produto, análise qualitativa e quantitativa do ativo e controle microbiológico. Conforme orientação da Farmacopéia Brasileira, observar as seguintes orientações aplicáveis a quaisquer formas farmacêuticas: analisar a presença de microorganismos totais e dos patógenos: *Pseudomonas aeruginosas*; *Staphylococcus aureus*; *Salmonella sp.*; *Escherichia coli*. Há descrição de metodologia para identificação dos patógenos na Farmacopéia Brasileira 4ª Ed., V.5.1.7; USP 28, 2005, pág. 2246/2681 e Farmacopéia Européia 5ª Ed., Suplemento 4.6, 01/2004, pág. 387. Para análise de microorganismos totais, há metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira, 4ª Ed., V.5.1.6. Quando não há monografia do produto estipulando os limites máximos aceitáveis, pode-se considerar os descritos na Farmacopéia Internacional, vol. 5, pág. 29 e 30, 2003, que são: preparações para uso tópico: fungos totais: 10² por g ou ml, bactérias totais: 10² por g ou ml e preparações orais: fungos totais: 10², bactérias totais: 10³. É facultativa ainda a análise dos microorganismos de presença

indesejável para formas farmacêuticas sólidas, conforme descrito na Farmacopéia Brasileira 4ª Ed. (*Bacillus cereus*, *Enterobacter sp*, *Cândida albicans* e *Aspergillus flavus/parasiticus*).

3.4 Terceirização

A empresa pode optar por terceirizar uma parte da produção, mas deverá fazê-lo em empresas fabricantes de medicamentos que tenham CBPFC atualizado e que também estejam habilitadas eletronicamente para a notificação simplificada. Informações sobre contratos de terceirização podem ser obtidas nas [RDC 25/07](#), Portaria [185/99](#) e através do link: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2003/180703.htm>.

3.5 Renovação

Todas as notificações devem ser renovadas a cada cinco anos, mediante nova notificação de cada produto, respeitando os prazos estabelecidos no Art. 12 da [Lei nº. 6.360/76](#).

3.6 Solicitações de inclusões, alterações e exclusões

Solicitações de inclusões, alterações e exclusões de medicamentos no Anexo I da IN nº 03/09 poderão ser requeridas através do preenchimento do formulário ([Anexo III da RDC nº 199/06](#)) que deverá ser enviado para o e-mail medicamento.notificado@anvisa.gov.br.

3.7 Notificação de medicamentos dinamizados

Somente os medicamentos dinamizados que possuam um único insumo ativo isentos de prescrição, conforme disposto na “Tabela de potências para registro e notificação de medicamentos dinamizados industrializados” ([IN nº 05/2007](#)), são passíveis de notificação. Medicamentos injetáveis não são passíveis de notificação, todas as demais formas farmacêuticas (glóbulos, comprimidos, pós, óvulos, supositórios, cremes, pomadas, géis, soluções orais, soluções oftálmicas, soluções nasais e outras formas farmacêuticas), para uso interno e/ou externo, são passíveis de notificação.

A notificação deverá ser solicitada individualmente para cada produto e por cada forma farmacêutica. Estes, obrigatoriamente terão denominação conforme nomenclatura científica, não sendo admitida a adoção de marca ou nome de fantasia. Os medicamentos dinamizados notificados devem adotar o “Folheto de orientações ao consumidor para medicamentos dinamizados sujeitos a notificação de comercialização” o qual deve apresentar os itens relativos às partes Identificação do Medicamento, Informações ao Paciente e Dizeres Legais, com exceção do item "1. Para quê este medicamento é indicado?". As medidas para notificação de comercialização de medicamentos dinamizados estão descritas no [ANEXO I da RDC nº 26/2007](#).

Data de publicação do texto: 22/10/09